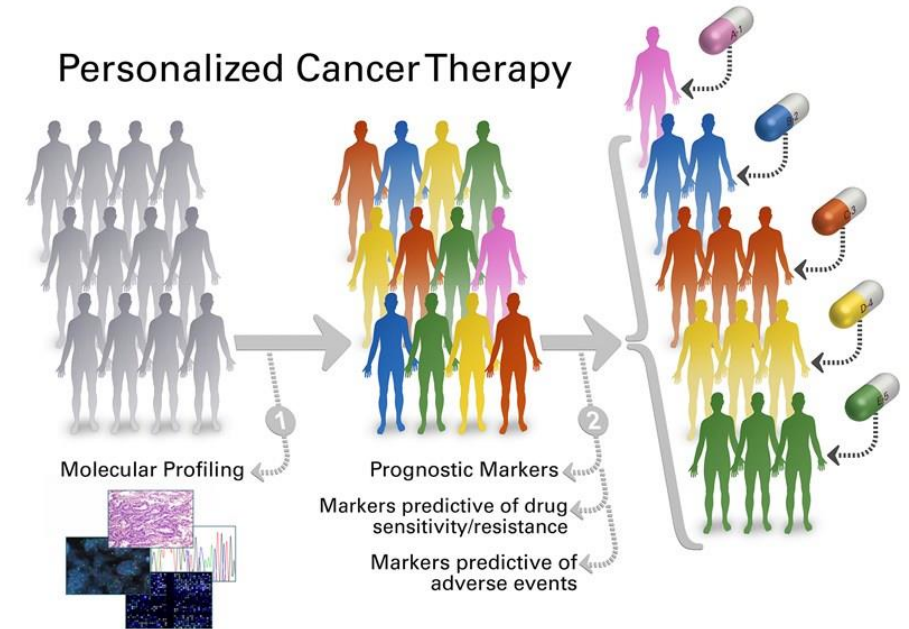


Studienlandschaft der GBG

Laufende GBG-Studien: Aktuelle Entwicklungen und Ausblick

Rekrutierende Studien

- **Triple-negativ**
 - Antibody-Drug-Konjugate (ADCs)?
- **HER2-positiv**
 - Dramatischer Fortschritt, aber geht noch mehr?
- **Hormonrezeptor-positiv:**
 - Erstlinien-Therapie endokrin-basiert für alle?
 - Antibody-Drug-Konjugate (ADCs)?
- **BRCA1-Mutationsträger:innen:**
 - Prophylaxe?



**Individualisierte
Behandlung mit modernen
Therapien**

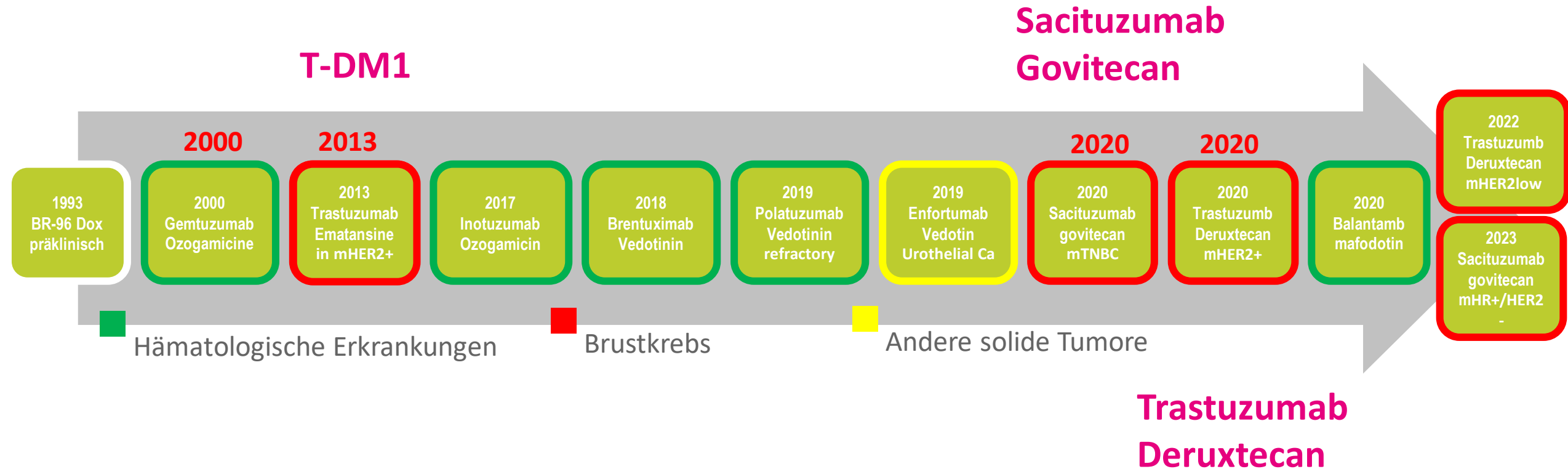
Antikörper-Drug-Konjugate (ADCs)



SASCIA

DESTINY-Breast05 (Trudy)

Klinische Entwicklung von ADCs



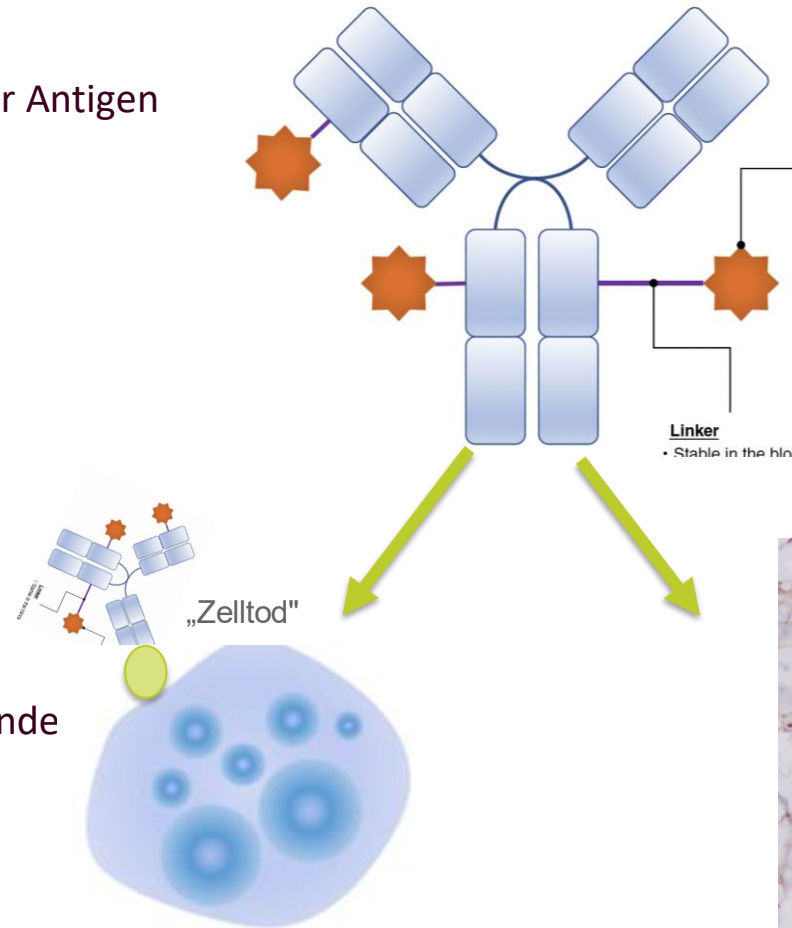
Wirkung Antibody-Drug-Konjugate

Antikörper

- Hohe Affinität und Spezifität für Antigen

Tumor Antigen

- Antigen im Tumor maximal vorhanden
- Antigen möglichst nicht im Normalgewebe
- Effektive Aufnahme in Tumorzelle

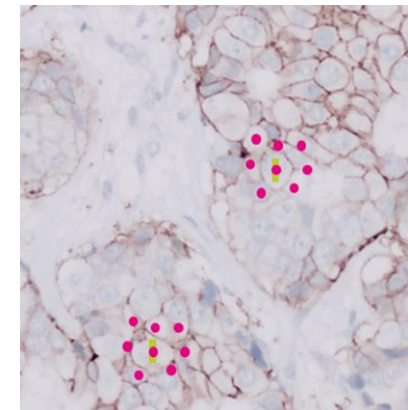


Payload (Chemotherapie)

- Hoch effektives Medikament

Linker (Verbindung)

- Stabil im Blut
- Aber effektiv in der Zelle



Bystander Effect

ADCs der nächsten Generation

1st Gen.

T-DM1

HER2-low

Next Gen.

T-Dxd

HER2-low

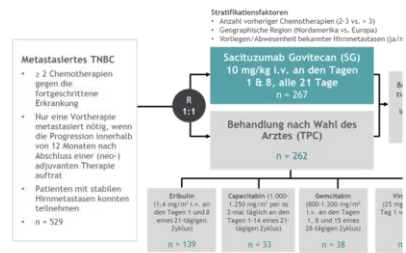
**Sacituzumab
Govitecan**

**Trastuzumab
Deruxtecan**

Legend: **HER2-low** = Targets HER2-low tumors = Diffusible cytotoxic moiety = Bystander killing effect



TNBC



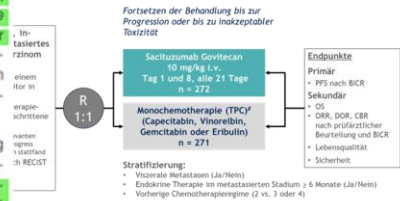
4.1 Anwendungsgebiete

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem **Triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC)** indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem **Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom** indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

HR+HER-2-

Phase-III-Studie mit SG in HR+/HER2- lokal rezidivierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom¹



