

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



Präzisions-Onkologie 2023

in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

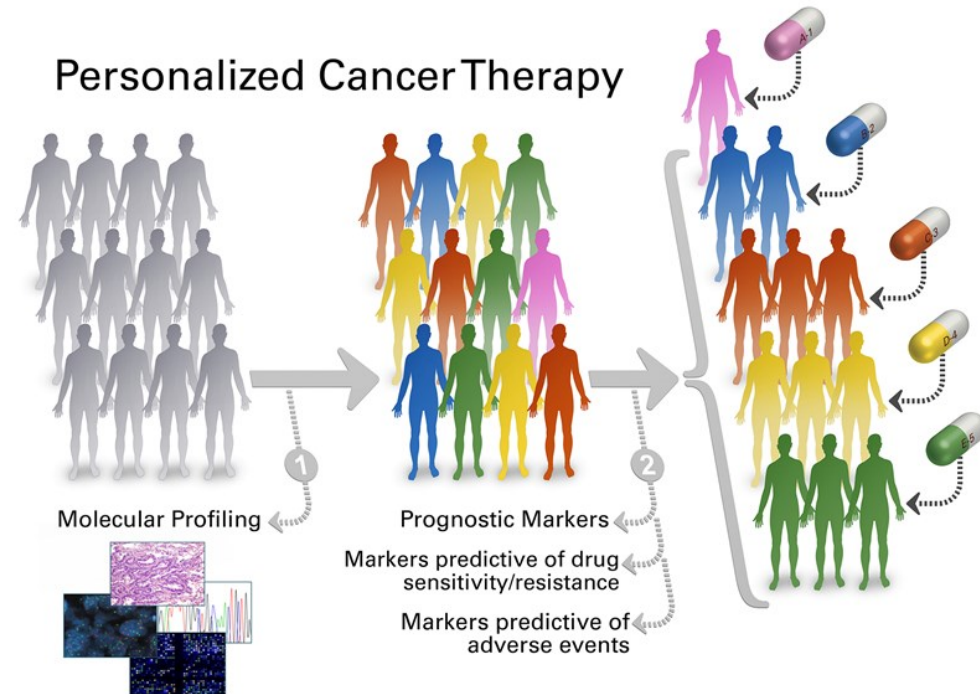
20 YEARS
ANNIVERSARY

Conflict of Interest


- Personal Fees, Honoraria or Travel grants
- from Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, GenomicHealth, Gilead, GSK, Lilly, Molecular Health, Mylan, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Seagen

Präzisions-Onkologie - Definition

- Die Präzisionsonkologie oder personalisierte Onkologie verfolgt das Ziel, jedem Krebspatienten anhand einer umfassenden **molekularen, zellulären** und **funktionellen Analyse seines Tumors** eine **individualisierte Behandlung** anzubieten.

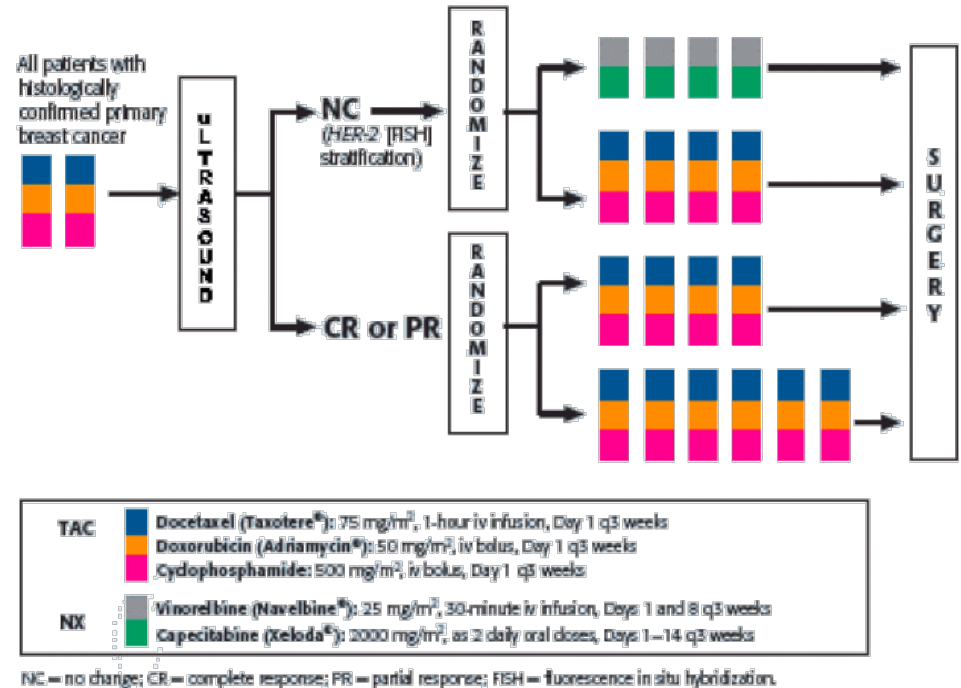


Präzision auf verschiedenen Ebenen

- **Funktionell**
 - Therapieansprechen (klinisch, pathologisch)
 - **Zellulär**
 - Biomarker (ER, PgR, HER2, Ki67, PD-L1, TILs)
 - **Molekular**
 - Keimbahnmutationen (*BRCA1/2*)
 - somatische Mutationen (*PIK3CA, ESR1,*)
-  molekulare Tumorboards

■ Funktionelle Präzision

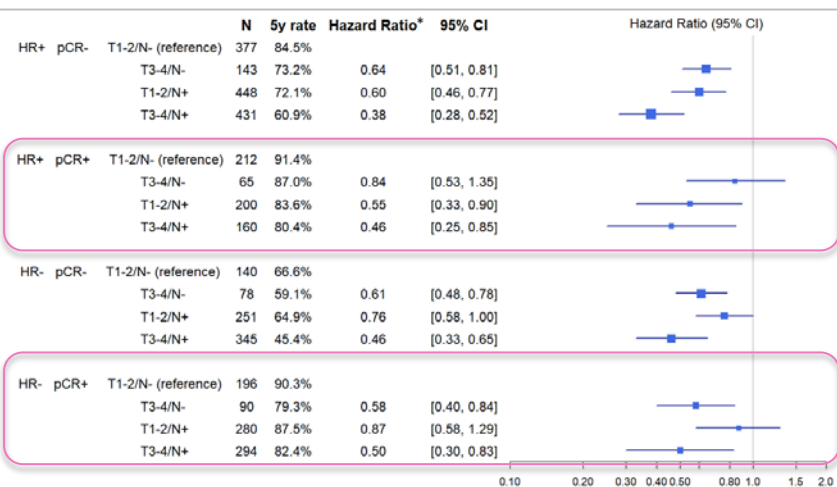
- 2090 patients
- 622 (29.8%) did not respond to two initial cycles of TAC
- Sonographic response rate was 50.5% for the TAC arm and 51.2% for the NX arm. The difference of 0.7% (95% confidence interval = -7.1% to 8.5%) demonstrated noninferiority of NX (P = .008).
- Similar numbers of patients in both arms had a pathological complete response (5.3% vs 6.0%).



