

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



in Kooperation mit

2.- 3. März 2023
GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

Das molekulare Tumorboard – Personalisierte Tumorthherapie am Beispiel von **GBG 093 - PADMA**



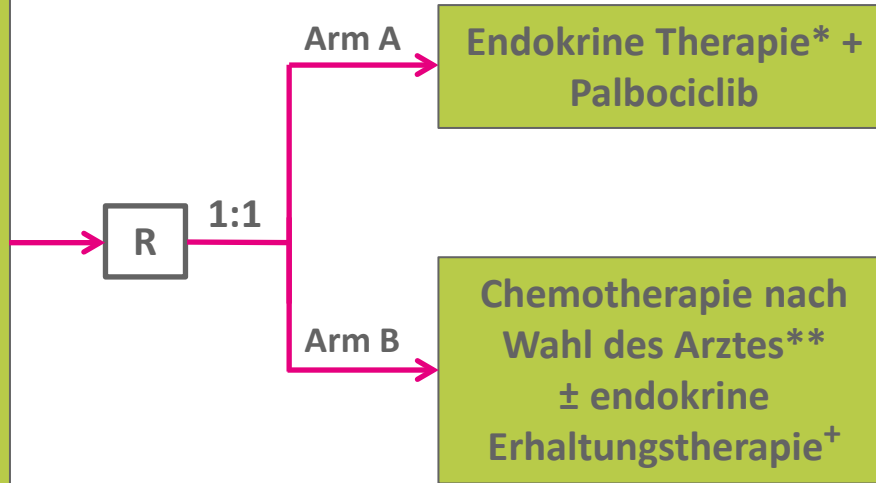
Conflict of Interest

- **Forschungsunterstützung:**
 - AstraZeneca, BioNTech, Eisai, Genentech, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, SeaGen
- **Vortragsstätigkeit:**
 - AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, SeaGen
- **Beratertätigkeit:**
 - AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, SeaGen

Studiendesign – Amendment 2

PATIENTENPOPULATION: N=150

- HR-positiver / HER2-negativ
- Keine vorhergehende Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs-erkrankung
- Männlich oder weiblich
- Prä-, peri-, post-menopausal
- Mono-Chemotherapie nach ärztlicher Beurteilung geeignet



Strata:

- Hormonresistent vs sensitiv
- symptomatisch vs asymptomatisch

* Exemestan, Letrozol oder Fulvestrant ± LHRH-Agonist.

** Epirubicin iv, Paclitaxel iv, Vinorelbin iv oder Capecitabin po

+ Letrozole, Exemestan, Fulvestrant oder Tamoxifen ± LHRH-Agonist

Primäres Studienziel

- Vergleich der Dauer bis zum Behandlungsversagen (Time-to-Treatment Failure, TTF) bei Patienten, die entweder eine vordefinierte Chemotherapie oder Palbociclib und endokrine Therapie erhalten haben
- Dieser „real-world-basierte“ Endpunkt ist definiert als die Zeit von Randomisation bis Abbruch der Therapie aufgrund von Progression, Nebenwirkungen der Therapie, Patientenwunsch oder Tod des Patienten

Sekundäre Studienziele

- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS)
- Vergleich der Dauer bis zur nächsten Behandlung (TFST) bzw. Chemotherapie (TFSCT)
- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS)
- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit
- Vergleich des Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen von Patienten anhand des Daily Monitoring Treatment Impact (DMTI):
 - PADMA Phone ePRO App
 - Call Tracking und Geofencing

Einschlusskriterien (Auswahl)

