



DESIRE-GBG 86

- Weniger Stomatitis nach Therapiebeginn mit Everolimus durch ein Dosiseskaltionschema -

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

Prof. Dr. med. Marc Thill
Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie
AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS
Frankfurt am Main



Conflict of Interest

| | Company |
|--|--|
| (1) Advisory role | Amgen, AstraZeneca, Biom'Up, Clearcut, Clovis, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Sciences, Grünenthal, GSK, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Pierre-Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sysmex, Tesaro |
| (2) Lecture/speaker engagement fees | Amgen, art tempi, AstraZeneca, Celgene, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Hexal, I-Med-Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Novartis, Omniamed, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sysmex, Viatrix, Vifor |
| (3) Manuscript support | Amgen, Celgene, Clearcut, pfm medical, Roche, Servier |
| (4) Trial funding | Endomag, Exact Sciences |



Rationale

- Die **BOLERO-2** zeigte einen 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 hatten¹
- **Mucositis/Stomatitis** ist die häufigste Nebenwirkung von Everolimus und wird besonders während der ersten 12 Wochen der Behandlung beobachtet
 - Hauptursache für einen vorzeitigen Therapieabbruch
- **GeparQuinto Studie: im Non-Responder Teil (Setting III) wurde Everolimus als Salvage-Therapie in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten gegeben**
 - Ein Dosis-Eskalationsschema wurde erfolgreich eingesetzt um die Verträglichkeit von Everolimus zusammen mit dem zytotoxischen Mittel zu verbessern

Studiendesign

N=156

**HR+/HER2-
mBC**

**Progress/
Rezidiv
während oder
nach NSAI**

R

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 Studienziel

- **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

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



Einschlusskriterien (Auswahl)