Sacituzumab Govitecan (SG) Studien

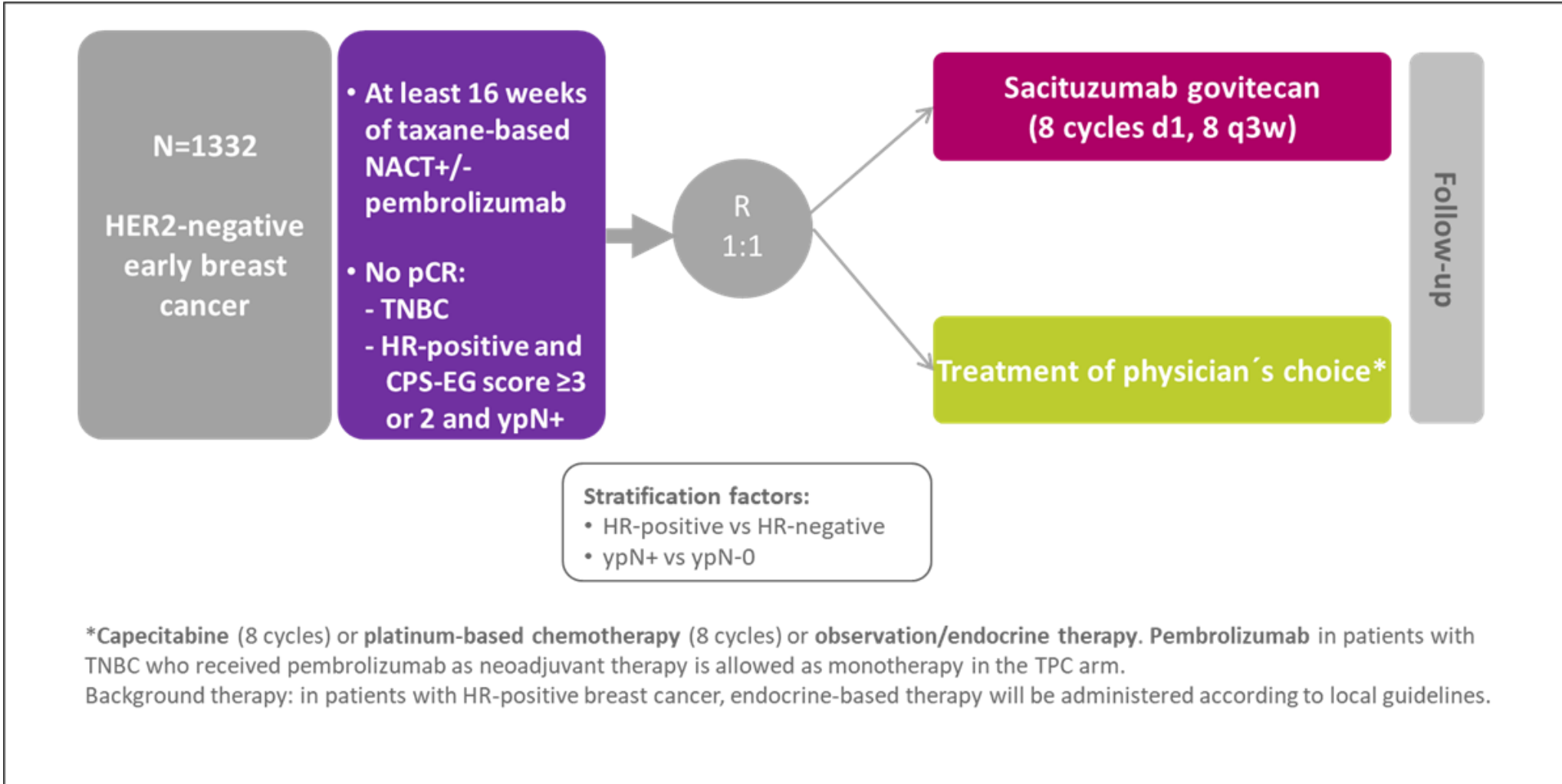


SASCIA - GBG 102

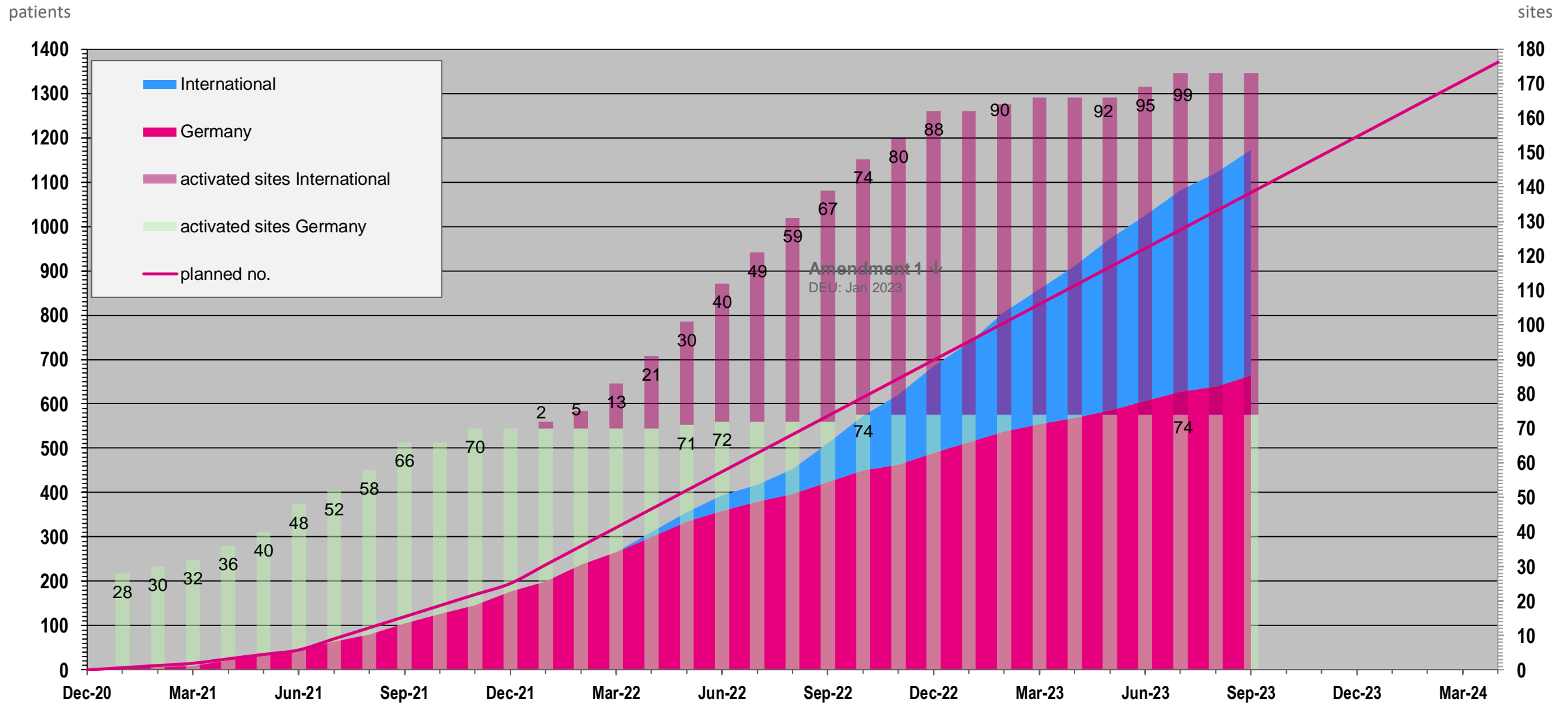
Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment



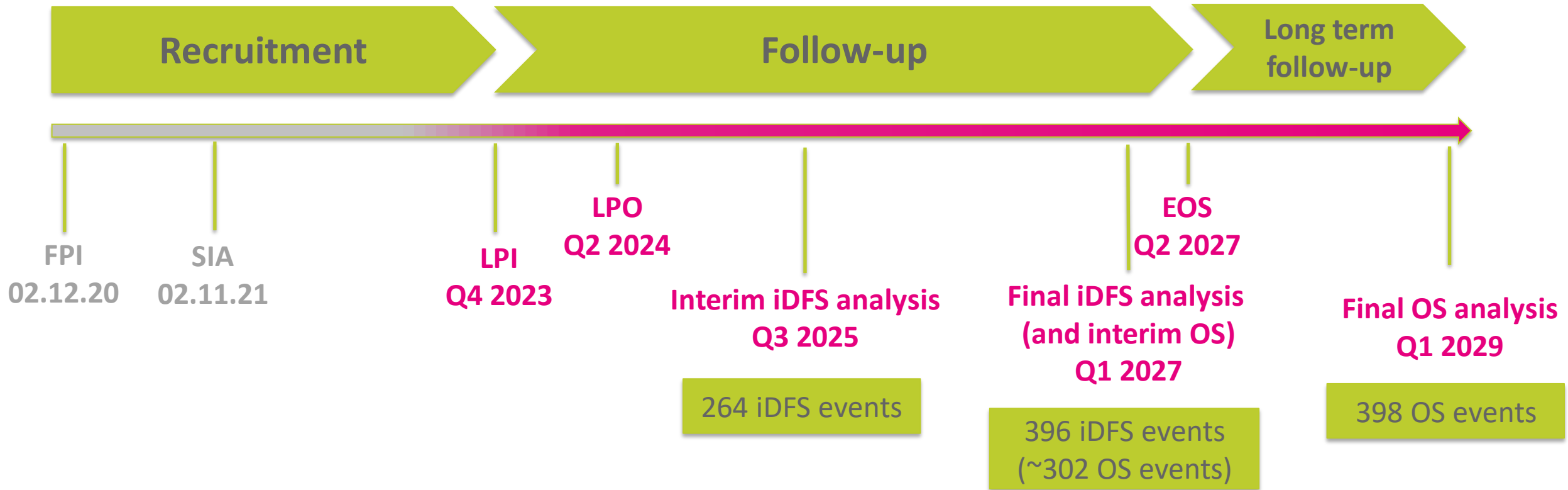
Study Design Amendment #1



Recruitment (01.09.2023) n = 1183



Updated Timelines



Events (25.08.2023)

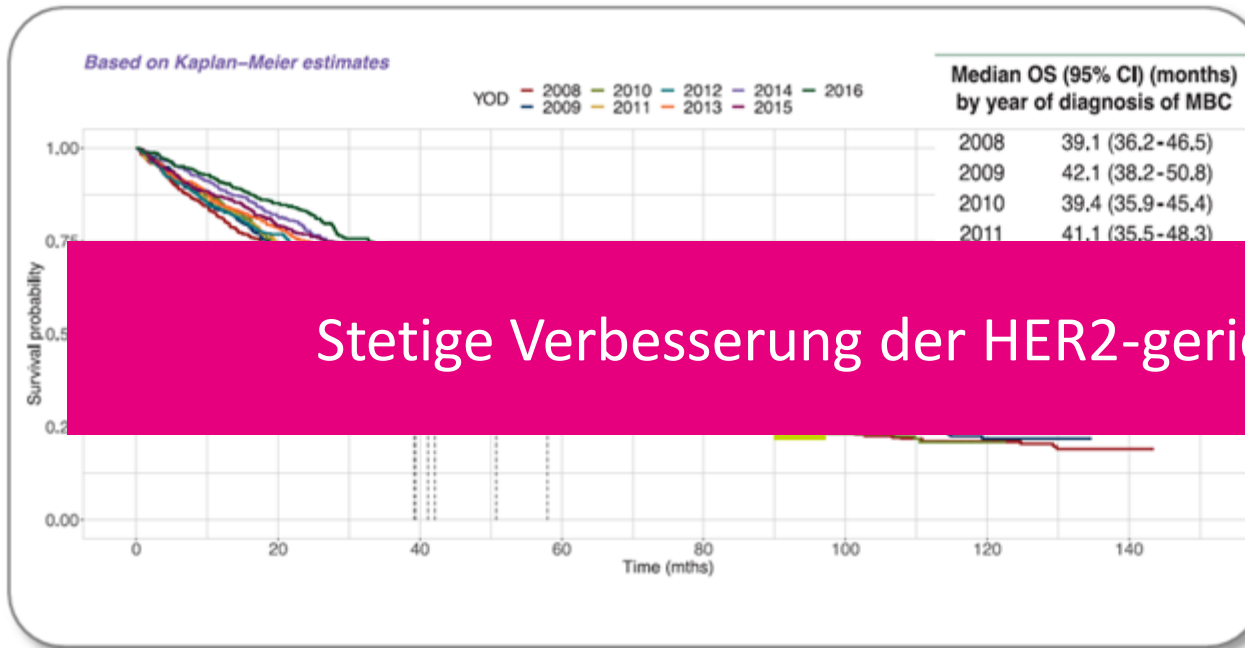
First (invasive) events	Number of events
invasive locoregional relapse	29
invasive locoregional relapse followed by distant relapse within 8 weeks	4
Contralateral relapse	0
Distant relapse	65
Secondary malignancy	1
Deaths	5
Overall	105*

*one patient had a relapse before death, but relapse form is still missing

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) Studien

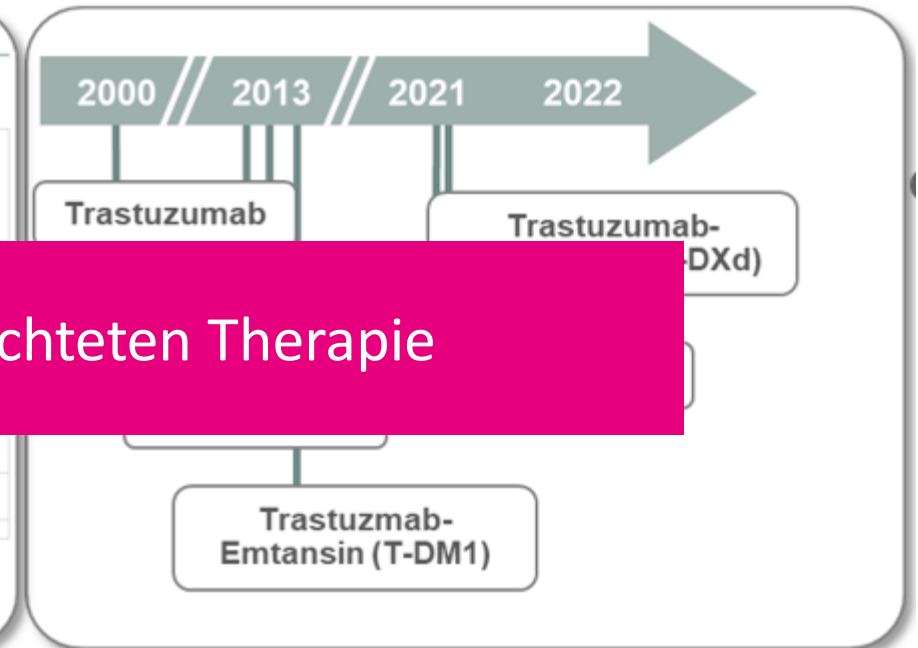
HER2+ metastasierter Brustkrebs

Gesamtüberleben nach Jahr der mBC Diagnose
in der HER2+ Subgruppe



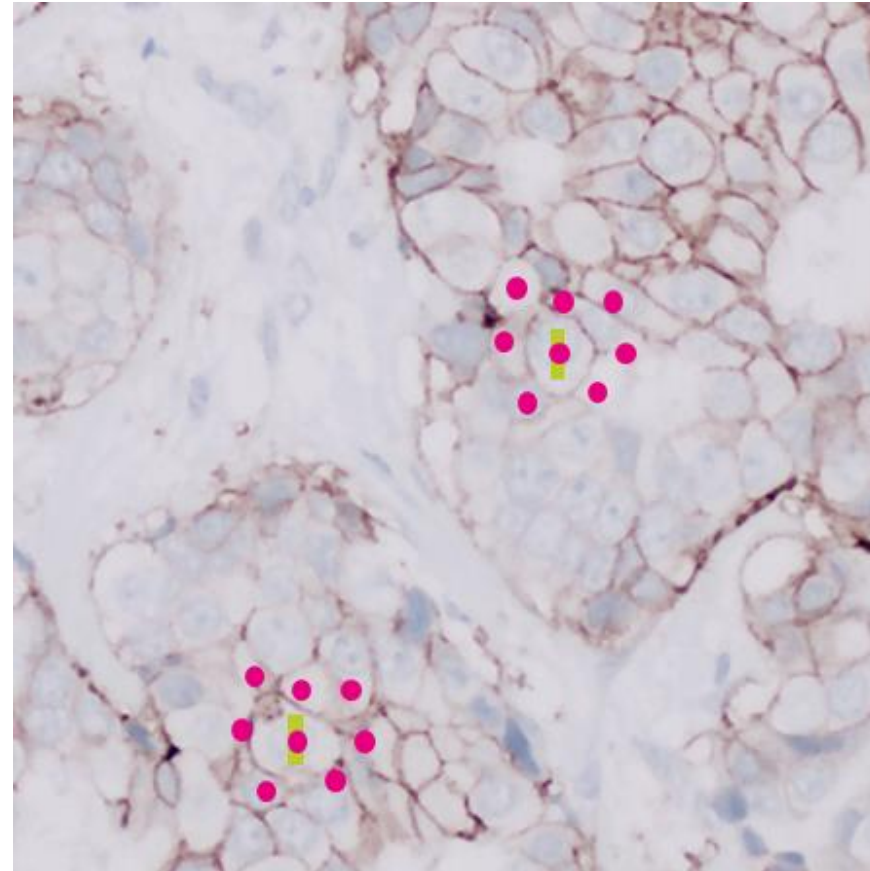
mBC – metastasiertes Mammakarzinom;

Zugelassene Substanzen
nach Jahr (EMA)



Stetige Verbesserung der HER2-gerichteten Therapie

Bystander Effekt von Trastuzumab Deruxtecan



Adapted with permission from Modi S et al. *J Clin Oncol* 2020;38:1887-96. CC BY ND 4.0.