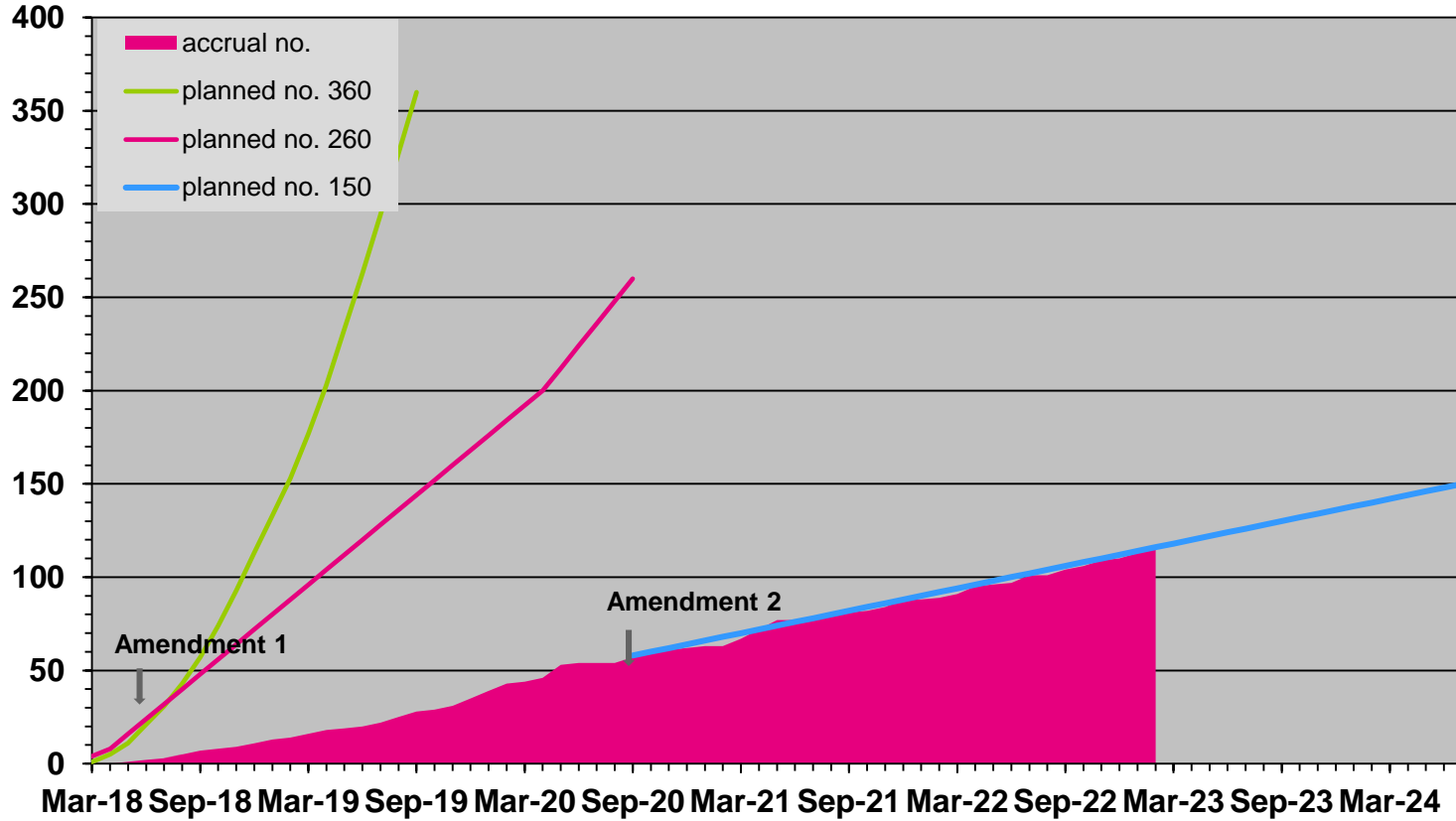
- Weibliche oder männliche Patienten
- Alter ≥ 18 Jahre
- Metastasierter, invasiver, HR+/HER2- Brustkrebs (histologisch bestätigt)
- Patienten, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet sind
- Symptomatischer oder asymptomatischer metastasierter Brustkrebs
- Lebenserwartung > 6 Monate

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Indikation nur für Poly-Chemotherapie oder nur für endokrine Therapie allein oder Bevacizumab
- Asymptomatische Knochenmetastasen als einzige metastasierte Stellen
- Unkontrollierte/unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem
- Patienten, die bereits eine Behandlung des metastasierten bzw. rezidivierenden Brustkrebs erhalten haben
- Einnahme von Produkten, die Johanniskraut enthalten

Real World!