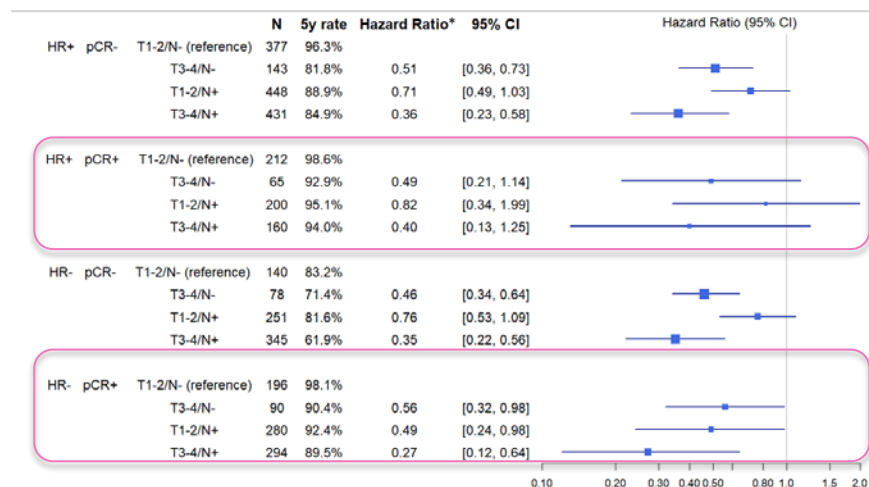
Klinische Parameter bleiben trotz pCR relevant

3710 Patientinnen mit HER2 positivem EBC therapiert in 11 neoadjuvanten Studien

EFS



OS



*Hazard ratio T1-2/N- vs higher risk cohorts

MOMENTUM

- **Registerstudie mit Schwerpunkt Residualtumore & Metastasen**
MOMENTUM: Molecular Mechanisms of Therapy Resistant Breast Cancer
- alle Subtypen sind erlaubt
- Einschluss von Hochrisikopatienten mit großem Residualtumor nach NACT
- Sekundär metastasierte Patienten, sofern Gewebe von OP bzw. prätherapeutische Stanze verfügbar ist

Besonderheit:

- **Follow-up mit integrierter Probensammlung (Gewebe, Plasma) als Grundlage für translationale Forschungsprojekte**

Geplante Probensammlung „MOMENTUM“

- **FFPE Gewebeproben**
 - Primärtumor (retrospektiv)
 - Residualtumor (bei Einschluss bzw. retrospektiv bei metastasierten Patienten)
 - Metastase (im Follow-up bzw. bei Einschluss von metastasierten Patienten)
- **Frischgewebeproben („fresh frozen“)**
 - vom Residualtumor (ausgewählte Zentren mit entsprechender Infrastruktur)
- **Vollblutprobe**
 - bei Einschluss
- **Plasmaproben für ctDNA Analyse**
 - bei Einschluss und im FU

Geplante Kooperationen

- **Zusammenarbeit mit der Uniklinik Heidelberg im Rahmen des Diagnostik Registers „COGNITION“:**
 - Durchführung einer umfangreichen molekularen Analyse (whole genome/exome sequencing mit „fresh frozen“ Gewebe)
 - Molekularer Befund wird zur Verfügung gestellt
 - Anbindung an Therapiestudie „Cognition Guide“ geplant

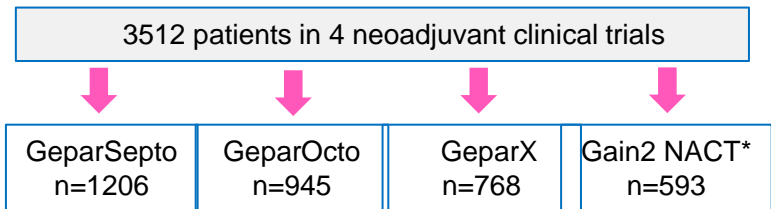
HER2-low-positive Mammakarzinome

■ Zelluläre Präzision

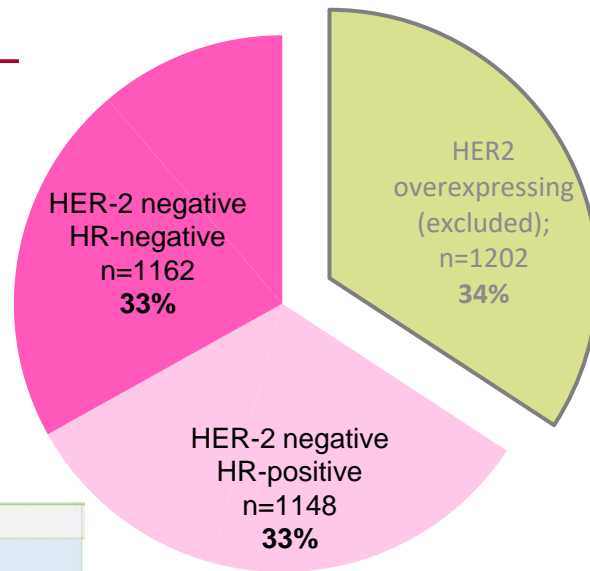
Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials



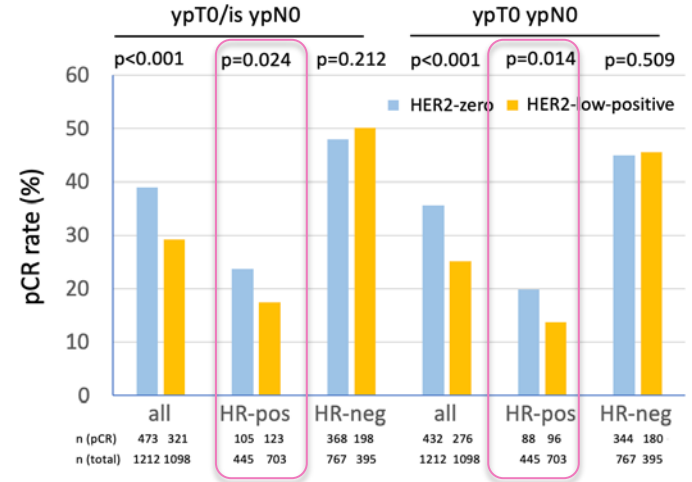
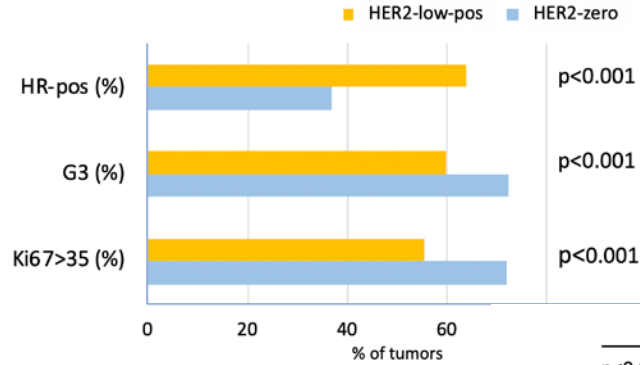
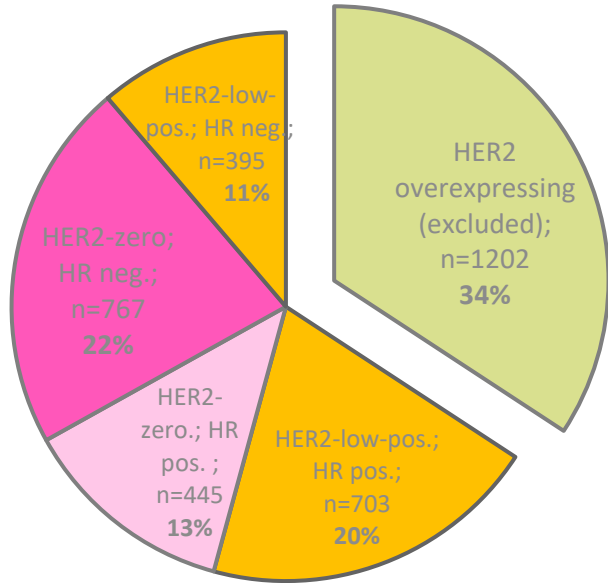
Carsten Denkert, Fenja Seither, Andreas Schneeweiss, Theresa Link, Jens-Uwe Blohmer, Marianne Just, Pauline Wimberger, Almut Forberger, Hans Tesch, Christian Jackisch, Sabine Schmatloch, Mattea Reinisch, Erich F Solomayer, Wolfgang D Schmitt, Claus Hanusch, Peter A Fasching, Kristina Lübke, Christine Solbach, Jens Huober, Kerstin Rhiem, Frederik Marmé, Toralf Reimer, Marcus Schmidt, Bruno V Sinn, Wolfgang Janni, Elmar Stickeler, Laura Michel, Oliver Stötzer, Eric Hahnen, Jenny Furlanetto, Sabine Seiler, Valentina Nekljudova, Michael Untch, Sibylle Loibl



HER2 score	Group
0	HER2-zero
1+ or 2+/ISH negative	HER2-low-positive
3+ or 2+/ISH positive	HER2-positive

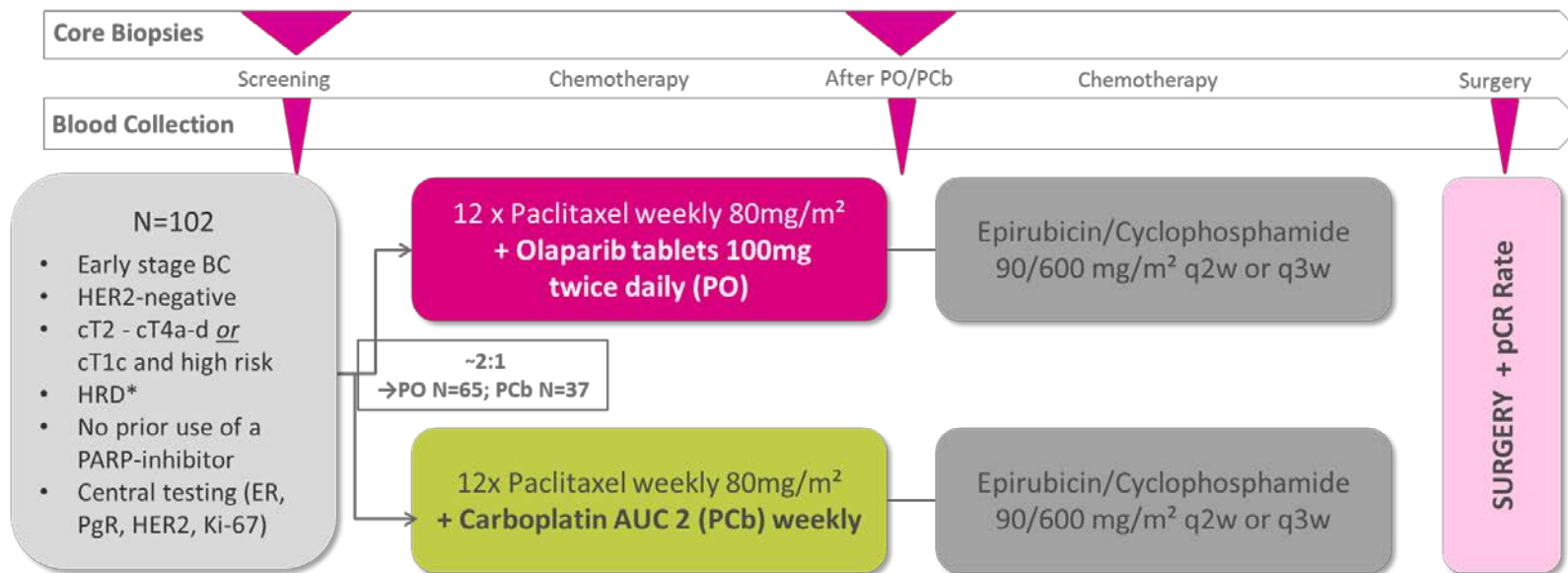


HER2-low-positive Mammakarzinome



GeparOla - Studiendesign

■ Molekulare Präzision



Stratification Factors:

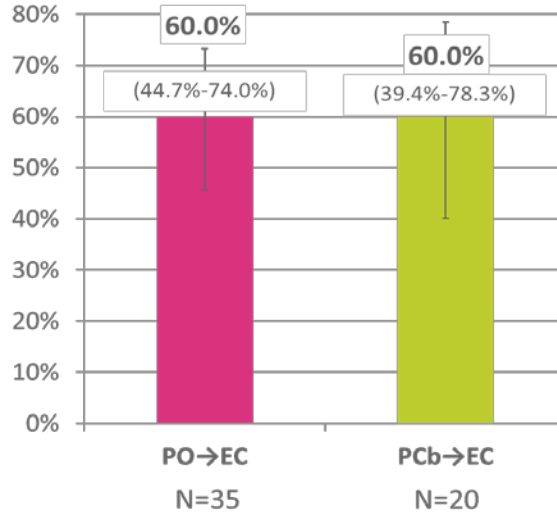
- Age (<40 years vs ≥ 40 years)
- Hormone Receptor Status (HR+ vs HR-)

* Patients with either a known somatic or germline *BRCA1/2* mutation or HRD score¹ high (defined as a MyChoice™ Score of ≥42)

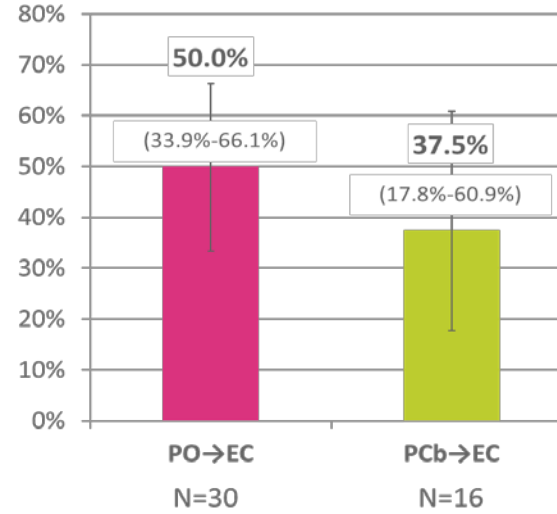
Fasching et al. Ann Oncol. 2020
¹Timms et al. Breast Cancer Res 2014

pCR Rates in *g/tBRCA* Subgroups

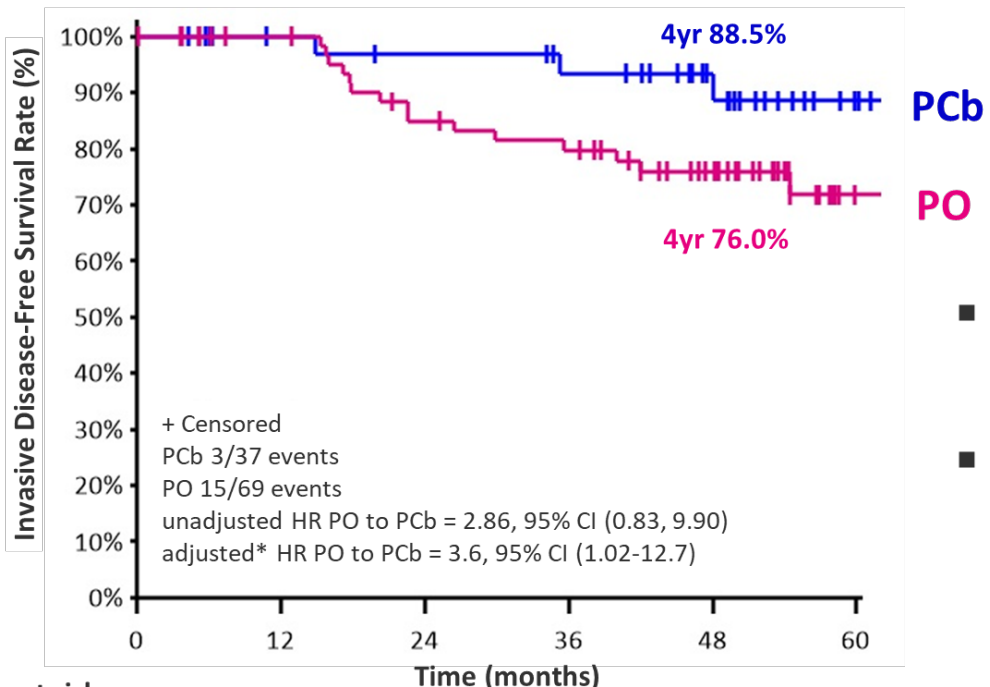
***g/tBRCA* mutated**
(N=55)
(n=49 HRD high)



***g/tBRCA* wildtype**
(N=46)
(all HRD high)



Results: iDFS in the Overall Study Population



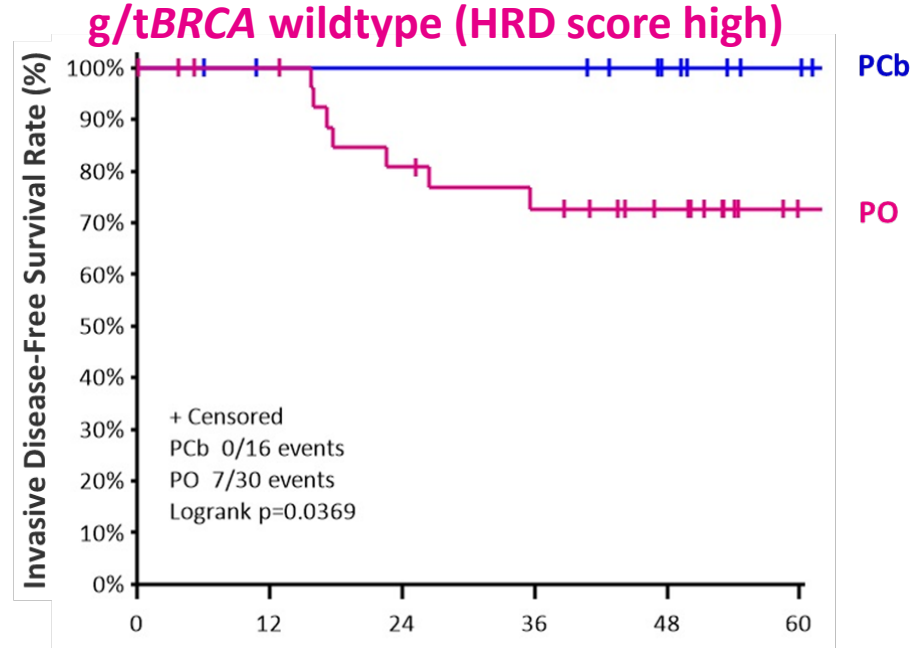
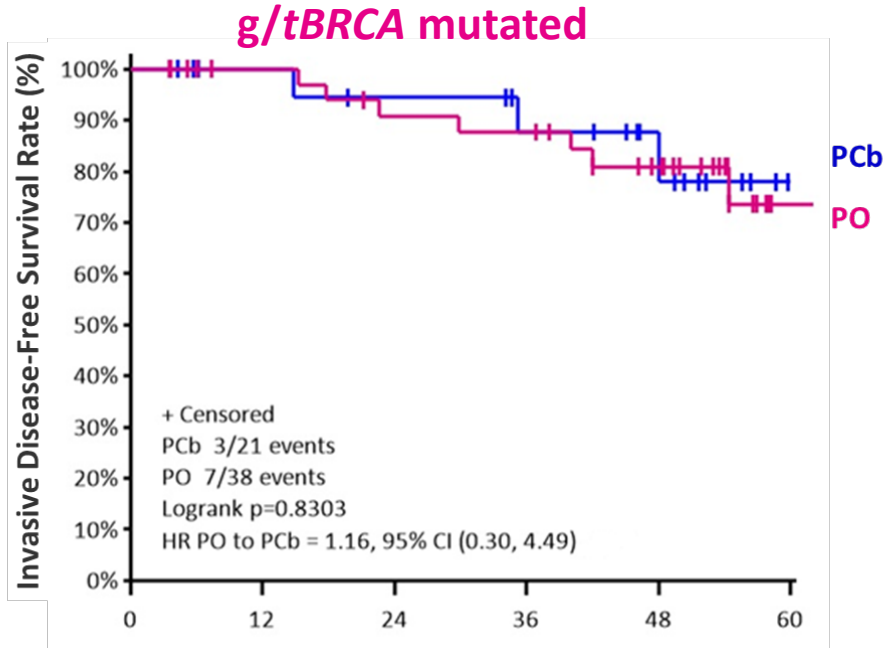
- Median follow-up of 49.8 (range 0.1 – 69.1) months
- 4-year loco-regional recurrence rate after PO treatment was higher (10.3%) compared to PCb treatment (4.9%)