This presentation is the intellectual property of GBG.

Sabine Seiler, 19. September 2023

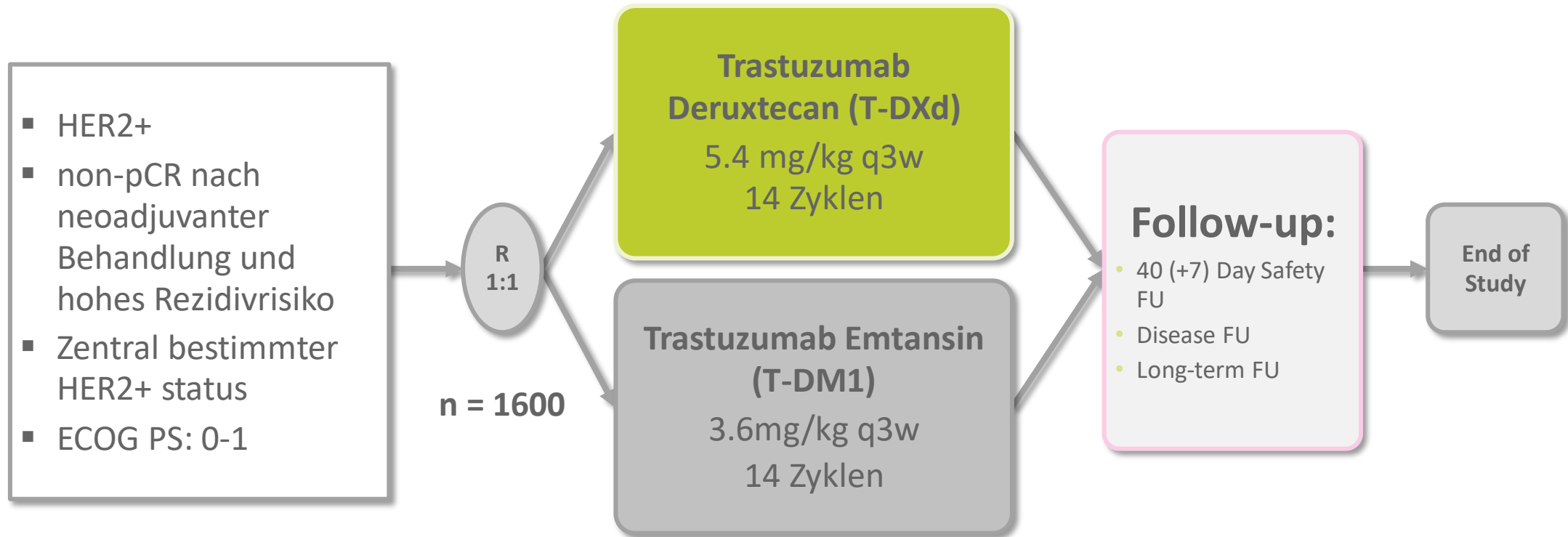
DESTINY-Breast05; TruDy

NSABP B-60; GBG-103; SOLTI-2001; AGO-B-050

*T-DXd vs. T-DM1 bei Hochrisiko-HER2-positiven
Studienteilnehmern mit restinvasivem Brustkrebs nach
neoadjuvanter Therapie*

- Eine gemeinsame Studie der AGO-B GBG NSABP SOLTI -

Studiendesign



- Randomisierung < 12 Wochen nach Brust-OP
- Adjuvante Radiotherapie und/oder endokrine Therapie per Protokoll und lokalen Richtlinien

- Strata:**
- Operabel versus Inoperabel
 - Nodalstatus nach NACT (positiv versus negativ)
 - Hormonrezeptorstatus (positiv versus negativ)
 - NACT (einfache Blockade versus doppelte Blockade)

▪ Hohes Risiko ist definiert als:

- inoperabel bei ED: cT4, cN0-3, M0 oder cT1-3, cN2-3, M0
- operabel bei ED: cT1-3, cN0-1, M0 mit positivem Nodalstatus (ypN1-3) nach neoadjuvanter Therapie.

Rekrutierungsstatus

State	Value Germany	% Germany	Global	% Global
Tissue screened	113	100%	2381	100%
Tissue screen failed	32	28%	505	21%
Patients in Tissue Screening	5			
Screened Patients	76	95%	1792	112%
In Screening	0			
Screen failures	16	14%	410	17%
Patients Randomized	60	75%	1396	87%
Patients randomized Arm A	31			
Patients randomized Arm B	29			
Patients (EOT) regulär	22		722	
Patients (EOT) vorzeitig	9			
EOS WOC	3			

Status 04.09.2023

Geplante Fristen und Zahlen

- First Patient In (global) Dezember 2020 ✓
- Start Rekrutierung (DEU) September 2021 ✓
- Last Patient In QH **Q1** 2024
- Last Patient Last Treatment QH Q1 2025
- 3 Jahre IDFS Analyse QIII 2025
- 5 Jahre IDFS Analyse (=LPO) QIII 2027

- Länder 30 ✓
- Zentrenanzahl 366 (global) / 60 (DEU) ✓
- Patientenanzahl (randomisiert) 1600 (global) / ~~211~~ **80** (DEU)

■ Protokollamendment

■ Status:

- Studienprotokoll aktualisiert – März 2023
- Genehmigung PEI – Mai 2023
- Einreichung an EK – Juli 2023 (inkl. IB ed.9 + ICF)
- **Genehmigung EK – 4. September 2023**

■ ILD refresher training

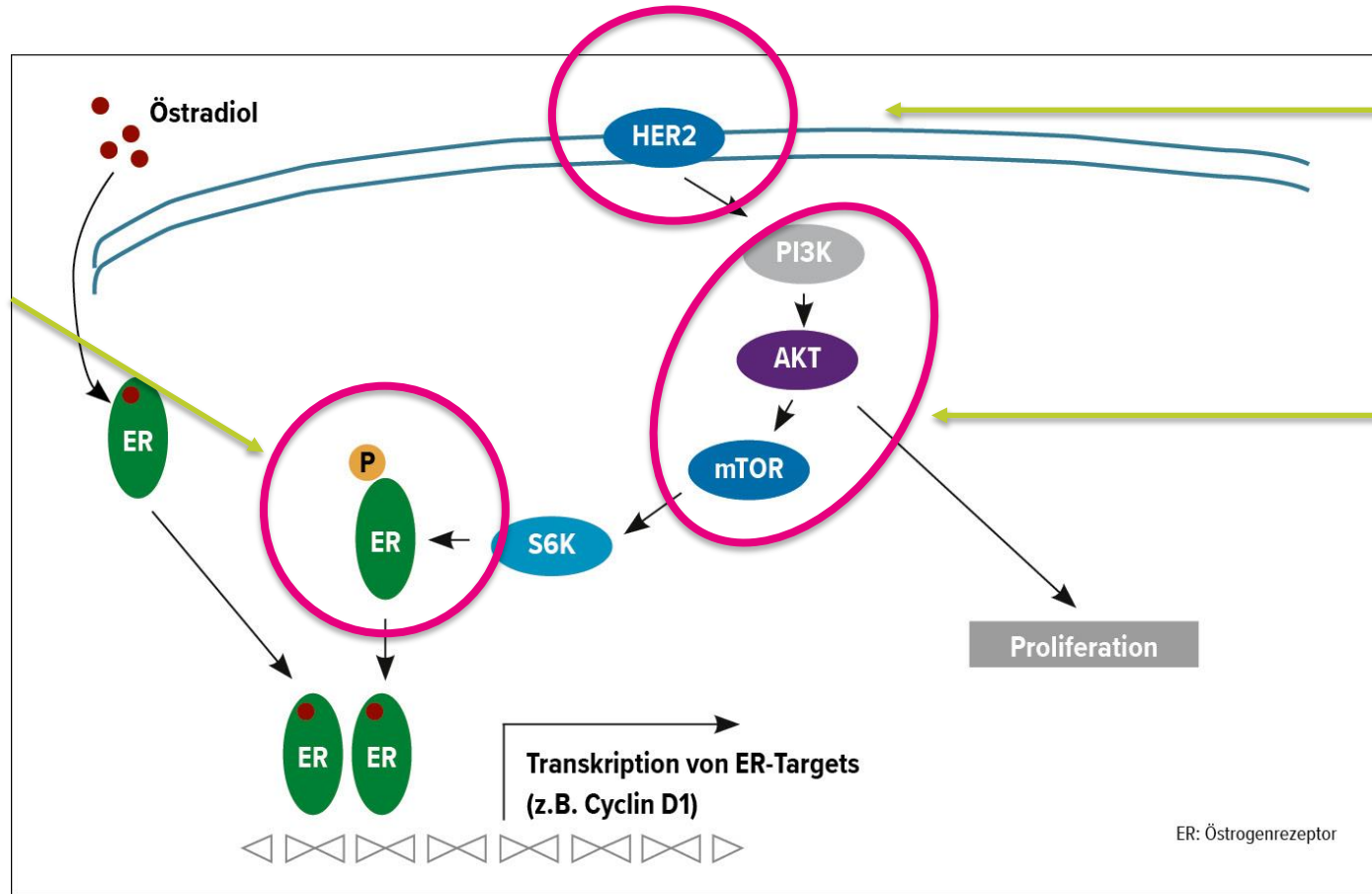
- Mehrere Termine im September
- Für PIs obligatorisch → wenn kein Training => Rekrutierungsstopp



Früher HR+ HER2+- Brustkrebs

Können wir hier besser werden?

- Patienten mit einem HR+/HER2- negativen Brustkrebs sprechen schlechter auf eine Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie an (pCR <10%) und vor allem dann, wenn eine Mutation für das Gen *PIK3CA* vorliegt.
- Können wir hier besser werden, indem wir mehrere Medikamente kombinieren?



Antihormontherapien

Anti-Her2 Therapien

mTor-Inhibitoren
z.B. Everolimus

PI3K- Inhibitoren
z.B. Alpelisib

AKT- Inhibitoren
capivasertib

Abb. 2: Die Rolle des Östrogenrezeptors bei der Brustkrebsproliferation (mod. nach Glück)¹²

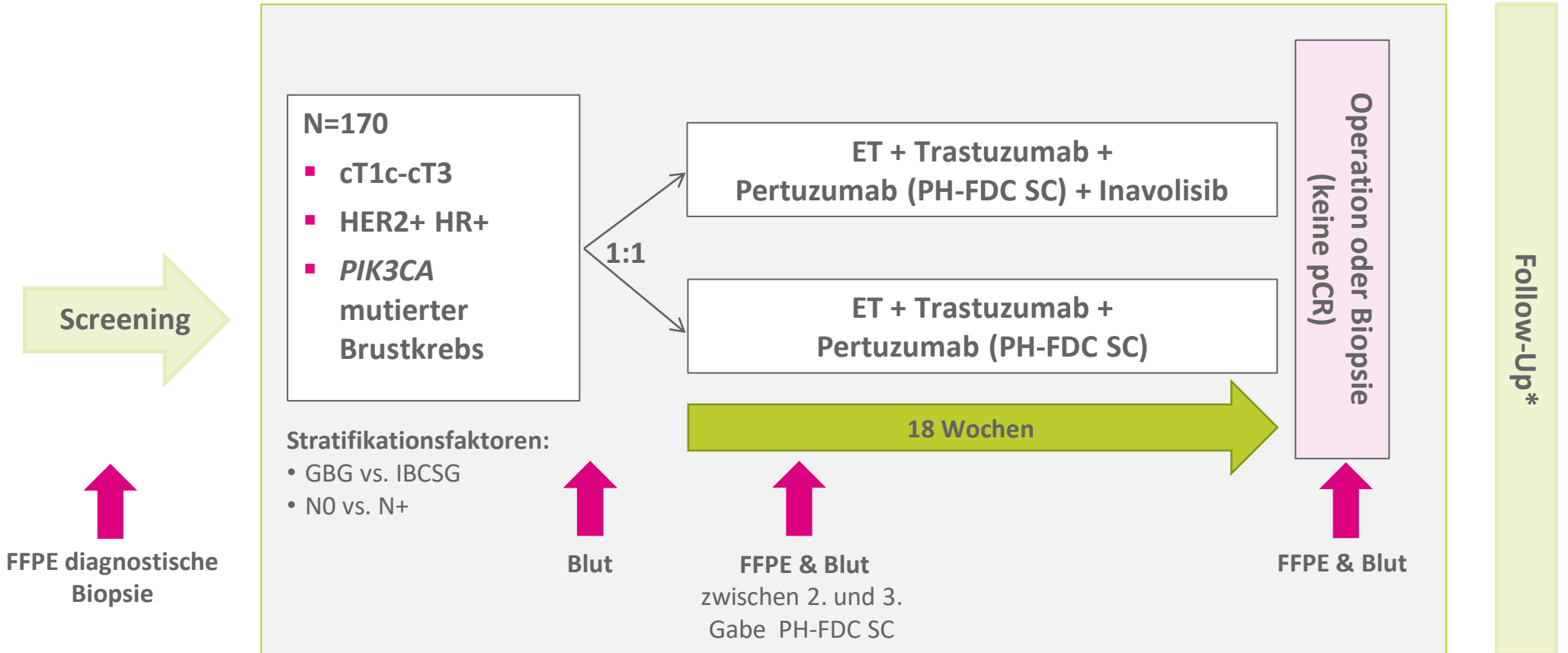
- Inavolisib ist ein oraler, reiner PI3K-alpha-Inhibitor und vergleichbar mit Alpelisib- jedoch mit einem erwarteten verbesserten **Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil**