Rekrutierung (Stand 15.02.2023) n = 115



Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsfrauenklinik Mainz	Marcus SCHMIDT	37
Universitätsfrauenklinik Freiburg	Beate RAUTENBERG	15
Helios-Klinikum Wuppertal	Vesna BJELIC-RADISIC	11
Klinikum Frankfurt/Höchst	Joachim ROM	7
Klinikum Worms	Matthias KÖGEL	6
Gemeinschaftspraxis Bad Neuenahr	Axel NACKE	4
Markus KH Frankfurt/M.	Marc THILL	4
Onkologische Praxis Bielefeld	Marianne JUST	3
Klinikum Pforzheim	Renu BUSS-STEIDLE	3

SAEs nach SOC (Stand 31.12.2022)

SOC	Anzahl: 45 (30 Patienten)
Infections and infestations	7
Blood and Lymphatic System Disorders	3
Nervous system disorders	6
Cardiac disorders	1
Vascular Disorders	4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2
Gastrointestinal disorders	6
Hepatobiliary disorders	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3
Renal and urinary disorders	3
General disorders and administration site conditions	4
Injury, poisoning and procedural complications	3
Surgical and medical procedures	1

Das Molekulare Tumorboard

- Genetische Untersuchungen an Tumorproben von PADMA und AMICA durch Next-Generation Sequencing (NGS)

Ziele:

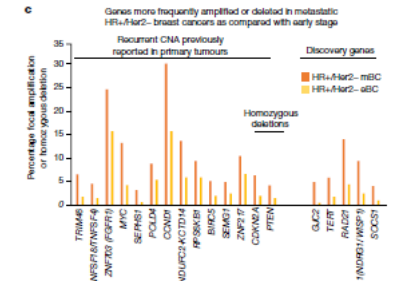
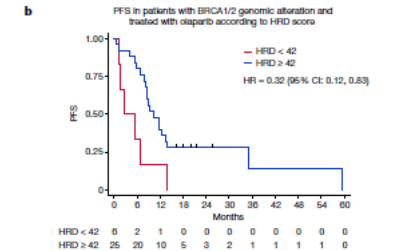
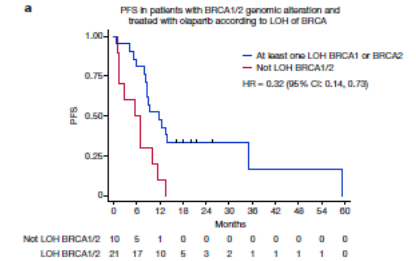
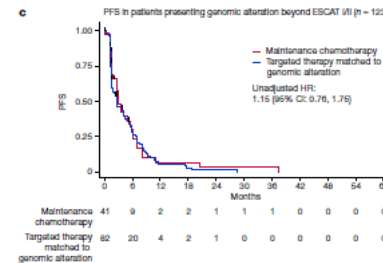
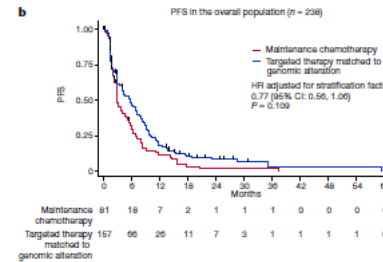
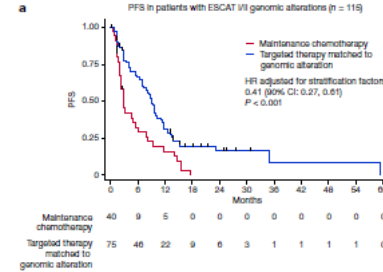
- Identifikation von Veränderungen im Tumor, die für die weitere Behandlung relevant sein könnten
- Identifikation von passenden Medikamenten und/oder klinischen Studien

ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT)

