



Die wichtigste Studie für das TNBC in Deutschland

GBG 96/NSABP B-59- GeparDouze

Randomisierte, doppelblinde Phase III Studie zur Untersuchung von Atezolizumab oder Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC)

- Eine gemeinsame Studie der NSABP und der GBG -

Conflict of Interest

- **Forschungsunterstützung:**

Exact Science, Novartis

- **Vortragstätigkeit:**

AstraZeneca, Exact Sciences, Pfizer, Novartis, Lilly, Roche, Pierre-Fabré, Med update, Molecular Health

- **Beratertätigkeit:**

Roche, Exact Sciences, Lilly, Molecular Health



- Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist im Vergleich zu anderen Subtypen nach einer NACT mit einer höheren pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) assoziiert.
- Patienten mit einer pCR haben eine gute Prognose.
- Patienten ohne pCR haben im Vergleich zu anderen Subtypen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv.^{1,2}
- Es gibt bis heute keine spezifische zielgerichteten Therapien zur Behandlung von TNBC. Die konventionelle Chemotherapie ist derzeit die einzige Therapieoption.
- TNBC → eine hohe Anzahl von TILs korreliert mit einem verbesserten Ergebnis.^{3,4}
- Die therapeutische Blockade von PD-L1 durch Atezolizumab resultierte in einer relevanten anti-Tumor Effektivität.^{5,6}

1. Liedke et al. J Clin Oncol 2008; 2. Loibl et al. Ann Oncol 2017;

3. Adams et al. Oncoimmunology 2015; 4. Denkert et al. J Clin Oncol 2015; This presentation is the intellectual property of GBG.