Patients at risk:

	0	12	24	36	48	60
PCb	37	32	30	27	19	6
PO	69	61	50	46	34	7

*adjusted for nodal status and gene mutation status

Results: iDFS Stratified by *BRCA1/2*-Mutation Status



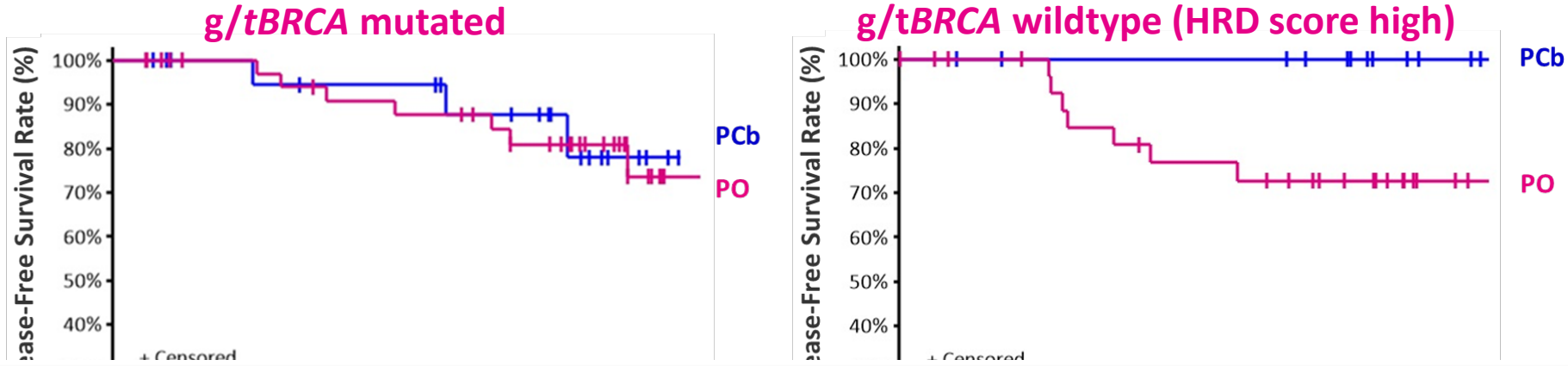
Patients at risk:

	0	12	24	36	48	60
— PCb	21	18	16	13	9	0
— PO	38	33	29	28	21	3

Patients at risk:

	0	12	24	36	48	60
— PCb	16	14	14	14	10	6
— PO	30	27	21	18	13	4

Results: iDFS Stratified by *BRCA1/2*-Mutation Status

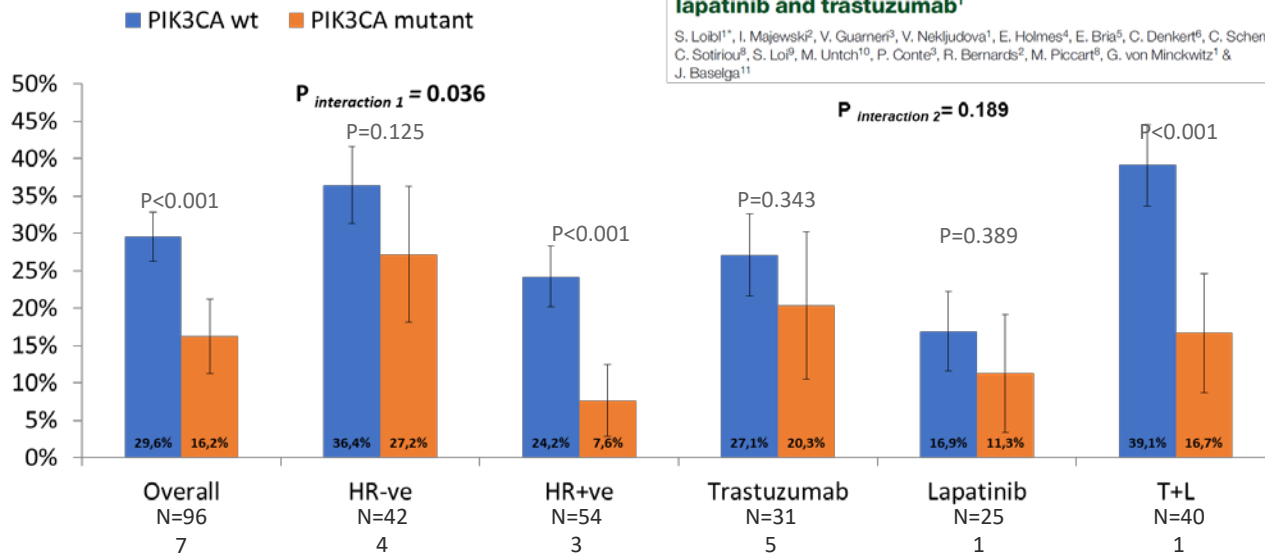


It can be hypothesized within the population of HER2 negative early BC patients with HRD:

- In patients with a *g/tBRCA* mutation olaparib can replace carboplatin.
- In patients without a *g/tBRCA* mutation platinum containing NACT might result in a superior outcome.

pCR Rates According to *PIK3CA* Mutation Status

Overall, by HR Status and by anti-HER2 Treatment



original article

Annals of Oncology 00: 1-6, 2016
doi:10.1093/annonc/mdv197

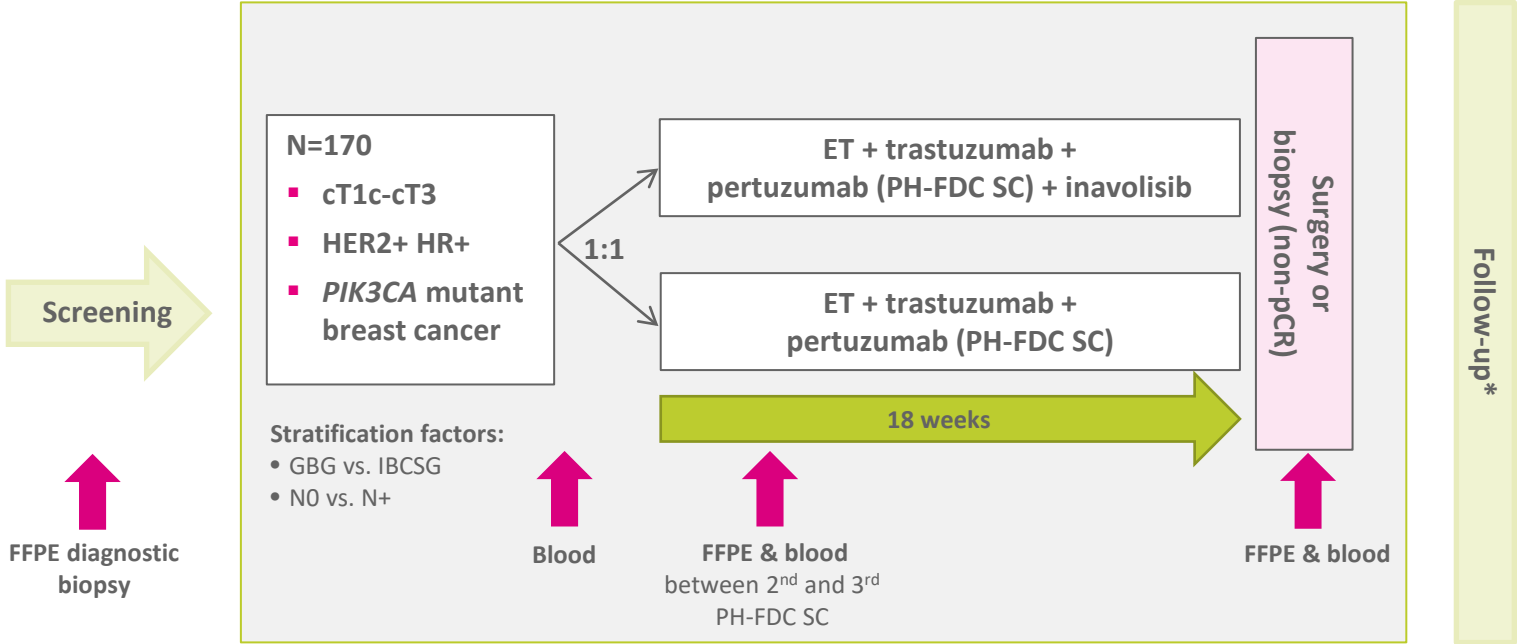
***PIK3CA* mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab[†]**

S. Loibl^{1*}, I. Majewski², V. Guameri³, V. Nekjudova¹, E. Holmes⁴, E. Briá⁵, C. Denkert⁶, C. Schem⁷, C. Sotiriou⁸, S. Loi⁹, M. Untch¹⁰, P. Conte², R. Bernards², M. Piccart⁶, G. von Minckwitz¹ & J. Baselga¹¹

Study Design GeparPiPPa



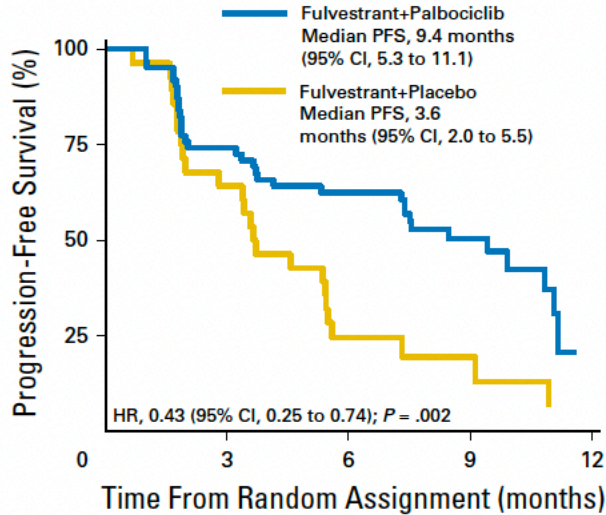
- Informed consent
- Untreated early breast cancer
- HER2+ HR+



* Outside the protocol within GBG's registry

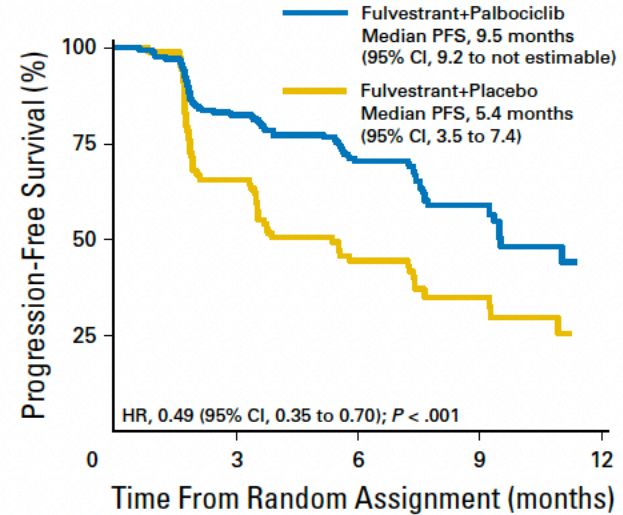
ESR1 Mutationen - PFS in PALOMA3

ESR1 Mutation



No. at risk (events)	0	3	6	9	12
Fulvestrant+Placebo	28 (10)	18 (11)	6 (1)	3 (2)	1
Fulvestrant+Palbociclib	63 (16)	45 (7)	36 (6)	22 (5)	0