ESCAT-Evidenzstufen	Klinische Wertung	Klinische Implikation
I: Übereinstimmung zwischen Alteration und Medikament ist mit verbesserten Ergebnissen in klinischen Studien verbunden	Medikament, das Patienten mit der spezifischen molekularen Veränderung verabreicht wurde, hat zu einem verbesserten klinischen Ergebnis in prospektiven klinischen Studien geführt	Der Zugang zur Behandlung sollte als Standard betrachtet werden
II: Übereinstimmung von Alteration und Medikament ist mit antitumoraler Aktivität assoziiert, aber das Ausmaß des Nutzens ist unbekannt	Medikament, das einer molekular definierten Patientenpopulation verabreicht wird, führt wahrscheinlich zu einem klinischen Nutzen	"präferierende" Therapie entweder als prospektives Register oder als prospektive klinische Studie
III: Übereinstimmung zwischen Alteration und Medikament basierend auf Daten klinischer Studien bei anderen Tumorarten oder mit ähnlichen molekularen Veränderungen	Medikament, für das zuvor gezeigt wurde, dass es der molekular definierten Untergruppe bei einem anderen Tumortyp (oder mit einer anderen Mutation im gleichen Gen) nützt	Klinische Studien sollen mit Patienten diskutiert werden
IV: Präklinischer Nachweis der Umsetzbarkeit	Effektivität wird auf der Grundlage präklinischer Studien vorhergesagt	Die Behandlung nur im Zusammenhang mit klinischen Studien
V: Übereinstimmung zwischen Alteration und Medikament ist mit einem objektiven Ansprechen verbunden	Medikament ist aktiv, verlängert aber nicht das progressionsfreie- oder das Gesamtüberleben	Klinische Studien könnten in Betracht gezogen werden
X: Mangel an Beweisen für Umsetzbarkeit	Es gibt weder klinische noch präklinische Beweise dafür, dass eine genomische Veränderung ein potenzielles therapeutisches Ziel ist.	Der Befund sollte bei der klinischen Entscheidung nicht berücksichtigt werden

Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

- SAFIRO2-BREAST (n=238)
- Genomisch gezielte Therapie vs. Erhaltungskemotherapie
- ESCAT I/II HR 0,40; P<0,001
- Unselektiert HR 0,77; P=0,109
- ESCAT > II HR 1,15
- gBRCA-1m HR 0,36 / -2m HR 0,37
- „... driven by a framework of **target actionability** in patients with metastatic breast cancer.



Integration von MH Guide

Workflow der klinischen Studien



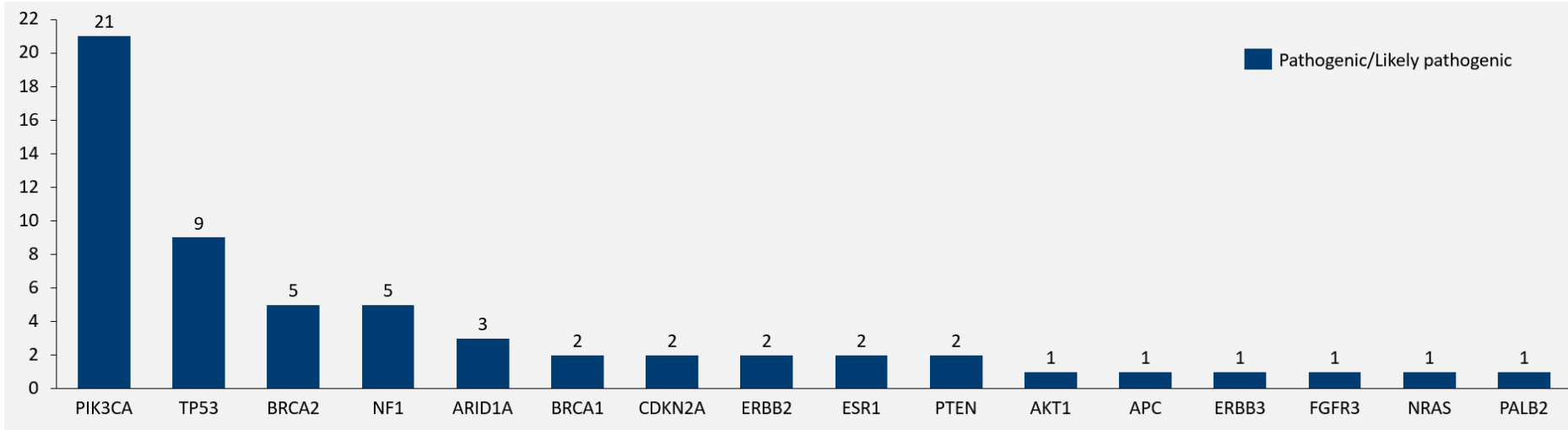
Auswahl FFPE Gewebe:

- die neueste Tumorprobe
- NGS geeignet

Archer VariantPlex Solid
Tumor Panel, Custom Panel
Marburg, 24 Gene – Illumina
NGS (MiniSeq)

AKT1	FGFR1
APC	FGFR2
ARID1A	FGFR3
ATM	KRAS
BRAF	MAP2K1
BRCA1	NF1
BRCA2	NRAS
CDKN2A	PALB2
CDKN2B	PIK3CA
ERBB2	PTEN
ERBB3	STK11
ESR1	TP53