5. Emens et al. Cancer Res 2015; 6. Schmidt et al. N Engl J Med 2018.



GEPARDOUZE - Global – National - Irrational

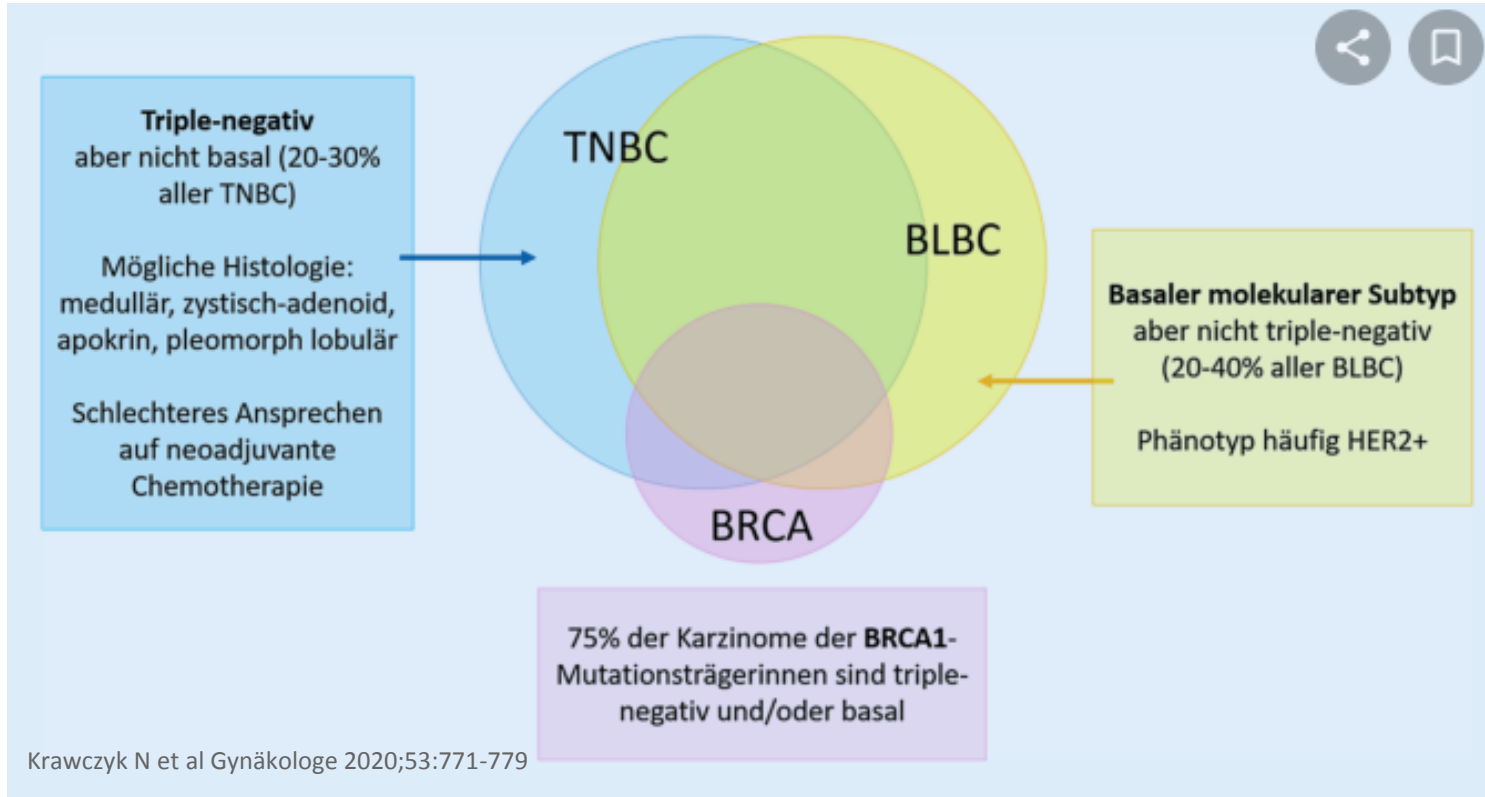


This presentation is the intellectual property of GBG.

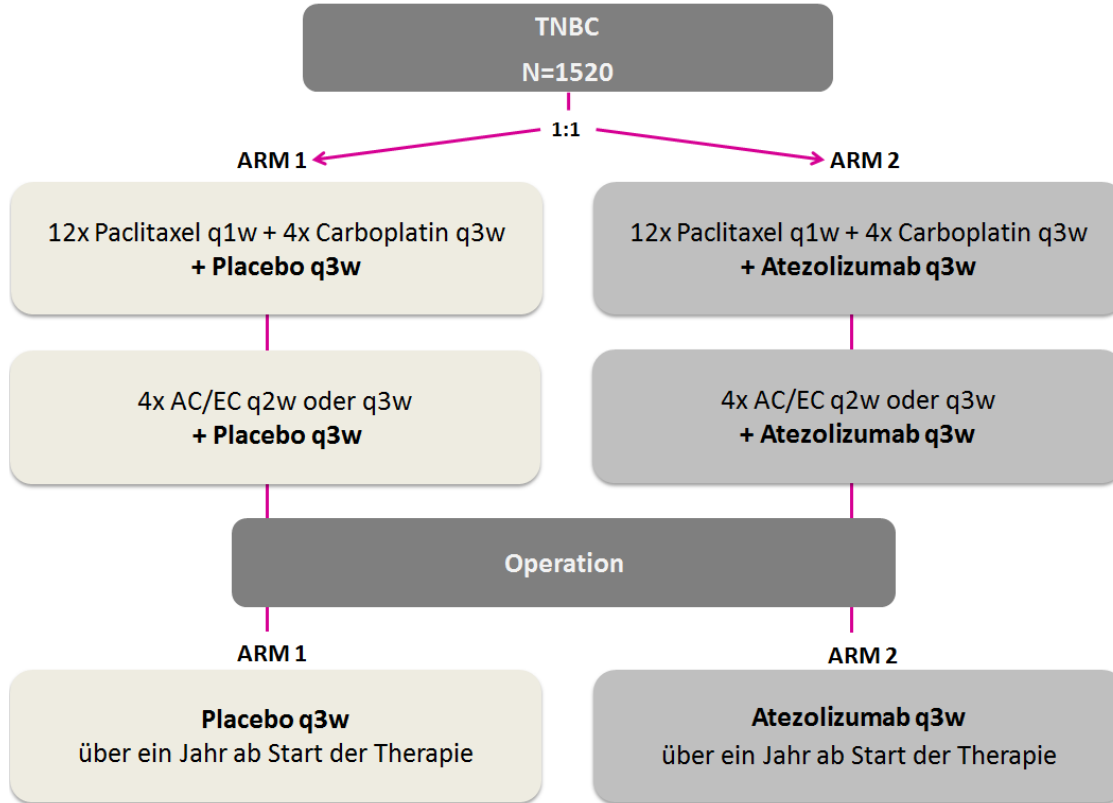
Was ich nicht verstehen kann

- Das TNBC hat eine schlechte Prognose
- Bei einer Inzidenz von 75.000 Neuerkrankungen werden in Deutschland ca. 1.500 TNBC jährlich diagnostiziert
- Die Therapie des TNBC gehört zu den “unmet medical needs“ des 21. Jahrhundert
- **Was gibt es besseres als offene Fragen in RCT’s zu klären**
- Aber wie werden denn die anderen Patiententinnen mit TNBC behandelt – Das müßten wir erfahren