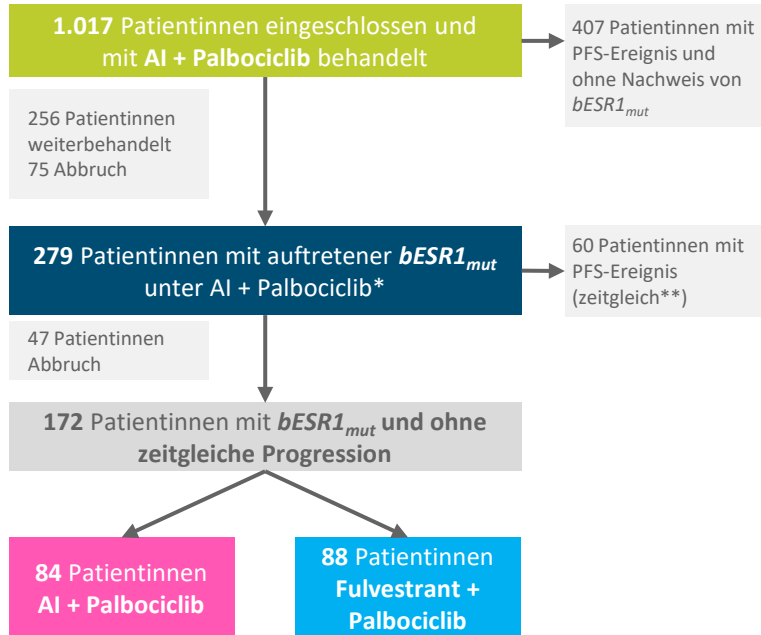
ESR1 wild-type



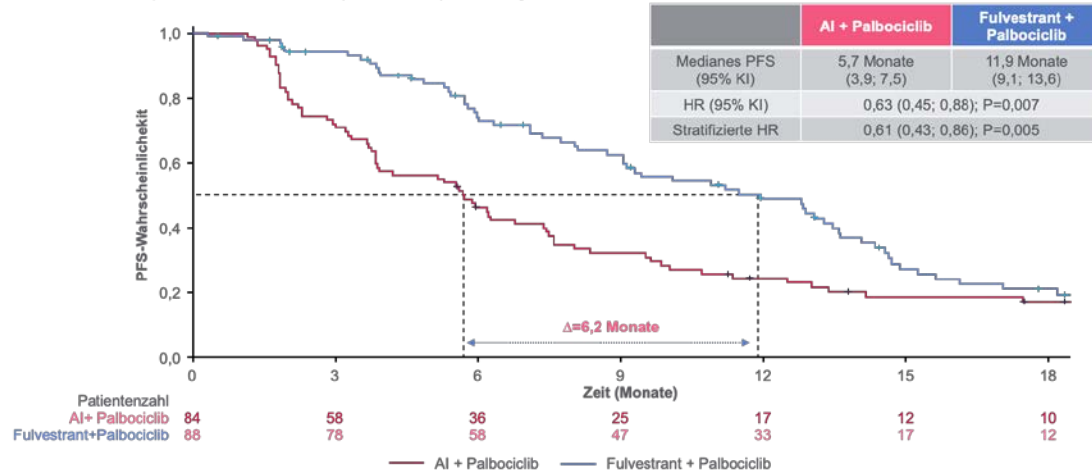
No. at risk (events)	0	3	6	9	12
Fulvestrant+Placebo	92 (30)	57 (18)	35 (6)	16 (3)	0
Fulvestrant+Palbociclib	177 (30)	142 (20)	108 (13)	50 (7)	6

ESR1 Mutation – Indikation für Therapiewechsel

PADA – 1 Studie



Medianes Follow-Up bei Schritt 2: 26 Monate (Bereich: 0-36); PFS-Ereignisse: N = 136

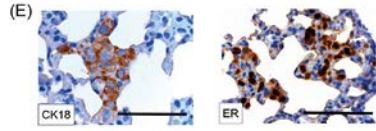
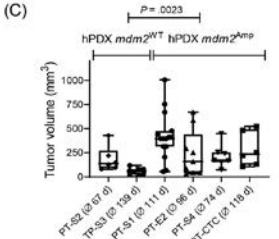
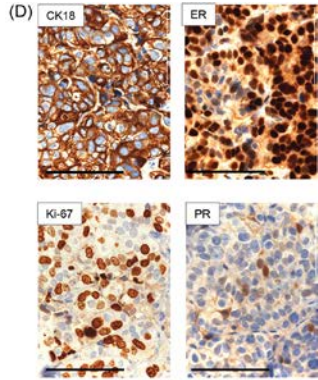
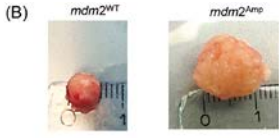


Mdm2 Genamplifikation

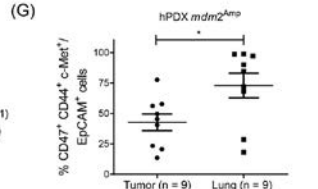
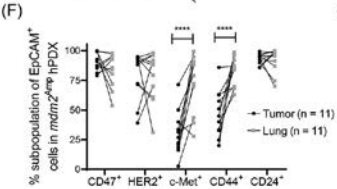
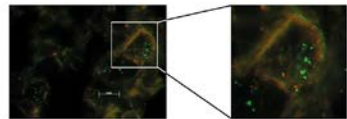
Mdm2 Genamplifikation ist assoziiert mit Tumorprogression und pulmonalen Metastasen im PDX Model luminaler Tumoren

(A)

PDX models	Primary patient's origin	ER, PR, HER2 biomarker pattern	Genomic alteration	mdm2 gene dose
PT-S1	Solid tumor	ER+PR-/HER2+	mdm2 ampl./TP53 loss/HER2 ampl	≥10 (Score 3)
PT-E1	Tumor effusion	ER+PR-/HER2+	mdm4/HER2 amplified	=2 (Score 1)
PT-S2	Solid tumor	ER+PR-/HER2-	TP53 mut.	=3 (Score 1)
PT-S3	Solid tumor	ER+PR+/HER2-	TP53 mut.	=3 (Score 1)
PT-S4	Solid tumor	ER+PR+/HER2-	mdm2 ampl.	=5 (Score 2)
PT-CTC	CTC	ER+PR+/HER2-	mdm2 ampl.	≥10 (Score 3)
PT-E2	Solid tumor	ER+PR+/HER2-	mdm2 ampl.	=5 (Score 2)