	Inavolisib + Hormontherapie	
	Alle Grade	Grade 3-4
Erhöhung Zuckerwert	65 (64%)	22 (22%)
Stomatitis	29 (29%)	0
Durchfall	37 (37%)	0
Hautausschläge	7 (7%)	1 (1%)

	Alpelisib +Fulvestrant	
	Alle Grade	Grade 3-4
Erhöhung Zuckerwert	181 (63.7)	104 (36%)
Stomatitis	52 (18.3%)	0
Durchfall	164 (57% %)	19 (6.7%)
Hautausschläge	101 (35.6% %)	28 (9.9%)

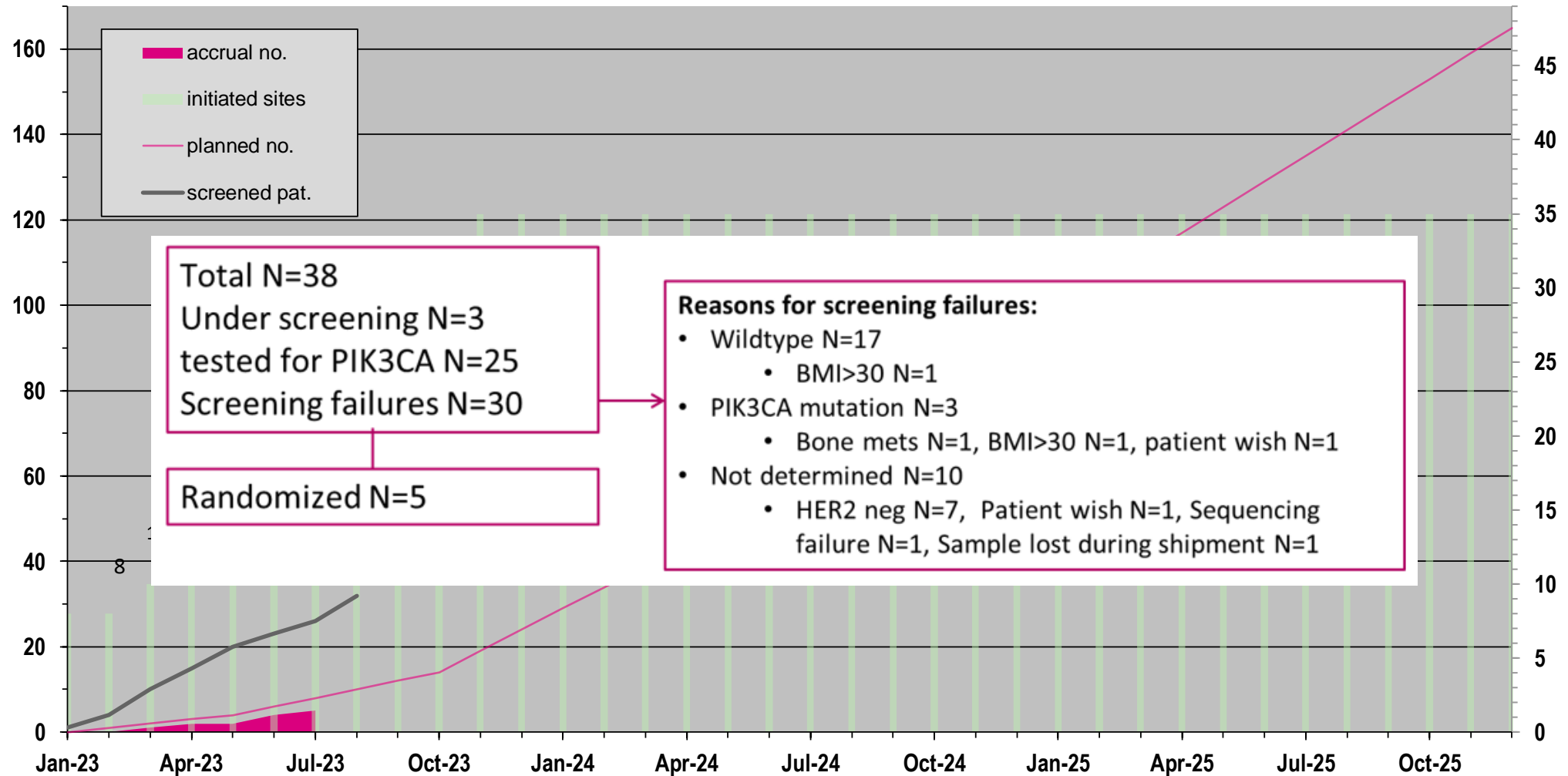
Studiendesign

- Einwilligungserklärung
- Unbehandelter früher Brustkrebs
- HER2+ HR+

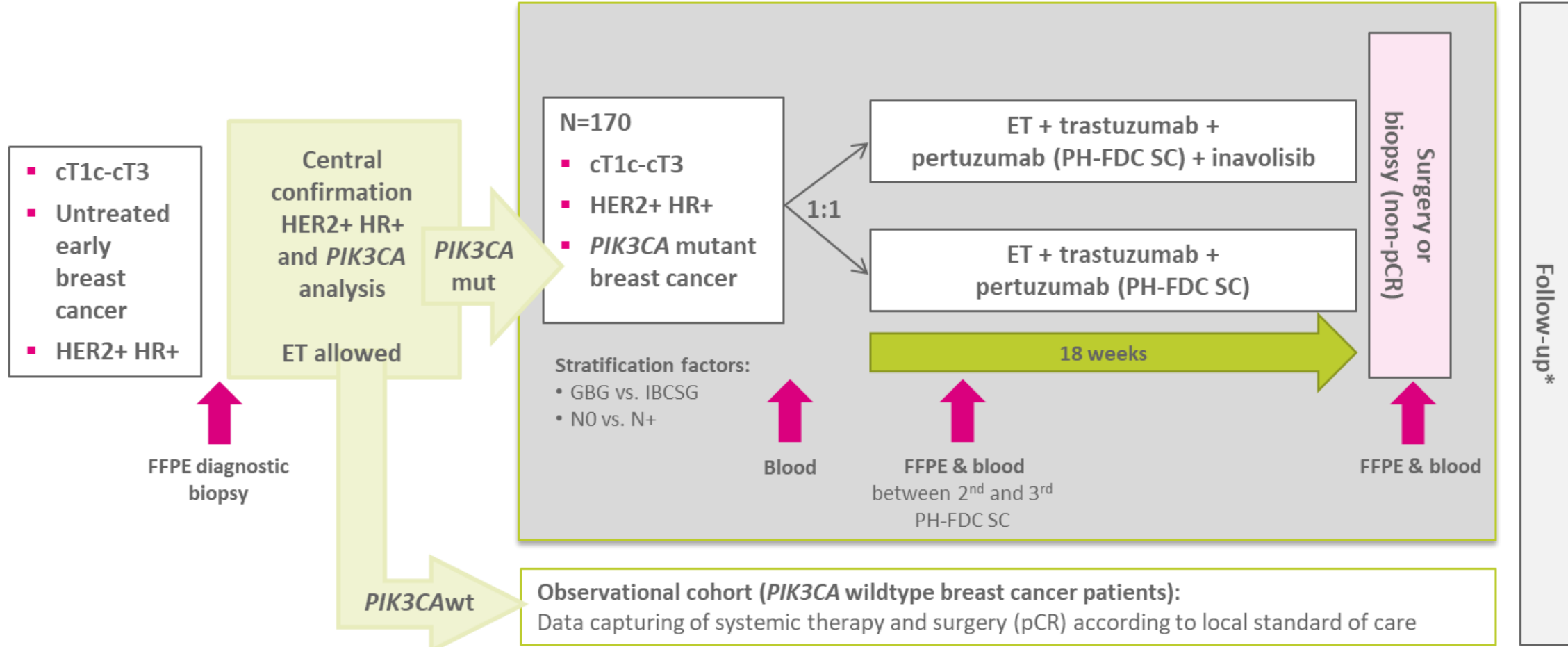


* Außerhalb der Studie in einem Register

Recruitment (30.08.2023) n=5



Amendment #1



* Outside the protocol within GBG's registry

Amendment #1 (Protokoll und ICF)

- Phesgo und Inavolisib Änderungen IB
- Verhütung (ICF)anpassen an IB
- Endokrine Therapie in Screeningphase erlauben
- Gültigkeit Screeninguntersuchungen verlängern auf 3 Monate
- Ovarielle Stimulation kurzfristig für KiWu erlauben
- Einschlusskriterien bilateral und multifokal wurden konkretisiert
- **Screenfailure Register für GeparPippa**
 - Nur Patientinnen, die alle E/A Kriterien erfüllen ausser PIK3mut

Timelines

- **First Patient In:** Q1/2023
- **Last Patient In:** Q1/2026
- **LP EOT** Q3/2026
- **pCR Publication** Q4/2026

Metastasierter hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

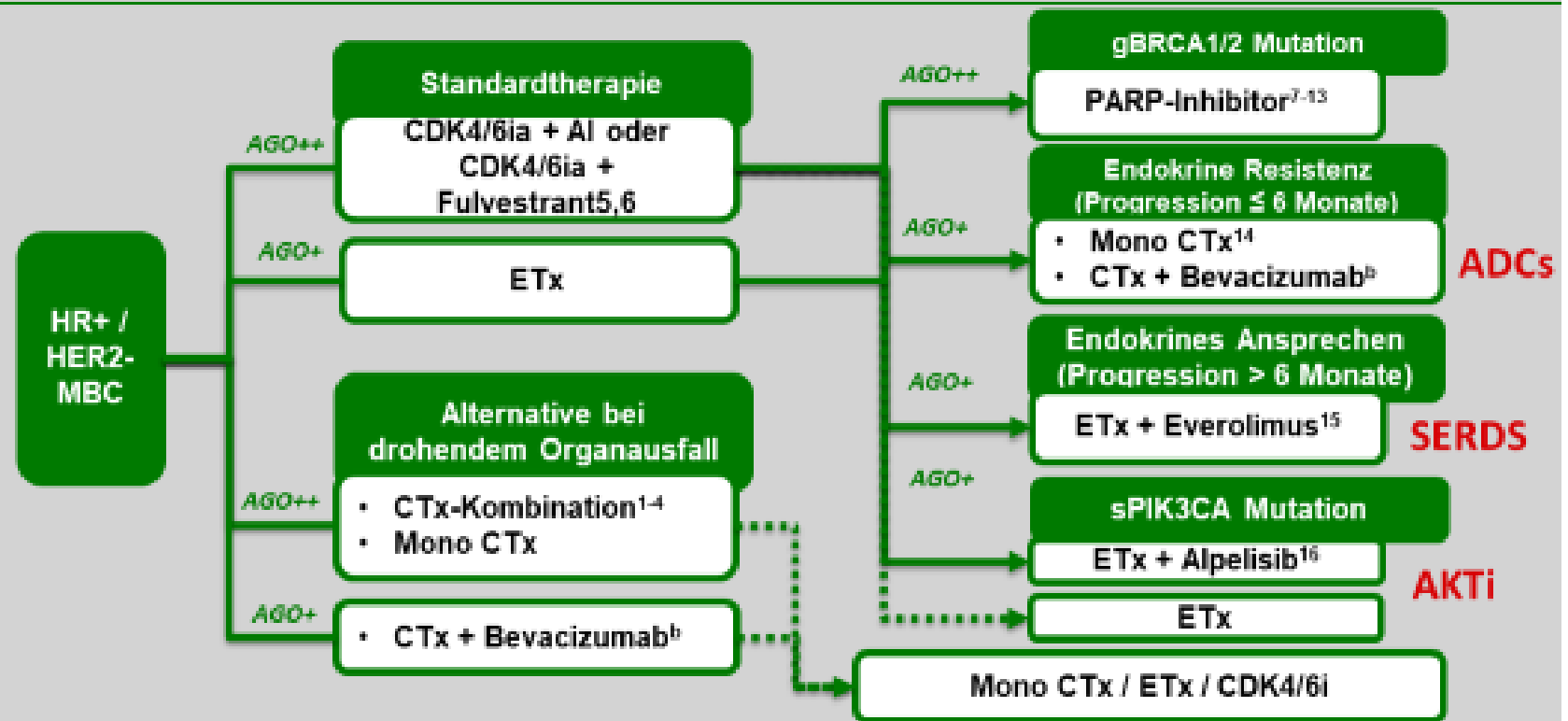
HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