TNBC – Was ist was – Wie behandeln



Studiendesign



Strata:

- Gruppe (NSABP Foundation Inc., GBG)
- Tumorgöße (1.1-3.0cm; >3.0cm)
- Applikation EC/AC (q2w; q3w)
- Klinischer Nodalstatus (positiv; negativ)
- PD-L1 Status (positiv, negativ, unbestimmbar)

Zentrale Testung:

- HR, HER2, Ki67, TILs
- PD-L1 ab Amendment 1

Dosierungen:

- Carboplatin AUC 5
- Paclitaxel 80mg/m²
- Doxorubicin (A) 60mg/m²
- Epirubicin (E) 90mg/m²
- Cyclophosphamid (C) 600mg/m²

Primäres Studienziel

1. Pathologische Komplettremission in der Brust und Lymphknoten (ypT0/Tis ypN0)

Ziel: Es soll bestimmt werden, ob die Hinzugabe von Atezolizumab zu einer Chemotherapie die histologisch ermittelte pCR in der Brust und in den Lymphknoten (pCR Brust und Lymphknoten) bei TNBC verbessert

2. Ereignisfreies Überleben (EFS)

Ziel: Bestimmung, ob die Hinzugabe von Atezolizumab zu einer Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Gabe von Atezolizumab das EFS bei Patientinnen mit TNBC verbessert

Sekundäre Zielkriterien (Auswahl)

- Pathologische Komplettremission in der Brust (ypT0/Tis)
- Pathologische Komplettremission in der Brust und Lymphknoten (ypT0 ypN0)
- **Konversionsrate positiver Lymphknotenstatus**
- Krankheitsfreies Überleben (DFS), Gesamtüberleben (OS), rezidivfreies Intervall (RFI), distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)
- Gehirnetastasen- freies Überleben
- Toxizität
- Untersuchung der kardialen Sicherheit zu Beginn der Studie

Translationales Programm (Auswahl)

- Untersuchungen in Bezug auf:
 - PD-L1 Expression
 - TILs
 - ctDNA
 - Mikrobiom
 - Chemotherapie induzierte Ovarialinsuffizienz

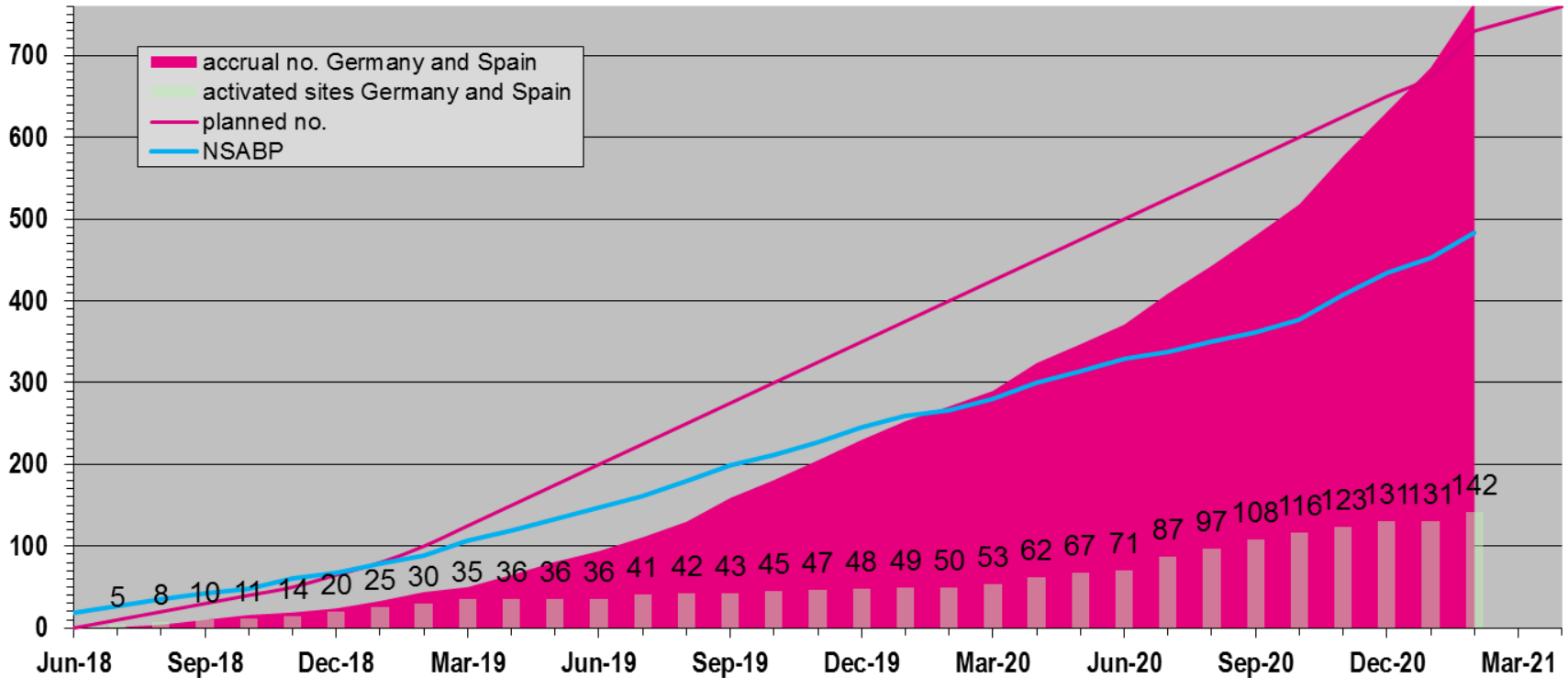
Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Zentrale Testung des ER-, PR-, HER2-Status, Ki-67 und PD-L1-Status. Der Tumor muss ER-negativ, PR-negativ und HER2-negativ sein (ASCO/CAP Guideline)**
- **Die Patienten müssen sich in folgenden Krankheitsstadien befinden:**
 - cN0 → T2 oder T3
 - cN1 (histologisch gesichert) oder cN2–N3 → T1c, T2 oder T3
- **Bestimmung des Serum TSH und AM (morgens) Cortisol innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung:**
 - Patienten mit abnormalen TSH - oder AM-Cortisol-Baseline-Spiegeln sollten gemäß Standard behandelt werden
 - Asymptomatische Patienten, bei denen aufgrund der Empfehlungen eines Endokrinologen eine Medikation oder deren Anpassung erforderlich ist oder die, unter Beobachtung stehend, keine Behandlung erhalten, sind teilnahmeberechtigt.