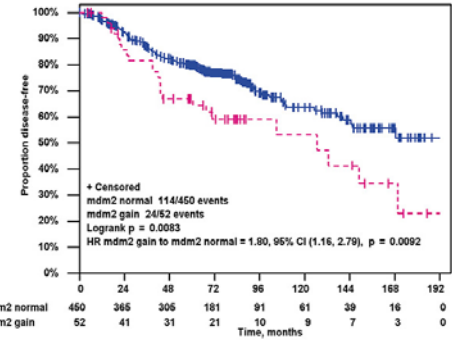
	hPDX mdm2 ^{WT}	hPDX mdm2 ^{Ampl}	P-value
Lung metast	2/12	17/22	.0011
hPDX	1/4 HTM PT-S2 1/8 HTM PT-S3	8/8 PT-S1 (score 3) 4/4 PT-CTC (score 3) 3/8 PT-E2 (score 2) 2/4 PT-S4 (score 2)	



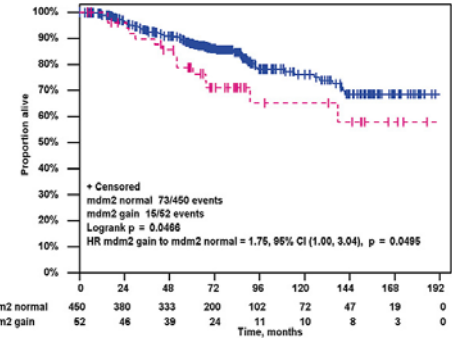
Outcome in GeparTrio

Luminal A or B

DFS



OS

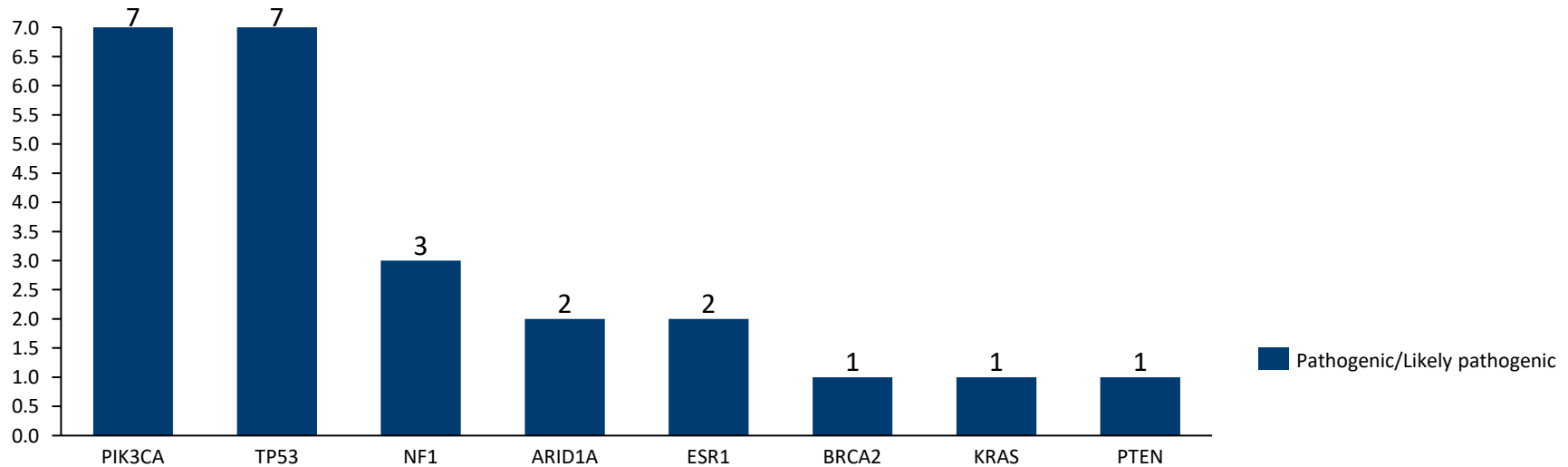


Das Molekulare Tumorboard

Ziele:

- Identifikation von Veränderungen im Tumor, die für die weitere Behandlung relevant sein könnten
- Identifikation von passenden Medikamenten und/oder klinischen Studien
- **Genetische Untersuchungen an Tumorproben von PADMA und AMICA durch Next-Generation Sequencing (NGS)**

Veränderte Gene AMICA Kohorte

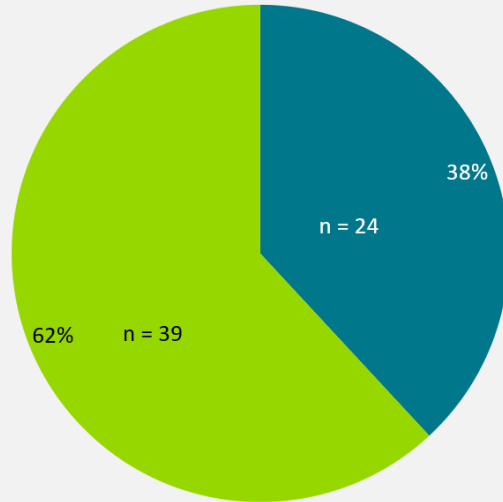


- Eine automatisierte Varianten Vorklassifizierung wurde mit Hilfe der Softwareanwendung MH Guide gemäß den ACMG/AMP Richtlinien von 2015 durchgeführt
- Insgesamt wurden 24 wahrscheinlich pathogene bzw. pathogene Varianten in 8 Genen gefunden
- Bei 65% der Fälle (13 von 20) wurde eine wahrscheinlich pathogene bzw. pathogene Variante detektiert

Molekulares Tumorboard - Behandlungsoptionen

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

Drug	CVI* Score
Alpelisib & Fulvestrant	7
<u>Olaparib</u>	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

Fazit - Präzision auf verschiedenen Ebenen

■ Funktionell

- Therapieansprechen - **Momentum**

■ Zellulär

- Biomarker (ER, PgR, Ki67, PD-L1, TILs – **HER2 low**)

■ Molekular

- Keimbahnmutationen (*BRCA1/2*) – **BRCA-P**
- somatische Mutationen (*PIK3CA*) - **GeparPippa**



Patient:innen in molekularen Tumorboards vorstellen

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Kooperation mit

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de