

C. Jackisch – Sana Klinikum Offenbach

Early Breast Cancer - TNBC

Präoperativ



Postoperativ



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



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 -



GBG 98 – IMPASSION 030

Atezolizumab (Anti PD-L1 Antikörper) in Kombination mit **adjuvanter Anthrazyklin/Taxan Chemotherapie** versus Chemotherapie alleine bei Patienten mit operablen triple negativen Brustkrebs

- Weitere beteiligte Studiengruppe aus Deutschland – WSG





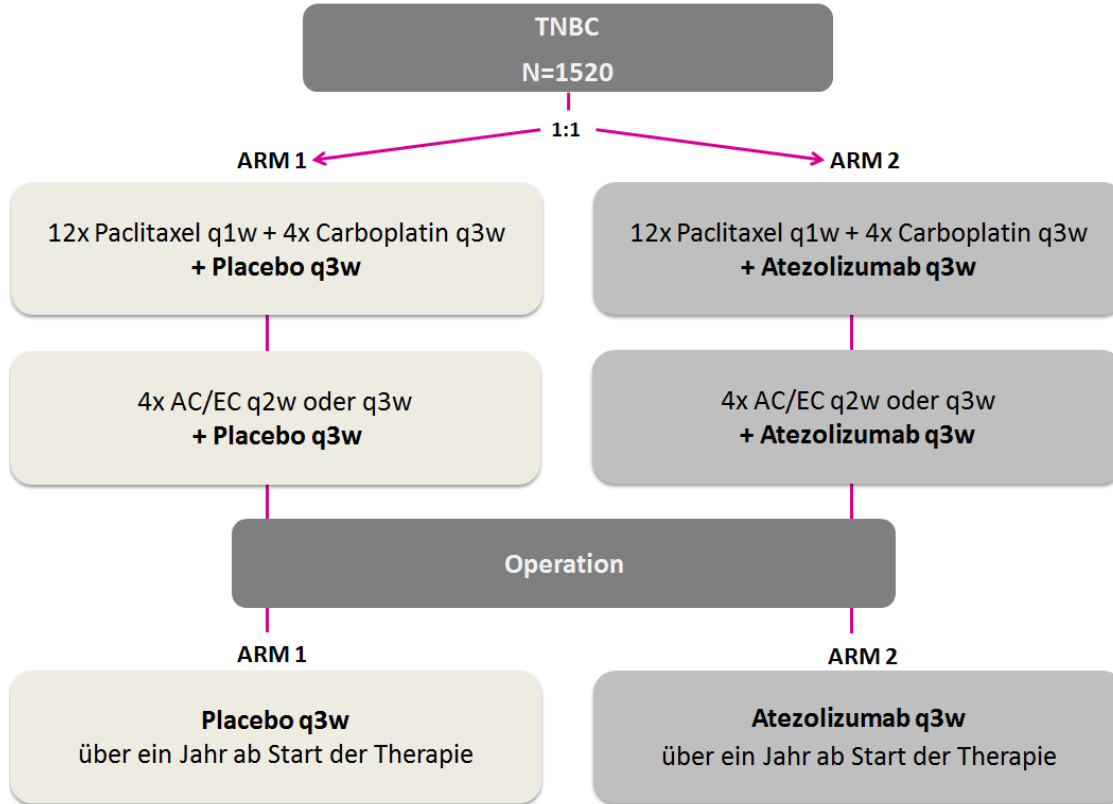
- Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist im Vergleich zu anderen Subtypen nach einer NACT mit einer höheren pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) assoziiert.
- Patienten mit einer pCR haben eine gute Prognose.
- Patienten ohne pCR haben im Vergleich zu anderen Subtypen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. ^{1,2}
- 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;

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

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

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Zentrale Testung des ER-, PR-, HER2-Status, Ki-67 und PD-L1-Status.
- Der Tumor muss ER-negativ, PR-negativ + 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

Primäre Studienziele Amendment #2

1. Pathologische Komplettremission (pCR) 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

Geplant: Amendment #3

Primäres Studienziel:

- Ereignisfreies Überleben (EFS)

Sekundäre Studienziele

- Gesamtüberleben (OS)
- pCR in der Brust und Lymphknoten (ypT0/Tis ypN0)
- Distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)
- Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- Toxizität
- Untersuchung der kardialen Sicherheit zu Beginn der Studie

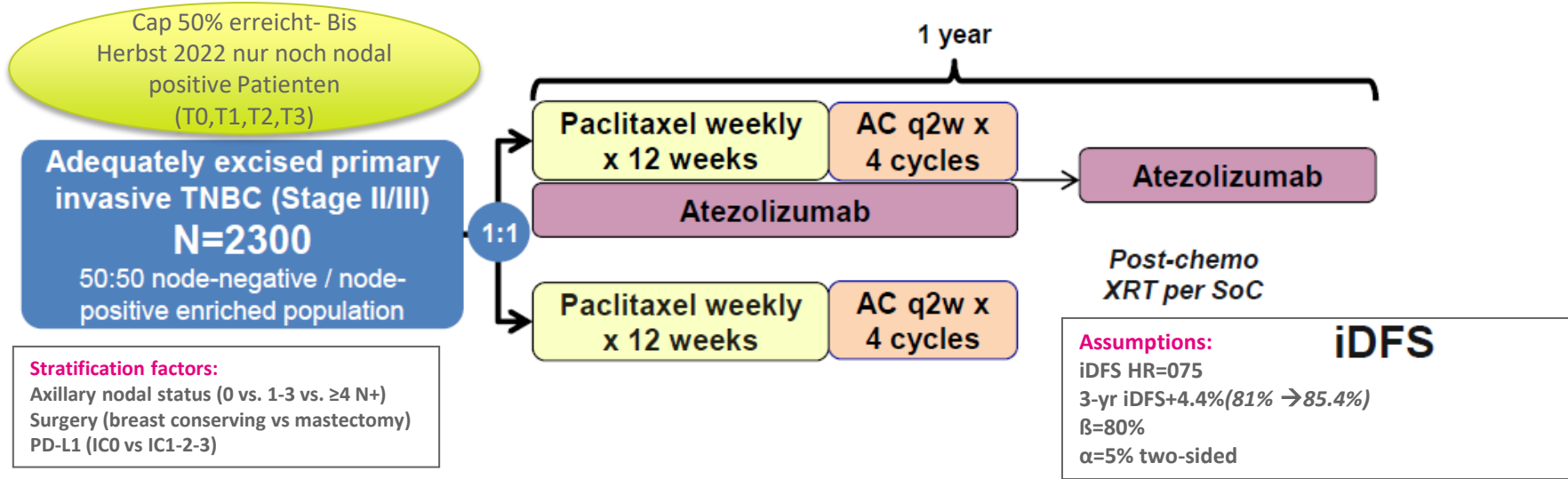
Geplant Amendment #3 Explorative Studienziele

- pCR in der Brust (ypT0/Tis) sowie in Brust und Lymphknoten (ypT0 ypN0)
- Konversionsrate positiver Lymphknotenstatus
- Rezidivfreies Intervall (RFI)
- Gehirnetastasen- freies Überleben
- pCR in der Brust und Lymphknoten (ypT0/Tis ypN0) bei Patienten mit einer *gBRCA* Mutation
- EFS bei Patienten mit einer *gBRCA* Mutation

Translationales Programm

- Untersuchungen in Bezug auf:
 - PD-L1 Expression
 - TILs
 - ctDNA
 - Mikrobiom **Ab Amendment #3 ist eine zusätzliche Probe bei Ende von Atezolizumab/Plazebo geplant**
 - Chemotherapie induzierte Ovarialinsuffizienz

