

Ist eine einschleichende Dosierung sinnvoll?

GBG 86-DESIREE

Eine multizentrische, randomisierte doppelblinde, Phase-II-Studie zum Vergleich der Verträglichkeit bei einschleichender Dosierung von Everolimus bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs

Rationale

- Die **BOLERO-2** zeigte einen PFS-Vorteil für Patienten, die Everolimus zusammen mit Exemestan erhielten nachdem sie während oder nach der Gabe eines nicht steroidalen Aromatase-Inhibitors (NSAI) einen Progress erlitten hatten ₁
- **Mucositis/Stomatitis** ist die häufigste Nebenwirkung von Everolimus und wird besonders während der ersten 12 Wochen der Behandlung beobachtet
 - Hauptursache für einen vorzeitigen Therapieabbruch (8% Grad3)
- In GeparQuinto (Non-Responder Teil) wurde Everolimus dosisessaklierend (beginnend 2,5mg jeden 2. Tag) in Kombination mit Paclitaxel gegeben
 - Höhere Rate an Mukositis/Stomatitis, Thrombozyto-Neutropenien, Infektionen, skin rash ₂



N=156

R

1:1

Everolimus 10 mg

Woche 1-3: 4X2,5mg Tag (verblinded)

Woche 4-24: 10mg/Tag (open-label entsprechend Fachinformation)

vorgeschaltete Dosiseskulation von Everolimus-Plazebo

Woche 1 1x2,5mg Verum + 3x Plazebo/Tag;

Woche 2: 2x 2,5mg Verum +2x Plazebo/Tag;

Woche 3: 3x 2,5 mg Verum + 1x Plazebo/Tag;

Woche 4-24: 10mg/Tag (open-label entsprechend Fachinformation)



Patientenprofil entsprechend Indikation für Everolimus
+ Exemestan in beiden Armen

Follow-up: EOT Visite (Woche 25-28)

Statistische Annahme:

Control arm: 40% Mukositis

Escalation arm: 20% Mukositis

Primäres Zielkriterium

- **Kumulative Mukositis Rate Grad 2-4 nach 12 Wochen**

Die Inzidenz der ersten Episode einer Mukositis WHO's OTS Grad 2-4 vor jedem Zeitpunkt der 12 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Everolimus.

Sekundäre Zielkriterien

- 10mg Everolimus nach 12 & 24 Wochen
- Mukositis nach 24 Wochen
- Clinical Benefit Rate (CBR) nach 24 Wochen
- Sicherheit
- Vergleich der Zeiten bis zum Auftreten ein Mucositis ≥ 2
- Kumulative Dosis nach 4 Wochen
- RDI nach 4, 12, 24 Wochen
- QoL (FACT-B und QSDQ)
- Biomarker für Verträglichkeit und Compliance (**Explorativ**)