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

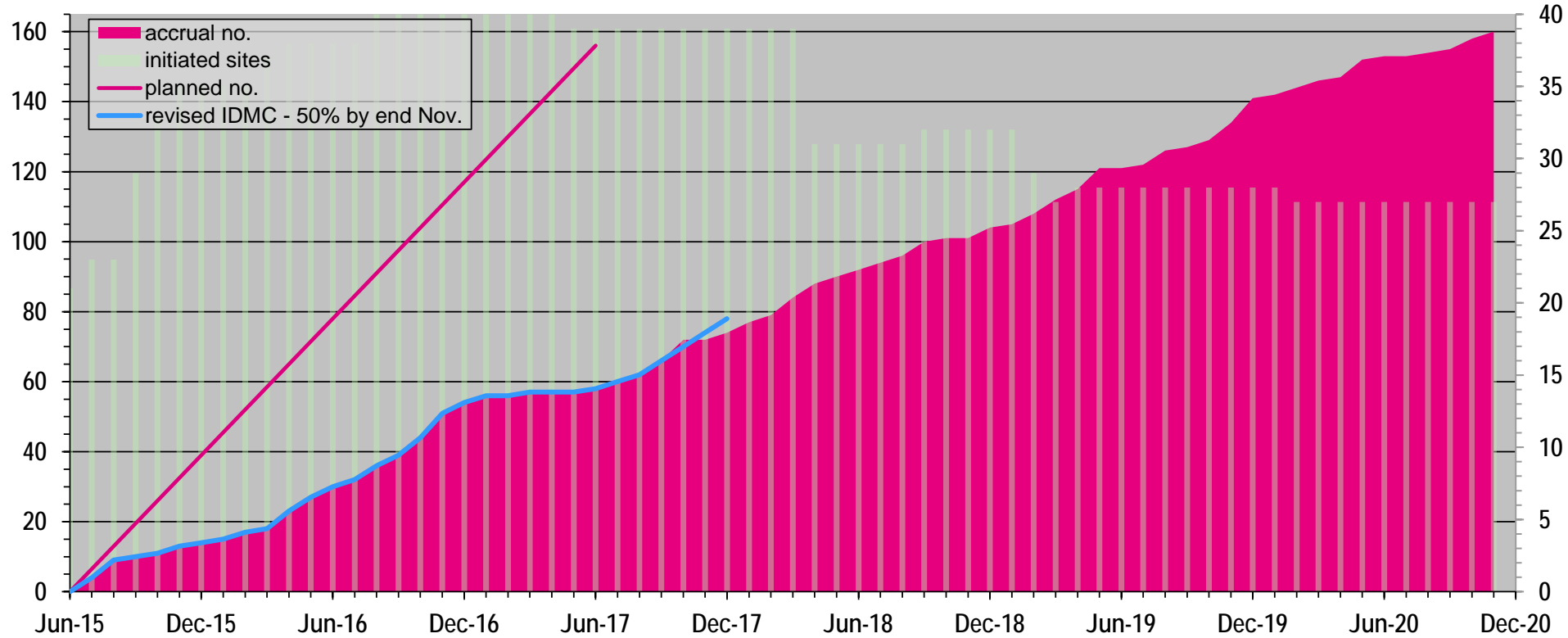


**Indikation für
Exemestan + Everolimus**



DESIREE –Finale Rekrutierung 01.11.2020

n = 160





Top-Rekrutierer

| Zentrum | Hauptprüfer/in | Patienten pro Zentrum |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Universitätsmedizin Mainz | Prof. Marcus Schmidt | 28 |
| Onkologie Ravensburg | Prof. Thomas Decker | 21 |
| Universitätsklinik Erlangen | Prof. Peter Fasching | 12 |
| Universitätsklinikum Schleswig-Holstein | PD Marion van Mackelenbergh | 11 |
| GRN gGmbH Klinik Weinheim | Dr. Evelyn Bauer | 9 |
| Kliniken Essen-Mitte Evang. | Prof. Sherko Kümmel | 8 |
| Uniklinikum Dresden | Dr. Theresa Link | 8 |
| Universitätsklinikum Essen | PD Oliver Hoffmann | 7 |
| MVZ Onkologische Kooperation Harz | Dr. Mark-Oliver Zahn | 6 |



SAEs nach SOC Final –I

| SOC | Anzahl: 60 (45 Patienten) |
|---|------------------------------|
| 01 Infections and infestation | 8 |
| 02 Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps) | 1 |
| 03 Blood and lymphatic disorders | 5 |
| 04 Immune system disorders | 2 |
| 06 Metabolism and nutrition disorders | 1 |
| 08 Nervous system disorders | 1 |
| 11 Cardiac disorders | 1 |
| 12 Vascular Disorders | 2 |

SAEs nach SOC Final - II

| Event | Anzahl: 60 (45 Patienten) |
|---|------------------------------|
| 13 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 9 |
| 14 Gastrointestinal disorders | 12 |
| 15 Hepatobiliary disorders | 1 |
| 16 Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 |
| 17 Musculoskeletal and connective tissue disorders | 3 |
| 18 Renal and urinary disorders | 2 |
| 22 General disorders and administration site conditions | 8 |
| 25 Surgical and medical procedures | 3 |



Zeitplan – Studie abgeschlossen

- **Studienstart** Jun 2015
- **First patient in** Jun 2015
- **Last Patient in** QI 2020
- **Last Patient Out** QIII 2020
- **Anzahl der Zentren** 27
- **Patientenanzahl** 156
- **Finale Analyse** 2020

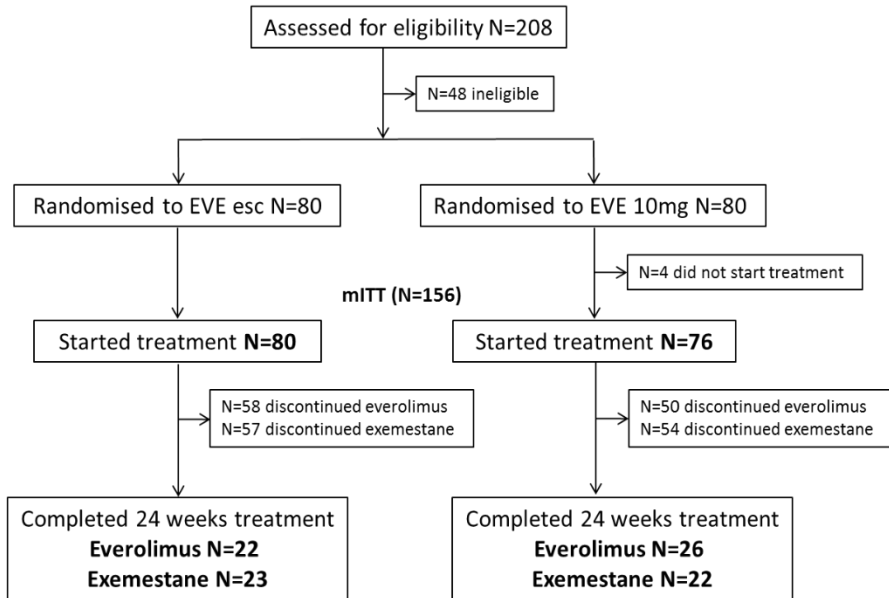
A multicenter, randomized, double-blind, phase II study to evaluate the tolerability of an induction dose escalation of everolimus in patients with metastatic breast cancer (DESIREE)