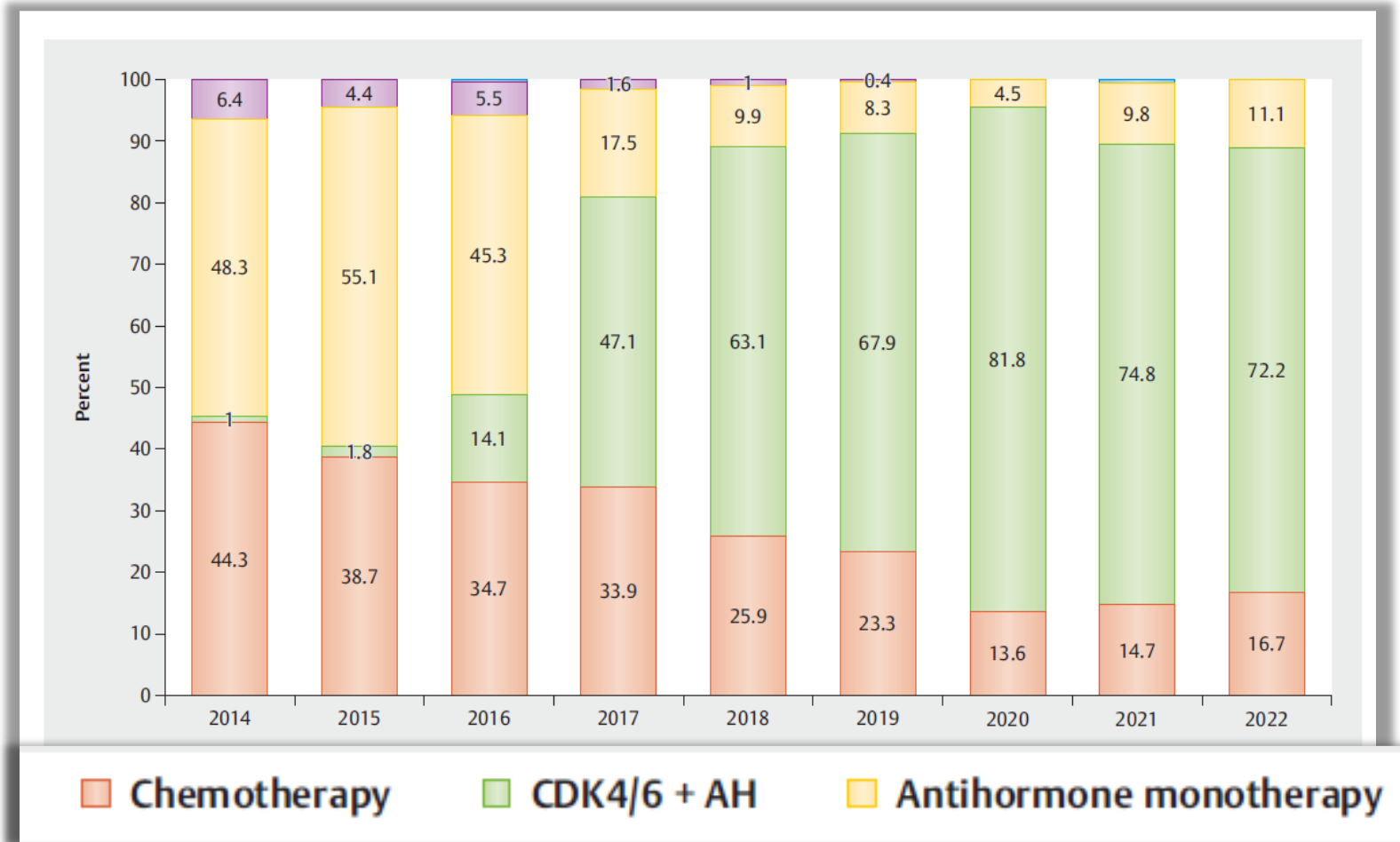
www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
TEILEN



AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2, Keimbahnmutation von BRCA1/2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; sPIK3CA, somatische PIK3CA Mutation; ^a in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^b Bevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin

Therapielandschaft im Wandel

Real-World-Daten aus dem PRAEGNANT- Register für das metastasierte Mammakarzinom



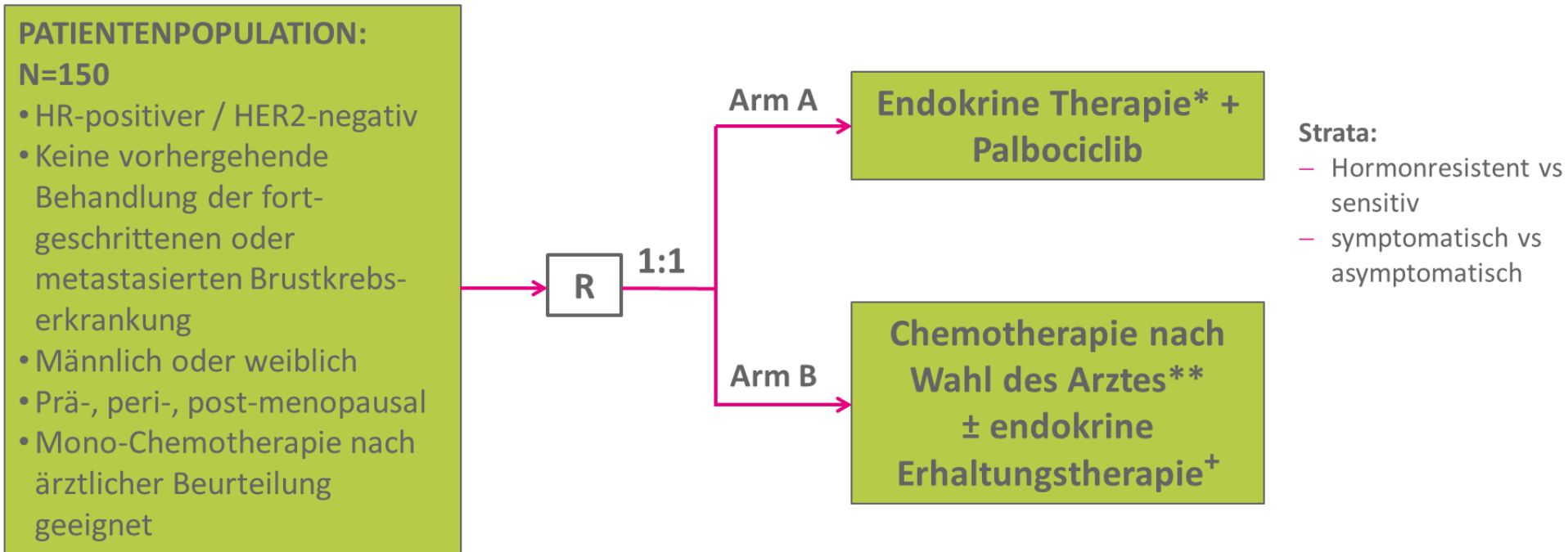


Endokrin-basierte Hormontherapie mit CDK 4/6 Inhibitor oder Chemotherapie? Personalisierte Tumorthherapie

GBG 093 - PADMA



Ziel: Vergleich der Dauer bis zum Behandlungsversagen bei Patienten

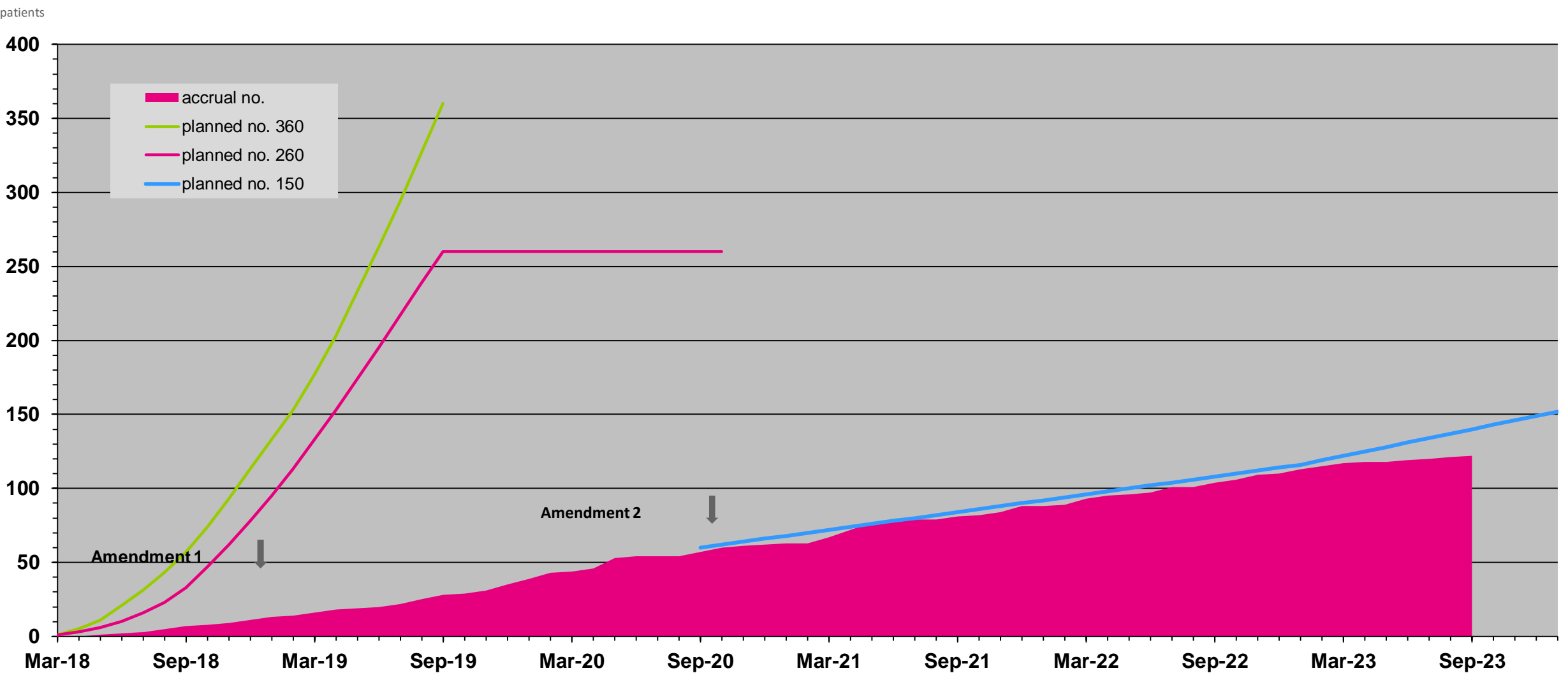


* Exemestan, Letrozol oder Fulvestrant ± LHRH-Agonist.

** Epirubicin iv, Paclitaxel iv, Vinorelbin iv oder Capecitabin po

+ Letrozole, Exemestan, Fulvestrant oder Tamoxifen ± LHRH-Agonist

Recruitment (01.09.2023) n = 122 (↑1)



■ Genetische Untersuchungen an Tumorproben von PADMA

Ziele:

- Identifikation von Veränderungen im Tumor, die für die weitere Behandlung relevant sein könnten
- Identifikation von passenden Medikamenten und/oder klinischen Studien

Fallbeispiel Patientin PADMA

Metastase Thoraxwand eines Mammakarzinoms, pT1c pN0, NST ; ER 80%; PR 80%, HER2-

Clinical variant interpretations

Manage review, edit, and create clinical variant interpretations



Create CVI

Additional variant information

Patient variant(s)	CVI variant(s)	Variant information	CVI impact	CVI information	Treatment
<p>> BRCA2 p.L2838fs (Included by user)</p>	BRCA2 p.1..3308 (FS)	DEL Frameshift	<p>Effective</p>	 IA N/S	<ul style="list-style-type: none"> Rucaparib Olaparib PARP inhibitors Talazoparib
<p>> PIK3CA p.H1047R (Included by filters)</p>	PIK3CA p.H1047R	SNV Missense	<p>Effective</p>	 IA N/S	<ul style="list-style-type: none"> Sirolimus Alpelisib+Fulvestrant Everolimus

Timelines

- **First Patient In**

17-APR-2018

- **Last Patient In**

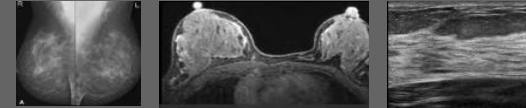
~~Q I-2022~~ **QIV-2023**

BRCA-Mutationsträger:innen?