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Tumorektomie oder Lumpektomie vor Studieneintritt
- **Chirurgisches Axillastaging vor Randomisierung (keine SNB, da pCR Endpunkt)**
- Frühere maligne Krebserkrankungen (nicht Brustkrebs) mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren vor Studieneintritt
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen für jedwede maligne Erkrankung
- Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten

Rekrutierung (Stand 22.02.2021) n = 765



This presentation is the intellectual property of GBG.

Top-Rekrutierer - International

TOP 10 Global

CURRENT STUDY STATUS	
Participating Countries	Randomized Patients
	Total
Germany	676
United States	399
Canada	84
Spain	89
Total	1248

Site	PI	Country	Randomized Patients
			Total
GBG No: 216	Dr. Reinisch	Germany	52
GBG No: 003	Prof. Dr. Schneewe	Germany	44
NSABP 0946-017	Dr. Polikoff	United States	36
GBG No: 108	Prof. Dr. Huober	Germany	31
GBG No: 351	Dr. Klare	Germany	28
GBG No: 015	Dr. Hanusch	Germany	23
GBG No: 289	Dr. Zahm	Germany	23
GBG No: 210	Prof. Dr. Jackisch	Germany	21
GBG No: 284	Dr. Lüdtk-Hecken	Germany	19
NSABP 0078-001	Dr.Hargis	United States	17

Top-Rekrutierer- National

Site	PI	Patient-Randomized	Randomized	In-Screening	Screening Failure
		Total	Feb 21		
0216	Dr. Reinisch	52	3		
0003	Prof. Dr. Schneeweiss	44	1		
0108	Prof. Dr. Huober	31			
0351	Dr. Klare	28	2		
0015	Dr. Hanusch	23			
0289	Dr. Zahm	23	1		
0210	Prof. Dr. Jackisch	21	1		
0284	Dr. Lüdtke-Heckenkamp	19		1	
0287	Prof. Dr. Thill	17			
0459	Dr. Heinrich	15			
0372	Dr. Töpfer	15		2	1
0621	Dr. Lorenz	14		3	
0487	Dr. Krabisch	14			
0471	Dr. Uleer	14	1	1	1
0591	Dr. Imhof	13			1
0274	Prof. Dr. Hartkopf	13	2	1	
0521	Dr. Forstbauer	13		1	
0472	Dr. Zaiß	12			
0760	Dr. Thomalla	12	1		
0280	Dr. Simon	11			
0876	Prof. Dr. Bjelic-Radicic	11	1		
0239	Prof. Dr. Wimberger	11	1		
0069	Prof. Dr. Solbach	10	1	1	
0334	Dr. Heinrich	10			