Sibylle Loibl, Marcus Schmidt, Kristina Lübbe, Thomas Decker, Marc Thill, Lelia Bauer, Volkmar Müller, Theresa Link, Jenny Furlanetto, Sherko Kümmel, Christoph Mundhenke, Oliver Hoffmann, Mark-Oliver Zahn, Lothar Müller, Carsten Denkert, Marion van Mackelenbergh, Peter A Fasching, Nicole Burchardi, Valentina Nekljudova



Patient and Tumor Characteristics

Consort diagram



Main baseline characteristics

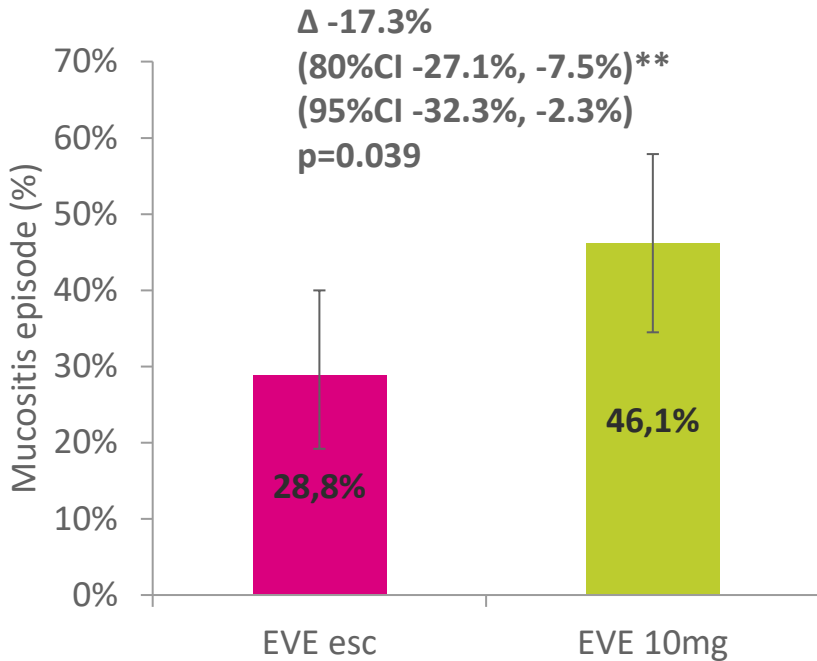
| Parameter | Category | EVE esc N=80 | EVE 10 mg N=76 | p-value |
|-------------------------------------|----------|------------------|------------------|---------|
| | | N(%) | N(%) | |
| Age, years (range) | median | 64.5 (33.0-85.0) | 63.0 (41.0-81.0) | 0.538 |
| BMI, kg/m ² (range) | median | 25.8 (16.5-45.5) | 24.6 (15.9-43.9) | 0.401 |
| ECOG PS | 0 | 57 (71.3) | 63 (82.9) | 0.202 |
| | 1 | 20 (25.0) | 12 (15.8) | |
| | 2 | 3 (3.8) | 1 (1.3) | |
| No of metastatic sites | 1 | 22 (27.5) | 28 (36.8) | 0.512 |
| | 2 | 30 (37.5) | 28 (36.8) | |
| | 3 | 19 (23.8) | 15 (19.7) | |
| | ≥4 | 9 (11.3) | 5 (6.6) | |
| Selected metastatic sites* | Liver | 45 (56.3) | 32 (42.1) | 0.081 |
| | Lung | 21 (26.3) | 17 (22.4) | 0.582 |
| | Pleura | 12 (15.0) | 7 (9.2) | 0.331 |
| Previous metastatic treatment lines | 0 | 6 (7.5) | 7 (9.2) | 0.849 |
| | 1-2 | 59 (73.8) | 53 (69.7) | |
| | >2 | 15 (18.8) | 16 (21.1) | |