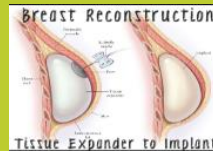
BRCA1/2-Mutation und Präventionsangebote

Derzeit abwarten und nichts tun

Intensivierte Früherkennung-/nachsorge



Angebote präventiver
Optionen bei
BRCA1/2-Mutation



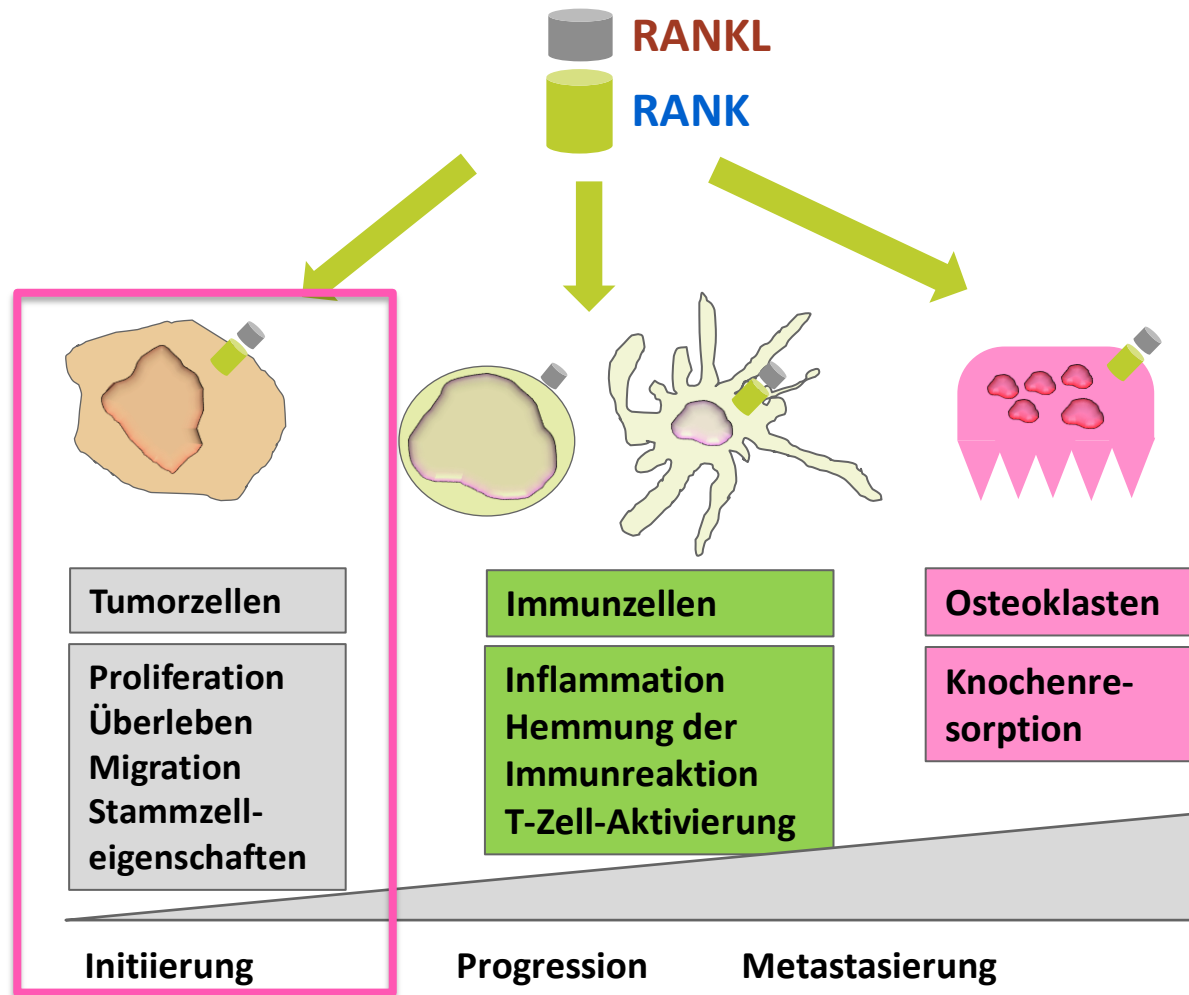
Risiko-reduzierende
bilaterale/kontralaterale Mastektomie



Risiko-reduzierende beidseitige Salpingo-
Oophorektomie

Osteoporose

RANK als therapeutisches Tumo



Zusammenfassung:

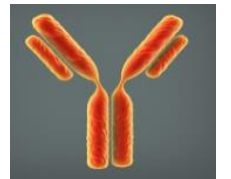
RANK wird vorwiegend in Tumoren mit höherem Grading, höherem Proliferationsindex und mit fehlenden Hormonrezeptoren exprimiert.

Hohe RANK-Expression korreliert mit:

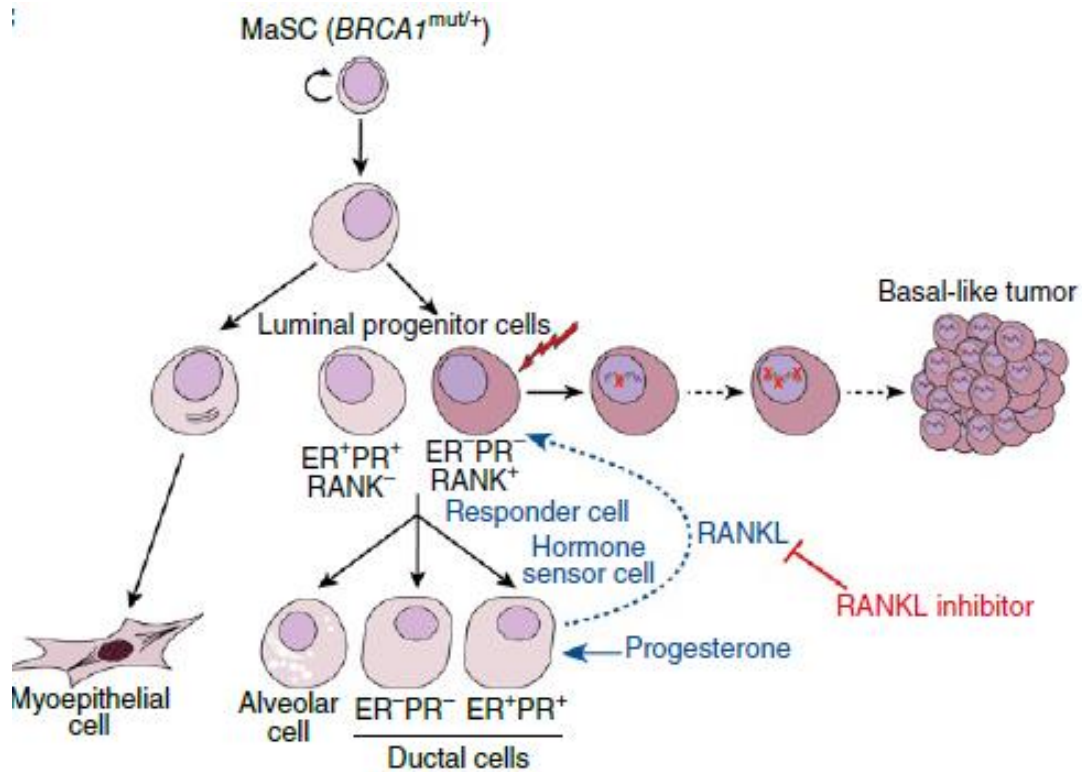
- Hoher Metastaseninzidenz
- Schlechtem Ansprechen auf CT

Denosumab:

- vollhumaner monoklonaler Antikörper
- hohe Affinität und Spezifität für humanen RANK-Ligand



Die Hemmung von Progenitorzellen als Präventionsstrategie

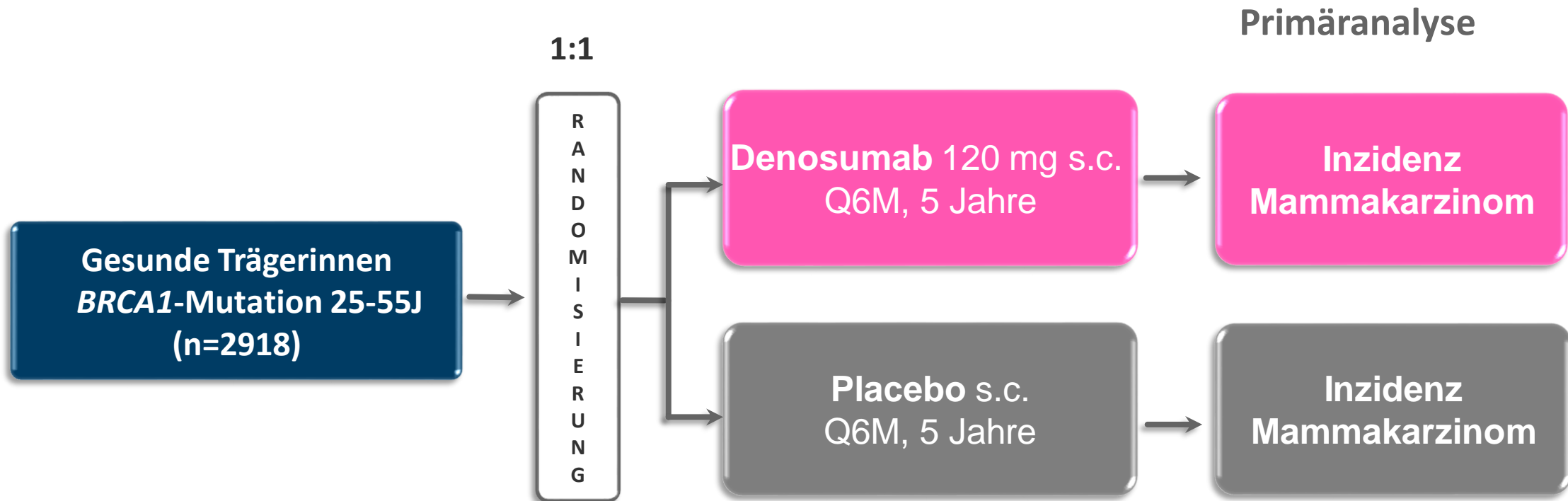


Modell der der Progression von BRCA1mut/+ RANK+ Vorläuferzellen zu einem basalen Brusttumor:

Die BRCA1mut/+-assoziierte Tumorigenese könnte durch den Erwerb genetischer Veränderungen in der proliferativen RANK+ luminalen Vorläuferzellgruppe entstehen.

Die RANKL-Blockade hemmt die mitogene Signalübertragung von reifen duktalem Zellen (Hormonsensorenzellen) zu RANK+ luminalen Vorläuferzellen (Responderzellen).

Studiendesign



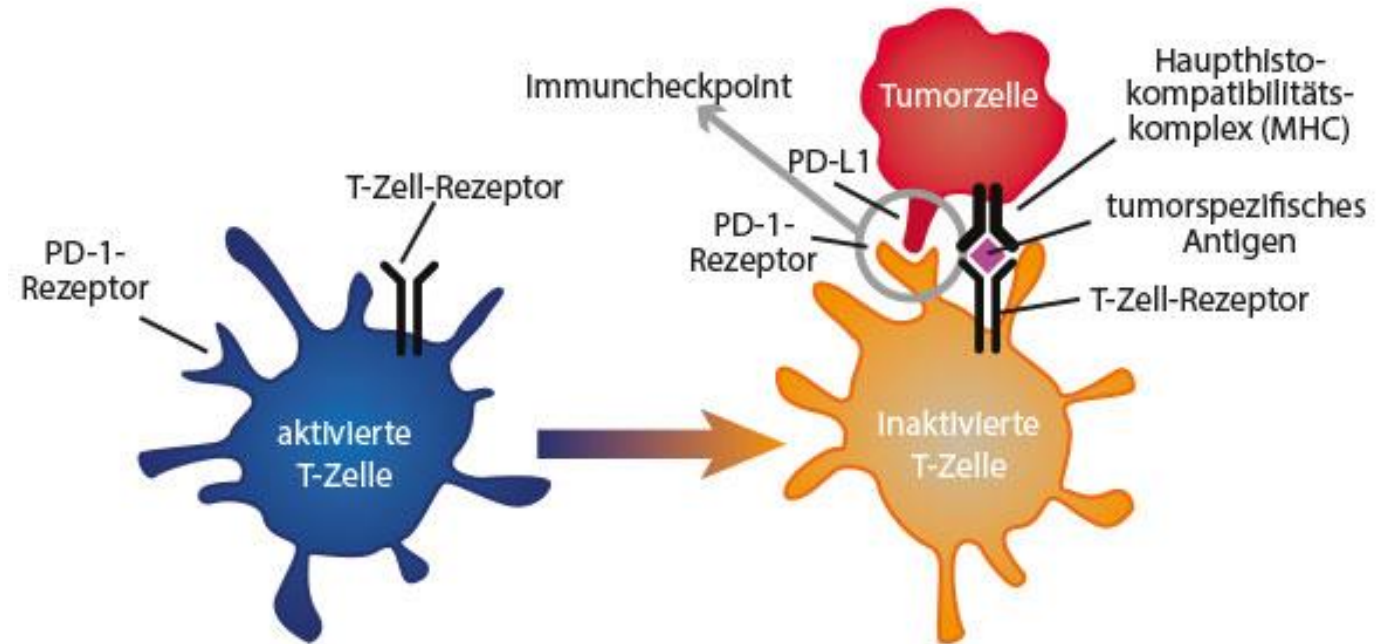
Moderne Therapien des Mammakarzinom

GBG Studien

- **Triple-negativ**
 - Antibody-Drug-Konjugate (ADCs) beim frühen Mammakarzinom? **SASCIA**
- **HER2-positiv**
 - Dramatischer Fortschritt, aber geht noch mehr? **Trudy, GeparPiPPa**
- **Hormonrezeptor-positiv:**
 - Erstlinien-Therapie endokrin-basiert für alle? **PADMA**
 - Antibody-Drug-Konjugate (ADCs)? **SASCIA**
- **BRCA-Mutationsträger:innen**
 - Prophylaxe sinnvoll? **BRCA-P**

Aktive Studien mit abgeschlossener Rekrutierung

Immuntherapien



Studien zu Atezolizumab

eTNBC (Neoadjuvant)	eTNBC (Adjuvant)	aTNBC
NeoTRIP ❌		IMpassion130 ✅
IMpassion031 ✅		IMpassion131 ❌
	IMpassion030 ❌	IMpassion132 ?
NSABP B-59 / GBG-96 GeparDouze ?		EL1SSAR ?