SAEs nach SOC (Stand 21.01.2021) I

SOC	Anzahl: 289 (185 Patienten)
Infections	43
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1
Blood and lymphatic system disorders	83
Immune System disorders	6
Endocrine disorders	6
Metabolism and nutrition disorders	4
Nervous system disorders	5
Ear and labyrinth disorders	5
Cardiac disorders	4
Vascular disorders	6

SAEs nach SOC (Stand 21.01.2021) II

SOC	Anzahl: 289 (185 Patienten)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17
Gastrointestinal disorders	19
Skin and subcutaneous tissue disorders	7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3
Renal and urinary disorders	7
Reproductive system and breast disorders	2
General disorders and administration site conditions	46
Investigations	8
Injury, poisoning and procedural complications	8

SUSARs (Stand 21.01.2021) I

SOC	Preferred Terms	Anzahl: 68
SOC 1 Infections and infestations	Lobar pneumonia, sepsis, streptococcal infection, diverticulitis, febrile infection (2), postoperative wound infection, myelitis	8
SOC 2 Neoplasms benign, malignant and unspecified	Histiocytic necrotising lymphadenitis	1
SOC 3 Blood and Lymphatic System Disorders	Febrile neutropenia (4), anemia (6), pancytopenia (2)	12
SOC 4 Immune system disorders	Cytokine release syndrome	1
SOC 5 Endocrine disorders	Adrenal insufficiency (2), hypophysitis (2)	4
SOC 6 Metabolism and nutrition disorders	Fluid retention	1
SOC 8 Nervous system disorders	Polyneuropathy , presyncope	2
SOC 10 Ear and labyrinth disorders	Vertigo	3

SUSARs (Stand 21.01.2021) II

SOC	Preferred Terms	Anzahl: 68
SOC 11 Cardiac disorders	Cardiotoxicity , acute myocardial infarction	2
SOC 12 Vascular disorders	Hypertension, venous thrombosis limb	2
SOC 13 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism (4), atypical pneumonia, cough	6
SOC 14 Gastrointestinal disorders	Large intestine perforation , constipation , vomiting	3
SOC 15 Hepatobiliary disorders	Hepatotoxicity, steatohepatitis	2
SOC 16 Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin reaction	1
SOC 18 Renal and urinary disorders	Renal failure acute , nephropathy toxic , tubulointerstitial nephritis, nephritis , acute kidney injury (2)	6
SOC 22 General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration (9), chest pain (2), impaired healing	12
SOC 23 Investigations	Blood triglycerides increased , white blood cell count decreased	2

AESI (N = 81; Stand 21.01.2021)

Preferred Term	Number
Hyperthyroidism	12
Adrenal insufficiency	6
Hyperglycemia/diabetes	2
Ocular toxicities	3
Heart failure	2
Renal failure acute	4
Cytokine release syndrome	1
Hepatotoxicity/hepatitis	4
Ejection fraction decreased	1
Pancytopenia	1

Preferred Term	Number
Transaminases increased	16
Infusion related reaction	7
Colitis	1
Pneumonitis	7
Pancreatitis acute	3
Hypophysitis	2
Drug eruption	1
Myopathy	1
Rash/skin reaction	5
Drug hypersensitivity	2

Allgemeine Hinweise

- OP- und Histologiebericht → Zeitnah der GBG zur Verfügung stellen
- Dokumentation der adjuvanten Therapie → Zeitnahe Komplettierung der CRF Bögen
- SAE Reporting → Innerhalb von 24 h inkl. Rückfragen durch das GBG Team
- SASCIA-Studie → Patienten aus Gepar Douze können nicht an der SASCIA Studie teilnehmen



- **Start Rekrutierung (DEU):** Q-II-2018
- **First Patient In (DEU):** Q-II 2018
- **Last Patient In:** Feb 2021 – **verlängert bis Mai 2021**
- **Studiendauer:** 64 Monate
- **Follow-up:** Derzeit nur im Rahmen der Studie
→ Ablauf und Untersuchungen im
Protokoll festgelegt
- **Follow-up Periode:** 30 Monate nach Ende der
Rekrutierung (269 Events)
- **Wir benötigen ca. 70 Pat. Pro Monat um das Ziel zu erreichen**



- **Project Management (GBG Forschungs GmbH)**
Dr. Karin Hesse
gepardouze@GBG.de / FAX 06102 7480 108

- **Project Management Assistance**
Nadine Hering, Bettina Fröhlich, Andrea Geiser, Jana Roßney

HERZLICHEN
DANK!