*some patients had more than one metastatic site

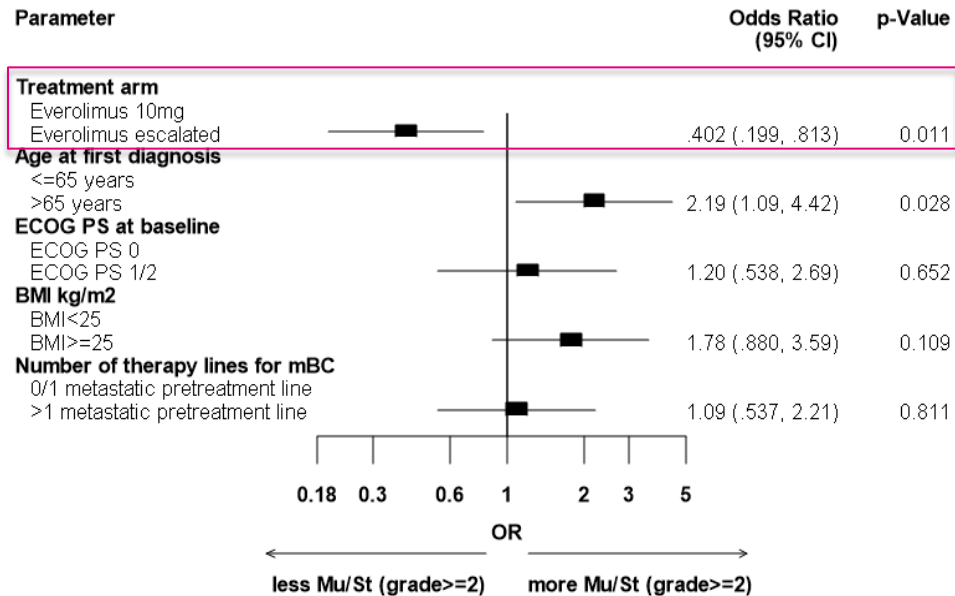


Primary Endpoint

Mucositis episode* at 12 weeks



Multivariate logistic regression analysis



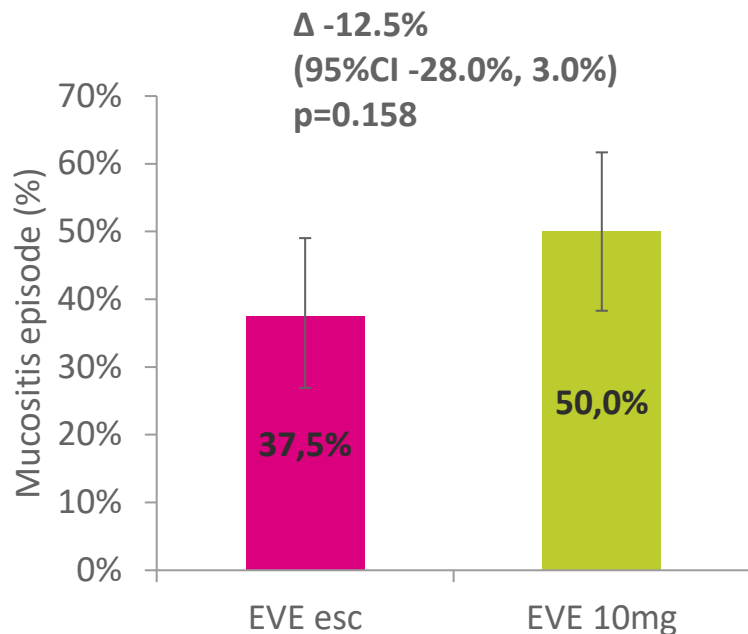
*mucositis grade ≥ 2 or < 2 + discontinuation due to AE, patients' or investigators' decision