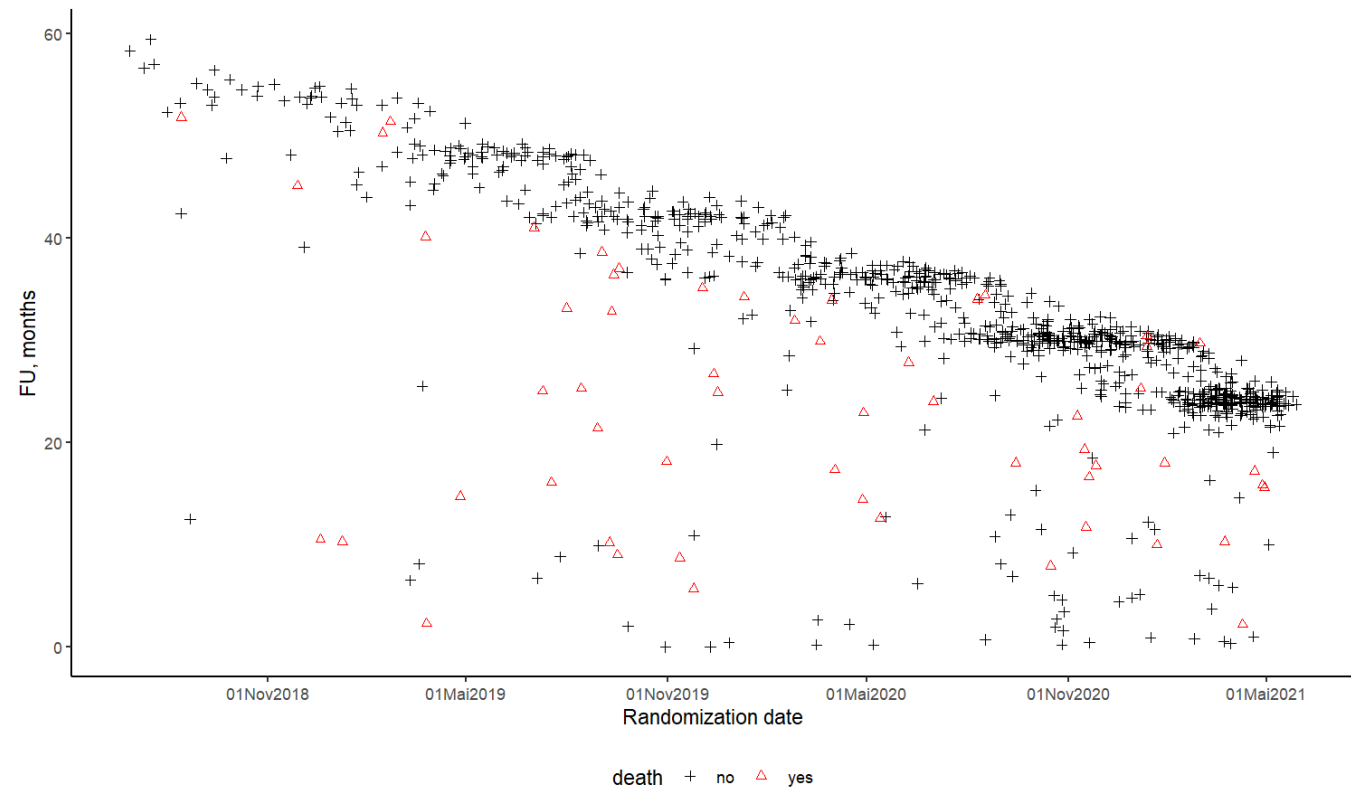
GBG 96/NSABP B-59- GeparDouze

A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of
Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in
Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by
Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo

Scatterplot (GBG; 31.08.2023)

Number of Patients	978
FU completeness	95.6%
FU Median	30 Months
FU expectet Median	31 Months
FU current	93.3 %
Death	57 (5.8%)
Number of EFS events	121

Scatterplot G12, 2023-07-31 all patients (N = 978)



Events (31.08.2023)

Event	N
Locoregional relapse	40
Distant relapse	67
2 nd Malignancy	6
Deaths (without prior relapse)	7
Progression and non-protocol therapy	1
Progression and inoperability	0
Sum	121

EVENTS Global (24th JUL2023)

205



- **Study open for recruitment (DEU)/FPI: Q-II-2018**
- **Last Patient In: May 2021**
- **Last Patient Out: May 2022**
- **Follow-up period: 22 months after completion of accrual would be sufficient to obtain 252 EFS events**
- **Interims (EFS) Analysis: 06. Jul 2023 (196 Events)**
- **Final (EFS) Analysis: projected April-July 2024**
- **Final PI eSignature tbd**
- **Database Lock(interim): tbd**
- **Final (OS) Analysis: Nov 2027 or 300 deaths were observed**
- **CSR: 2028**

PENELOPE^B - Status September 2023

PENELOPE^B befindet sich in der Overall Survival (OS) Follow-Up Phase

Geplante OS Analyse: Q3-2023

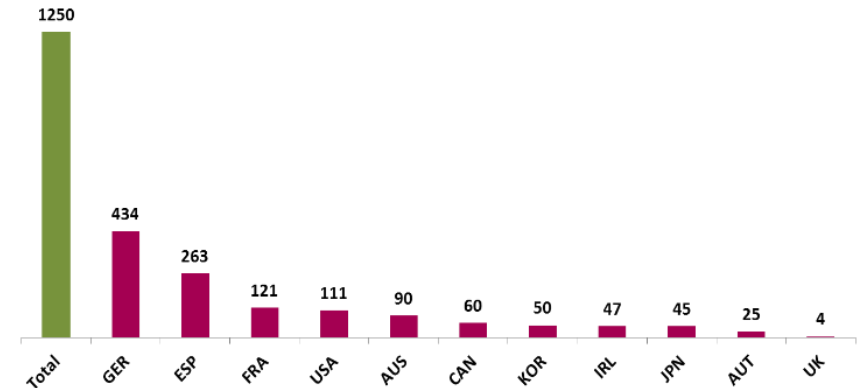
Die Follow-Up Completeness ist gering:

- alle Länder: **78,7%** (31Aug23)
- Deutschland: **85,4%** (30Jun23)
- DEU Selbstauskunft: **98,4%** (30Jun23)
- DEU ohne Selbstauskunft: **80,0%** (30Jun23)

Ziel: über 90%

Das IDMC hat reagiert im Meeting am 9-Mai-2023.

11 Länder mit 221 Prüfzentren und 1250 Patientinnen



First patient in: 17Feb14
 Last patient out: 25Sep20
 OS Analysis: Q3-2023

APPALACHES befindet sich noch in der
Behandlungsphase, aktiv, Rekrutierung
11/22 geschlossen

Geplantes EOS: Q1-2033

373 Patienten randomisiert

Aktivierte Länder (Patienten)

Belgien (56)

Deutschland (30)

Frankreich (155)

Großbritannien (19)

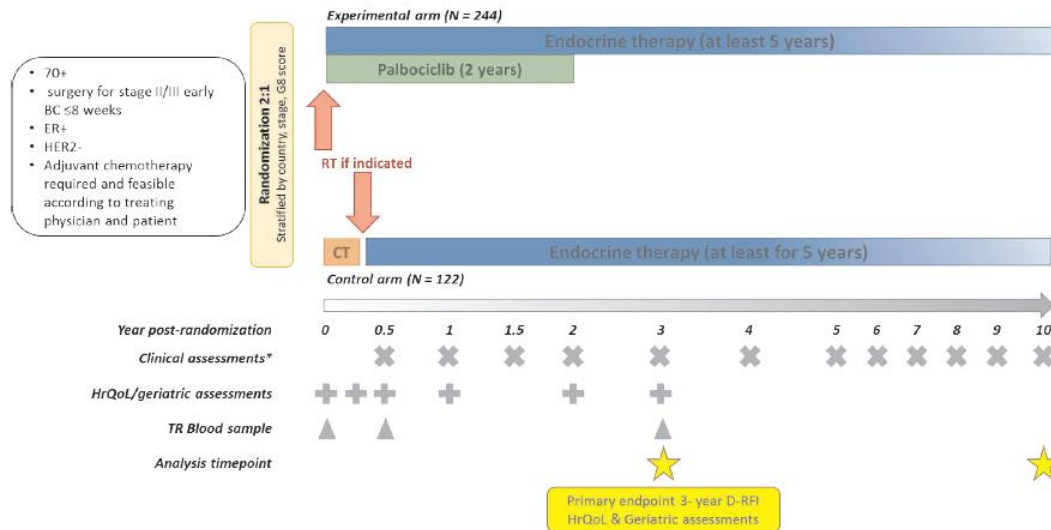
Italien (26)

Jordanien (6)

Polen (2)

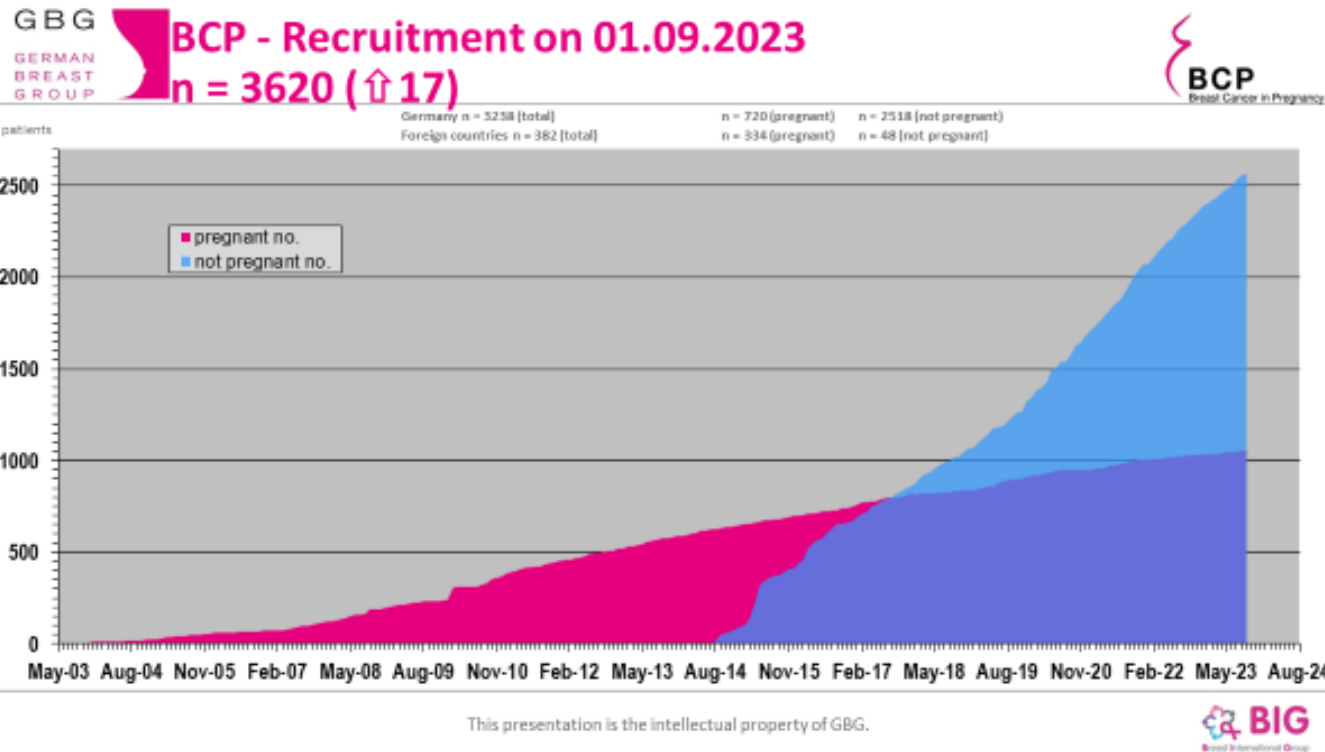
Portugal (6)

Spanien (59)



* Defined based on randomization date regardless of treatment administration, delays or interruptions.
BC – Breast cancer; CT – chemotherapy; D-RFI – Distant Relapse Free Interval; HrQoL – Health related Quality of Life; RT – radiotherapy; TR – Translational Research