Studiendesign

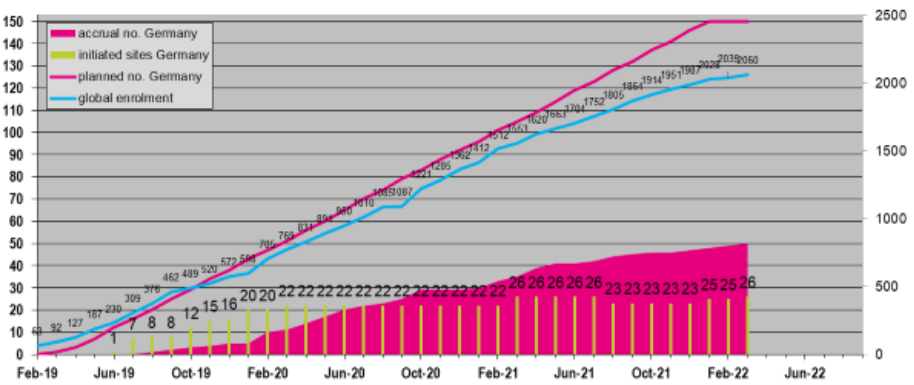


Einschlusskriterien:

- Brustkrebs im klinischen Stadium II und III (alle Pat. mit nodal positiven Karzinomen bis pT3)
- Histologisch verifiziertes triple-negatives Mammakarzinom (ER, PR, HER2-negativ)
- Zentral bestätigter PD-L1 Status
- **Adäquate Lokaltherapie:** brusterhaltende Operation oder Mastektomie oder Haut- bzw. Nippel-schonende Mastektomie
- **Axilläres Staging:** Sentinel Lymphknotenbiopsie und/oder axilläre Lymphknotendissektion zur pathologischen Evaluierung des Nodalstatus

Was bisher geschah....

Rekrutierung (Stand 01.03.2022) n = 50

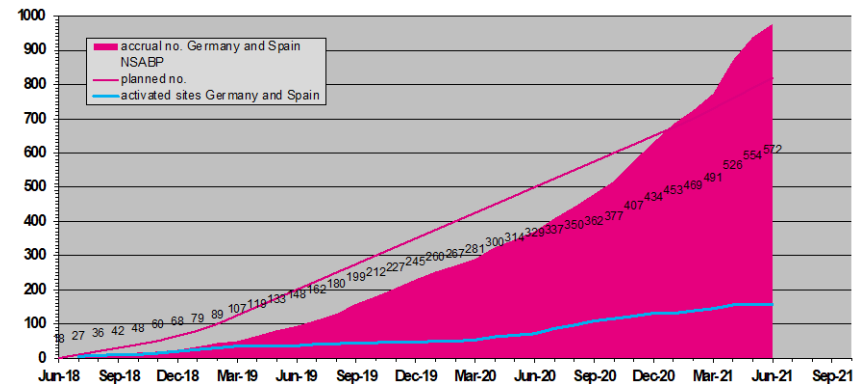


This presentation is the intellectual property of GBG.



Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsklinikum Tübingen	Andreas Hartkopf	9
Onkodok GmbH	Reinhard Depenbusch	6
Universitätsmedizin Mainz	Marcus Schmidt	5
Onkozentrum Dres. Göhler	Thomas Goehler	4
Klinikum Worms	Matthias Kögel	4
Klinikum Minden	Martin Griesshammer	3
Katholisches Klinikum Mainz	Arnd Hönig	3
Johanniter Frauenklinik Stendal	Andrea Stefek	3
Klinikum Ludwigsburg	Claudia Hänle	3

Rekrutierung (Final 31.05.2021) N = 1550



This presentation is the intellectual property of GBG.



TOP 10			
Zentrum	PI	Land	Patienten N
216	Dr. Reinish	Deutschland	55
003	Prof. Dr. Schneeweiss	Deutschland	49
0946-017	Dr. Polikoff	United States	36
351	Dr. Klare	Deutschland	34
108	Prof. Dr. Huober	Deutschland	31
210	Prof. Dr. Jackisch	Deutschland	25
289	Dr. Zahm	Deutschland	25
015	Dr. Hanusch	Deutschland	23
932	Dr. Serafin Morales Murillo	Spanien	22
284	Dr. Lütke-Heckenkamp	Deutschland	20

Teilnehmende Länder	Patienten N
Deutschland	805
United States	474
Kanada	98
Spanien	173
Total	1550



This presentation is the intellectual property of GBG.