**design: Type-I-error 20%

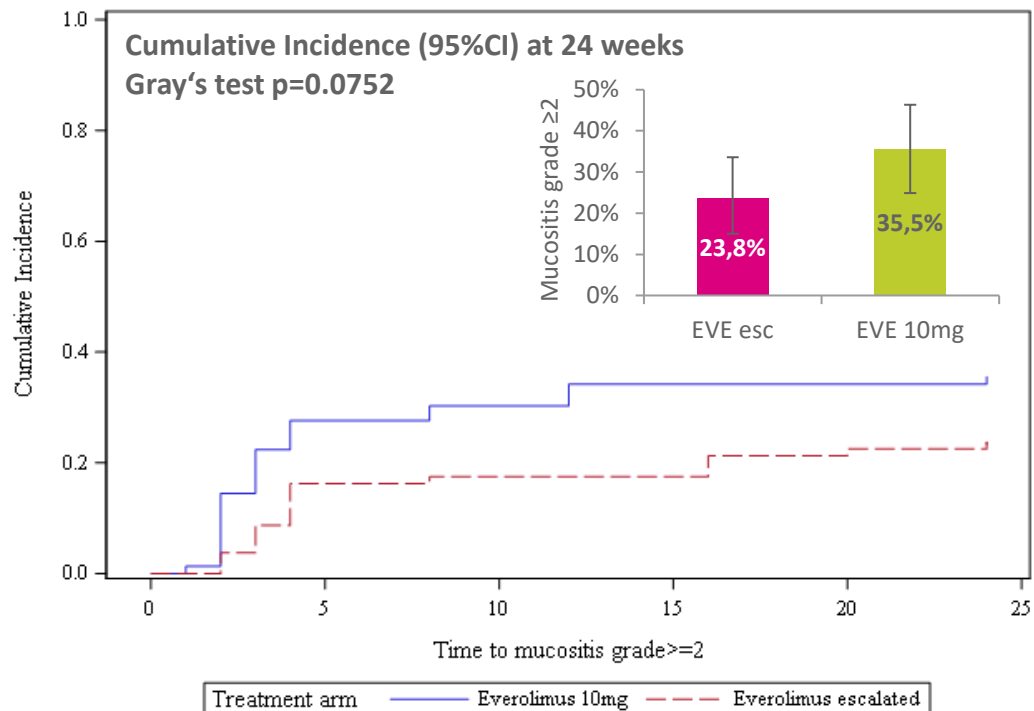


Secondary Tolerability Endpoints

Mucositis episode* at 24 weeks



Time to onset of mucositis grade ≥ 2



*mucositis grade ≥ 2 or < 2 + discontinuation due to AE, patients' or investigators' decision



Dexamethasone mouthwash (SWISH)

THE LANCET
Oncology

ARTICLES | VOLUME 18, ISSUE 5, P654-662, MAY 01, 2017

Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial

Dr Prof Hope S Rugo, MD   • Lasika Seneviratne, MD • J Thaddeus Beck, MD • Prof John A Glaspy, MD •

Julio A Peguero, MD • Timothy J Pluard, MD • et al. [Show all authors](#)

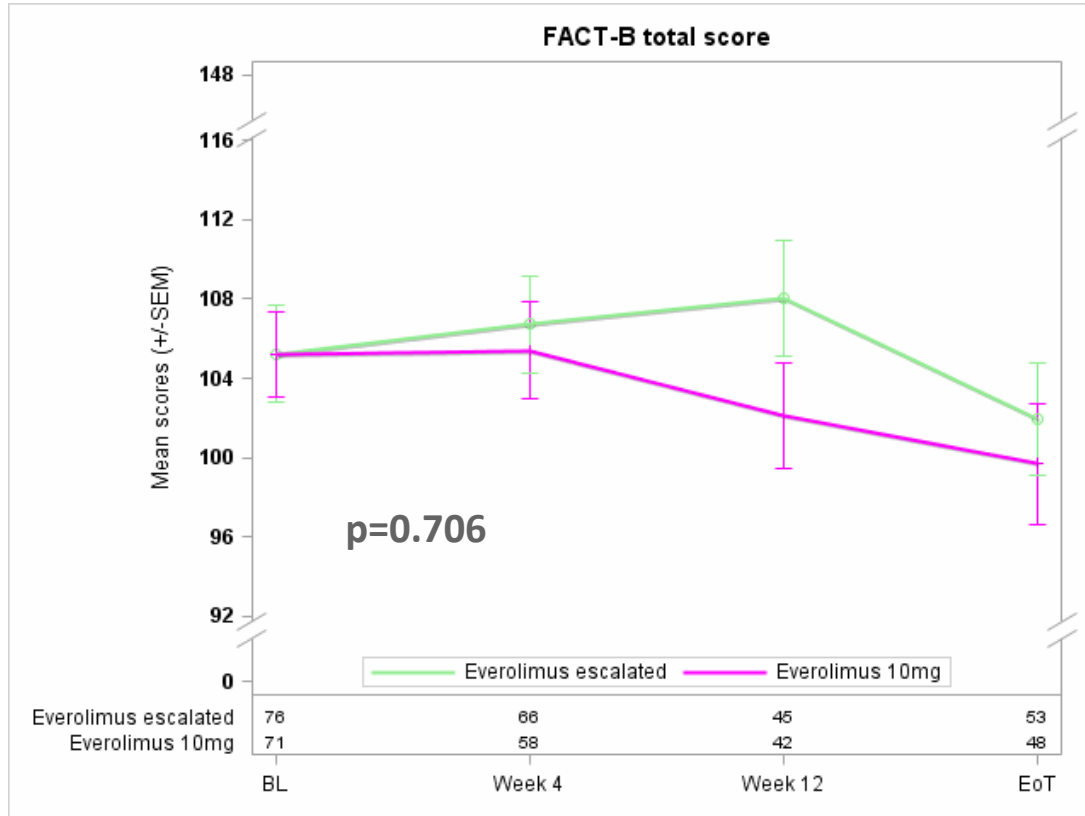
Published: March 14, 2017 • DOI: [10.1016/S1473-2165\(17\)30211-1](#)