Top Mutierte Gene PADMA



Fallbeispiel Patientin PADMA

Metastase Thoraxwand eines Mammakarzinoms, pT1c pN0, NST ; ER 80%; PR 80%, HER2-


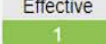





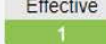




Clinical variant interpretations

Manage review, edit, and create clinical variant interpretations



Create CVI

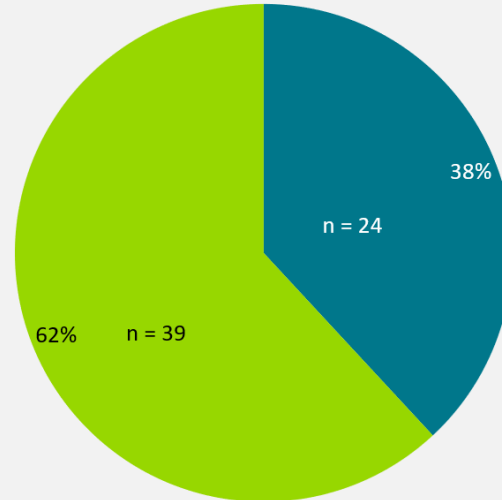
Additional variant information

Patient variant(s)	CVI variant(s)	Variant information	CVI impact	CVI information	Treatment
<p>> BRCA2 p.L2838fs (Included by user)</p>	BRCA2 p.1..3308 (FS)	 DEL Frameshift	<p>Effective</p>  1	    IA N/S	<ul style="list-style-type: none"> Rucaparib Olaparib PARP inhibitors Talazoparib
<p>> PIK3CA p.H1047R (Included by filters)</p>	PIK3CA p.H1047R	 SNV Missense	<p>Effective</p>  1	    IA N/S	<ul style="list-style-type: none"> Sirolimus Alpelisib+Fulvestrant Everolimus

Behandlungsoptionen PADMA

Zugelassene Behandlungsoptionen für ~40% der untersuchten Patientinnen in der Kohorte (n = 63)

Drug	CVI* Score
Alpelisib & Fulvestrant	7
Olaparib	7
Talazoparib	7
Pyrotinib	6
Afatinib	6
Capivasertib	6
Rucaparib	6
Trastuzumab Deruxtecan	6



* CVI = Molecular Health Clinical Variant Interpretation (CVIs) Score.
CVIs gleichen die bei einem Patienten entdeckten Varianten mit dem aktuellen Wissen und damit verbundene Behandlungen, Leitlinien und klinische Studien ab.
CVI Score 7 = FDA und/oder EMA Zulassung in der Indikation
CVI Score 6 = Mindestens in einer aussagekräftigen klinischen Studie mit einer großen Patientenzahl beobachtet und berichtet oder von der FDA und/oder EMA für eine andere Krebsentität zugelassen

Zeitplan PADMA

- Rekrutierungsphase: 48 Monate (Q-I 2018 - Q-I 2022)
- Studiendauer: 60 Monate
- First Patient In: 17-APR-2018

Kontakt

- **Leiter der Klinischen Prüfung PADMA:**

Prof. Dr. Marc Thill, AGAPLESION Markus-Krankenhaus Frankfurt am Main

E-Mail: marc.thill@fdk.info

- **Molekulares Tumorboard:**

TRAFO GBG

E-Mail: trafo@gbg.de

- **Projektmanagement PADMA:**

Konstantin Reißmüller

E-Mail: padma@gbg.de

AGO

MAMMAKARZINOM STATE OF THE ART

25.03.23

VIRTUELLES EVENT – SAVE THE DATE



Live-Stream für Fachkreise zur Vorstellung und Diskussion der wichtigsten Änderungen der AGO Empfehlungen.



In Zoom Breakout-Sessions zu verschiedenen Themen können Sie Ihre Fragen stellen und im kleinen Kreis mit uns diskutieren!



Im Anschluss sind alle Live-Streams in unserer on-demand Video-Library inkl. Link zu den Empfehlungsslides verfügbar.



Der Live-Stream ist eine zertifizierte CME-Fortbildung.

Jetzt registrieren unter ago2023.de – Kontakt für Rückfragen: ago@clin-sol.com – Telefon: 0931 730416

Vielen Dank!