- **Atezolizumab wurde generell gut toleriert**
- **Interesse an der Erfassung typischer Nebenwirkungen einer Immuntherapie (immune-related AEs; irAEs)**
 - Rash
 - Influenza-artige Beschwerden
 - Endokrinopathien
 - Hepatitis oder Transaminitis
 - Pneumonitis
 - Colitis
 - Myasthenia gravis

SAEs nach SOC (Stand 16.02.2022)

SOC	Anzahl: 537 (338 Patienten)
1 Infections	83
2 Neoplasms benign, malignant and unspecified(incl. cysts and polyps)	2
3 Blood and lymphatic system disorders	166
4 Immune System disorders	10
5 Endocrine disorders	13
6 Metabolism and nutrition disorders	8
7 Psychiatric disorders	9
8 Nervous system disorders	13
10 Ear and labyrinth disorders	6
11 Cardiac disorders	10
12 Vascular disorders	11

SOC	Anzahl: 537 (338 Patienten)
13 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	26
14 Gastrointestinal disorders	39
15 Hepatobiliary Disorders	4
16 Skin and subcutaneous tissue disorders	7
17 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4
18 Renal and urinary disorders	16
20 Reproductive system and breast disorders	3
22 General disorders and administration site conditions	67
23 Investigations	17
24 Injury, poisoning and procedural complications	22
27 Product issues	1

SUSARs (Stand 16.02.2022)

SOC	Preferred Terms	Anzahl: 105
SOC 1 Infections and infestations	Sepsis(2), Streptococcal infection, Diverticulitis, Febrile infection (2), Postoperative wound infection, Mastitis, Infection, Pneumonia, Atypical pneumonia	11
SOC 2 Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Histiocytic necrotising lymphadenitis, Tumour necrosis	2
SOC 3 Blood and Lymphatic System Disorders	Febrile neutropenia (4), Anemia (6), Pancytopenia (2), Bicytopenia, Thrombocytopenia, Autoimmune haemolytic anaemia	15
SOC 4 Immune system disorders	Cytokine release syndrome (2), Systemic immune activation	3
SOC 5 Endocrine disorders	Adrenal insufficiency (2), Hypophysitis (3), Hyperthyroidism (2)	7
SOC 6 Metabolism and nutrition disorders	Fluid retention, Hyperlipasaemia , Diabetes mellitus	3
SOC 7 Psychiatric disorders	Disorientation	1
SOC 8 Nervous system disorders	Polyneuropathy , Presyncope, Myelopathy	3
SOC 10 Ear and labyrinth disorders	Vertigo	3

SOC	Preferred Terms	Anzahl: 105
SOC 11 Cardiac disorders	Cardiotoxicity , Acute myocardial infarction , Ventricular extrasystoles, Wolff-Parkinson-White syndrome, Ventricular fibrillation, Myocarditis	6
SOC 12 Vascular disorders	Hypertension, Venous thrombosis limb	2
SOC 13 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism (5), Cough, Pneumonitis	8
SOC 14 Gastrointestinal disorders	Large intestine perforation (2), Constipation , Vomiting	4
SOC 15 Hepatobiliary Disorders	Hepatotoxicity, Steatohepatitis	2
SOC 16 Skin and subcutaneous tissue disorders	Drug eruption	1
SOC 18 Renal and urinary disorders	Nephropathy toxic , Tubulointerstitial nephritis, Nephritis (3), Acute kidney injury (7)	12
SOC 22 General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration (12), Chest pain (2), Chest discomfort, Impaired healing , Oedema	17
SOC 23 Investigations	Blood triglycerides increased , Lipase increased , White blood cell count decreased, C-reactive protein increased	4
SOC 24 Injury, poisoning and procedural complications	Wound dehiscence	1