Findings

Between May 28, 2014, and Oct 8, 2015, we enrolled 92 women; 85 were evaluable for efficacy. By 8 weeks, the incidence of grade 2 or worse stomatitis was two (2%) of 85 patients (95% CI 0·29–8·24), versus 159 (33%) of 482 patients (95% CI 28·8–37·4) for the duration of the BOLERO-2 study. Overall, 83 (90%) of 92 patients had at least one adverse event. The most frequently reported grade 3 and 4 adverse events in the safety set were hyperglycaemia (seven [8%] of 92 patients), rash (four [4%]), and dyspnoea (three [3%]). Serious adverse events were reported in 20 (22%) patients; six (7%) were deemed treatment related, with dyspnoea (three [3%]) and pneumonia (two [2%]) reported most frequently. 12 (13%) of 92 patients had adverse events suspected to be related to treatment that led to discontinuation of everolimus and exemestane (the most common were rash, hyperglycaemia, and stomatitis, which each affected two [2%] patients).



Quality of Life (QoL)



- QoL was prospectively captured by FACT-B questionnaire
- Higher FACT-B total scores (range 0-148) indicate better QoL.
- Considering the metastatic setting, FACT-B total score was generally high in both treatment arms and not significantly different between the arms:

Mean [SD]:

EVE esc 105.5 [20.5]

EVE 10mg 103.5 [18.6]



Conclusions

- **DESIREE hat ihren primären Endpunkt erreicht: weniger Patientinnen hatten eine Mucositis Grad ≥ 2 wenn Everolimus innerhalb der ersten 4 Wochen eskaliert wurde**
- **Eine Dosisescalationsschema für Everolimus über drei Wochen kann bei Patientinnen mit HR+/HER2- mBC erfolgreich eingesetzt werden, um dem Auftreten einer Mucositis Grad ≥ 2 vorzubeugen.**
- **Dosisreduktionen wie in der UNIRAD Studie waren bei den Patientinnen, die mit 5 mg im Vergleich zur vollen Dosis starteten weniger üblich (28.4% vs 46.85%).¹**

¹Bachelot T et al. ESMO virtual plenary 2021



- **Projektmanagement**

Ioannis Gkantiragas

desiree@GBG.de

- **Leiter der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

Danksagung

- Allen Patienten und Familien, allen Zentren und dem IDMC
- Novartis Deutschland für Medikation und finanzielle Unterstützung
- GBG Subboard
- GBG Studienteam

**PM und Monitoring:**

Ioannis Gkantiragas, Thomas Kramer, Udo Pfeil

Translational Research:

Bärbel Felder, Christiane Rothhaar, Stefanie Lettkemann

Data Management:

Sabine Kleinefeld, Keyur Mehta

Medical Department:

Sabine Seiler

Medical Writing:

Valentina Vladimirova

HERZLICHEN
DANK!

AGO MAMMAKARZINOM
STATE OF THE ART
19.03.22
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 Empfehlungslides verfügbar.
- Der Live-Stream ist eine zertifizierte CME-Fortbildung.

Registrierung ab 01.11.2021 unter ago2022.de, Kontakt für Rückfragen: ago@clin-sol.com, 0931 730416 0