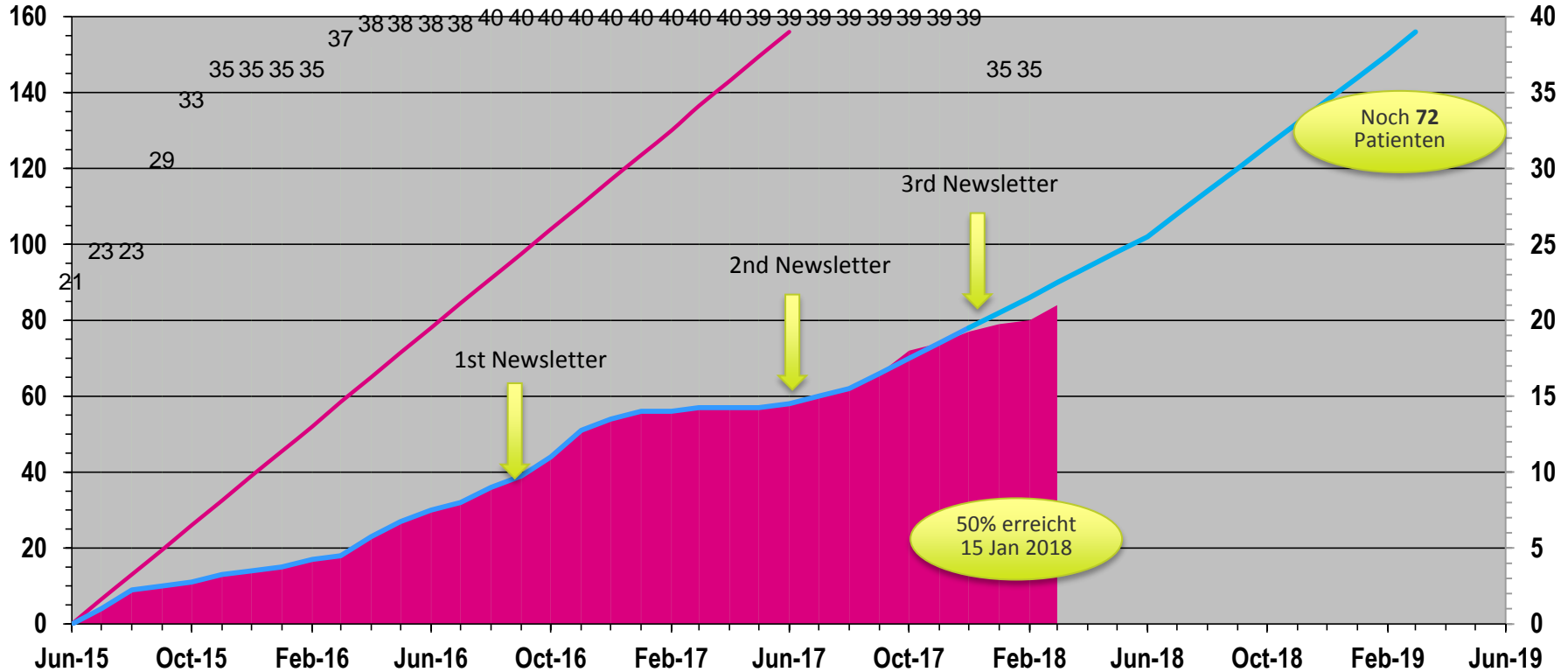
Einschlusskriterien

- **HER2-/HR+ metastasiertes Mammakarzinom**
- **Keine Indikation für Chemotherapie**
- **Vorbehandlung mit einem NSAI:**
 - Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Letrozol oder Anastrozol
 - Wiederauftreten während oder nach Abschluss einer Behandlung mit Letrozole oder Anastrozole für metastasierten Brustkrebs
- **Andere Therapien sind auch vor Einschluss möglich, z.B. Tamoxifen, Fulvestrant, Exemestan, **CDK 4/6 Inhibitoren****



**Indikation für
Exemestan + Everolimus**

Rekrutierungskurve, N=84, 28Feb18



Top 10 Rekrutierer

		Organisation	Prüfer
Gesamt	84		
	12	Universitätsklinik Erlangen	Prof. Dr. med. Fasching
	12	Universitätsmedizin Mainz	PD Dr. med. Schmidt
	8	Kliniken Essen-Mitte Evang. HuysSENS-Stiftung	PD Dr. med. Kümmel
	8	GRN gGmbH Klinik Weinheim	Dr. med. Müller
	7	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Prof. Dr. med. Mundhenke
	4	Onkologisches Zentrum am Rotkreuzklinikum München	PD Dr. med. Stötzer
	4	Gesundheitszentrum Amberg MVZ Onkologie	Dr. med. Fischer v. Weikerstahl
	3	Klinikum Stadt Hanau Frauenklinik	PD. Dr. med. Müller
	3	Universitätsklinikum Essen - Klinik für enheilkunde	PD Dr. med. Hoffmann
	3	Sana Klinikum Offenbach GmbH	PD Dr. med. Schnappauf

Danke an alle 25 rekrutierenden Zentren

Pharmakovigilanz

36 SAEs bei 27/81 Patienten, 2 AESI, keine SUSAR

SOC	Anzahl
01 Infections and infestation	3
02 Neoplasms benign, malignant and unspecified(incl. cysts and polyps)	1
03 Blood and Lymphatic Disorders	3
06 Metabolism and nutrition disorders	1
08 Nervous system disorders	1
11 Cardiac disorders	1
13 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9
14 Gastrointestinal disorders	11
15 Hepatobiliary Disorders	1
17 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1
18 Renal and urinary disorders	1
22 General disorders and administration site conditions	2
25 Surgical and medical procedures	1

Zeitplan

- Studienstart Jun 2015
- First patient in Jun 2015
- Last Patient in QII 2019 ~~QII 2017~~
- Last Patient Out QIV 2019 ~~QIV 2017~~

- Anzahl der Zentren 35 ~~40~~

- Patientenanzahl 156
- Finale Analyse 2019 ~~2018~~

- **Projektmanagement**
Ioannis Gkantiragas, Birgit Anthes
desiree@GBG.de
- **Leiter der klinischen Prüfung:**
Prof. Dr. med. Sibylle Loibl
- **Translationale Forschung:**
trafo@GBG.de

HERZLICHEN
DANK!