AESI (N=175; Stand 16.02.2022)

Preferred Term	N
Hyperthyroidism	26
Hypothyroidism	1
Adrenal insufficiency/ Cortisol decreased	10
Hyperglycemia/ Diabetes	8
Ocular toxicities	4
Heart failure	8
Renal failure acute	8
Cytokine release syndrome/ Systemic immune activation	3
Hepatotoxicity/Hepatitis	5
Ejection fraction decreased	1
Autoimmune haemolytic anaemia	1
Spondyloarthropathy/ Arthrytis	4

Preferred Term	N
Transaminases increased	30
Infusion related reaction	8
Colitis/ Large intestine perforation	9
Pneumonitis	15
Pancreatitis	5
Hypophysitis	6
Myopathy/Rhabdomyolysis	3
Rash/Drug eruption	6
Hypersensitivity	10
Polyserositis	1
Influenza like illness	1
Meningoencephalitis viral	1

Allgemeine Hinweise

- OP- und Histologiebericht → Zeitnah der GBG zur Verfügung stellen
- Adjuvante Therapie → Zeitnahe Komplettierung der CRF Bögen
- SAE Reporting → Innerhalb von 24 h inklusive Rückfragen durch das GBG Team
- SASCIA Studie → GeparDouze Patienten können nicht teilnehmen



- Start Rekrutierung (DEU): Q-II-2018
- First Patient In (DEU): Q-II 2018
- Last Patient In: May 2021 **In 42 Monaten wurden 1.550 Patienten rekrutiert**
- Last Patient Out: May 2022
- Studiendauer: 64 Monate
- Interims Analysis: Q4 2022 **Geplant Amendment #3: 190 Events**
- Final Analysis: Q4 2024 **Geplant Amendment #3: 252 Events**



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland: Prof. Dr. Markus Schmidt (Uniklinikum Mainz)**

- **Projektmanagement & Monitoring in Deutschland**

Dr. Ioannis Gkantiragas (GBG), Dr. Corinna Lantin (GBG) - impassion030@gbg.de

- **BIG Studiengruppe - Atezo@bigagainstbc.org**



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland: Prof. Dr. C. Jackisch (Sana Klinikum Offenbach)**

- **Project Management (GBG Forschungs GmbH)**

Dr. Karin Hesse - gepardouze@GBG.de / FAX 06102 7480 108



- **Project Management Assistance**

Nadine Hering, Bettina Fröhlich, Jana Roßney, Andrea Geiser, Andrea Fischer

Early Breast Cancer - TNBC

Präoperativ



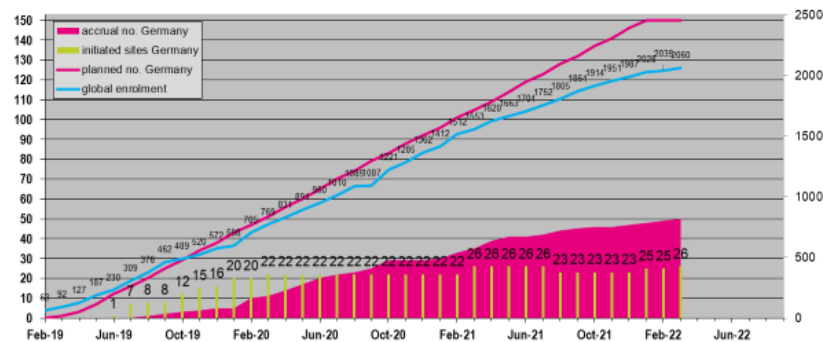
Postoperativ



Rekrutierung (Stand 01.03.2022) n = 50



HERZLICHEN
DANK!



This presentation is the intellectual property of GBG. frontier Roche Alliance Institut Jules Bordet Institut Clinical Trials Support Unit Breast International Group AGO-B BREAST STUDY GROUP NSABP Foundation, Inc. Partners In Cancer Research