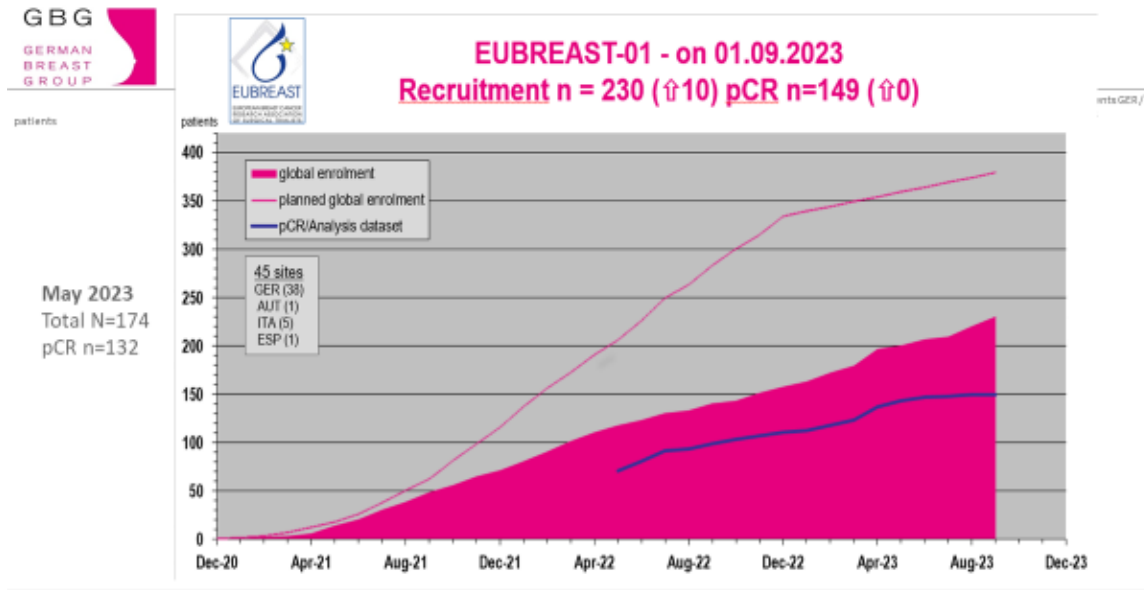
Das BCP Register rekrutiert, bitte regelmässiges Follow-Up



- Analyse Gewebeproben: PDL1, MHC1, HLA, HLAG (Poster ESMO 2022)
- Epigenetischen Untersuchungen der Plazenta (Poster SABCS 2019)
- Breast cancer during pregnancy in BRCA-mut carriers
- BCP NGS
- Young Women
- Auswertung Karzinom postpartal

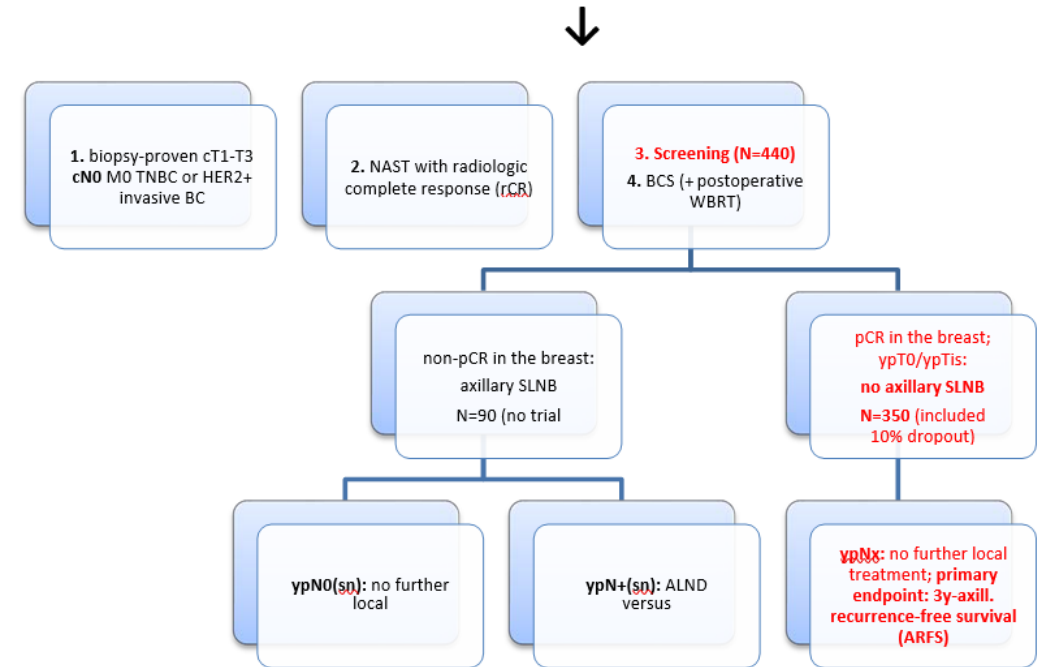
EUBREAST - Status September 2023

EUBREAST rekrutiert



N= 350 per protocol

Study registration



Last patient in (LPI)	Q4 2023
Primärer Endpunkt Analyse	Q1 2027
Finale Analyse	Q1 2029

TAXIS - Status September 2023

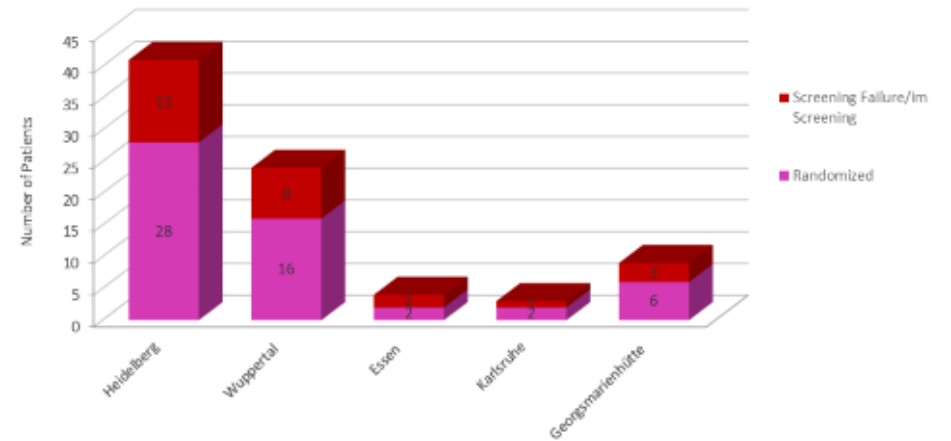
TAXIS rekrutiert

GBG GERMAN BREAST GROUP Rekrutierung GER (n = 54 Randomisiert)



This presentation is the intellectual property of GBG. Universitätsspital Basel SAKK
WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE

GBG GERMAN BREAST GROUP Rekrutierung pro Site (13.9.2023 n = 54)



This presentation is the intellectual property of GBG. Universitätsspital Basel SAKK
WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE

BrainMet - GBG 79

Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC)

Meeting a clinical need for the improvement of patient outcome

STUDIEN POPULATION

- Histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Hirnmetastase(n) mit Erstdiagnose nach 2000*

Einwilligung des
Patienten*

REGISTRIERUNG

DATENSAMMLUNG

- Tumoreigenschaften des Primärtumors und der Metastase(n)
- Behandlungsdaten von Patienten
- Outcome

BIOMATERIAL

- FFPE Gewebe Primarius und der Metastasen

*bei prospektiver Datensammlung

▪ **Amendment 1: Patienten mit einer Meningeosis carcinomatosa können eingeschlossen werden**

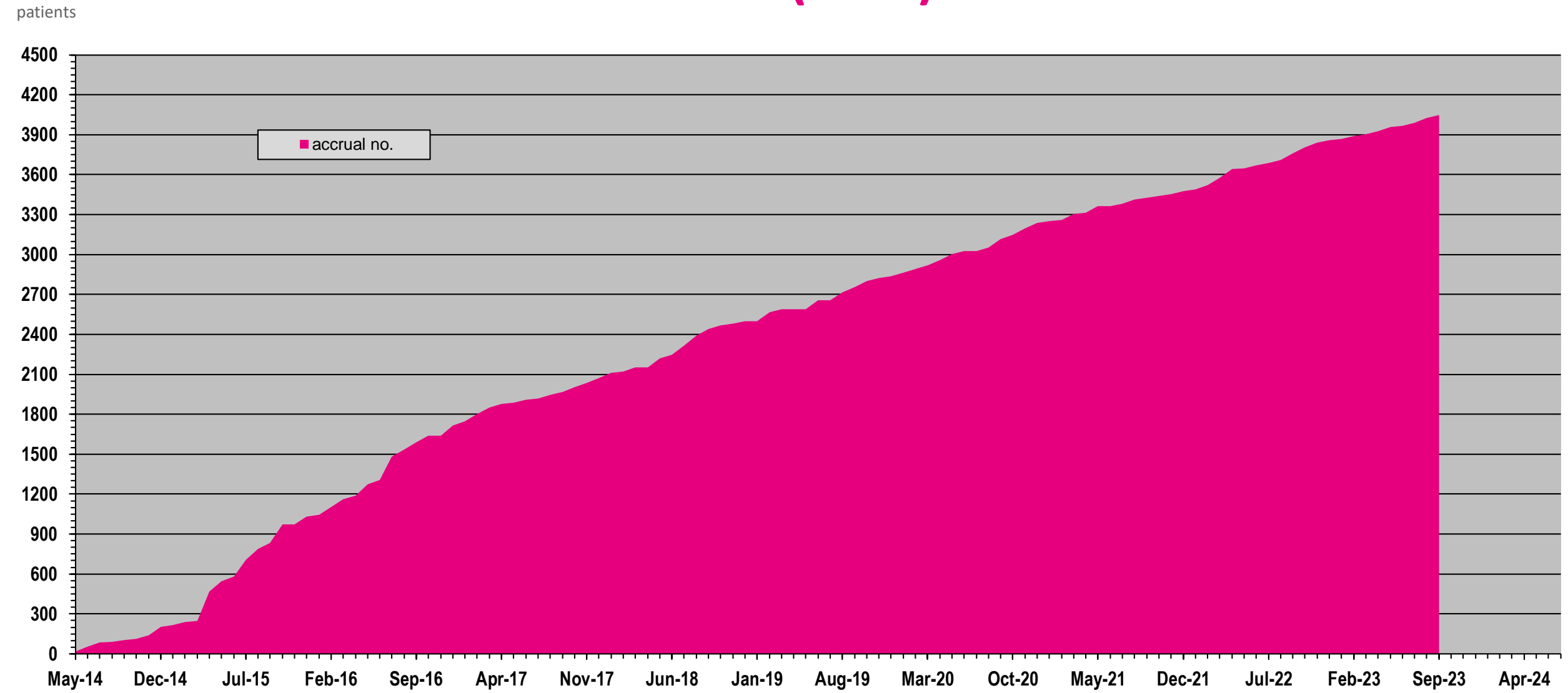
- Basis für klinische Studien
- Daten von mehr als 3000 Patienten und 400 Gewebeproben von Gehirnmetastasen sollen gesammelt werden
- Etablierung einer Gewebebank

Amendment 1: Blutproben und Liquor



BMBC - Recruitment on 01.09.2023

n = 4048 (↑24)



Internationale Prüfzentren



- Internationale Arbeitsgruppe
- Erweiterung der klinischen Datenbank und Biobank

Confirmed collaboration

Planned cooperation

Fernando Fonseca
EPE, Amadora

CUF - Hospitais e
Clínicas,
Champalimaud
Foundation, Lisboa,
Portugal

Kings College
London

Centre Eugène
Marquis, Rennes

Netherlands
Cancer Institute,
Amsterdam, the
Netherlands

Institut Jules
Bordet, Brüssel

University Medical
Center Hamburg-
Eppendorf Germany

Prof. Volkmar Müller
PD Elena Laakmann

Hospital Clinic of Barcelona
and Translational Genomics
and Targeted Therapies in
Solid Tumors Group, IDIBAPS,
Barcelona, Spain

152 Prüfzentren: 5545 Patientinnen davon 5195 randomisiert**Deutschland: 146 Zentren 5387 Patientinnen****Österreich: 6 Zentren 158 Patientinnen****First Pat In: 15Sep15****Last Pat In: 24Apr19****Last Pat Out: 29Jun19****FU60 eingegeben: 2665 Pat****FU60 überfällig: 1500 Pat****Verstorben: 134 Pat****End of FU: Oct24****Patientenselbstauskunft (PSA) eröffnet in 2020:**

- 3236 Patientinnen in PSA
- 434 PSA-consent withdrawn
- 90 Patientinnen verstorben

Overall Survival Auswertung erfolgt über die Studien FU-Daten zusammen mit der PSA

Stand 11. Sep 2023

Follow-Up 60 Monate CRF-Seiten (FFU60):

Für **1500** Patientinnen fehlen die FU60 Bögen.

Radiotherapie CRF-Seiten (RTH):

Für **264** Patientinnen fehlen die Radiotherapie Bögen.

Minimal benötigte Information:

Radiotherapie performed Yes / No

HERZLICHEN
DANK!

- **Bitte FU erheben:**
- **BCP**
- **PenelopeB**
- **GeparX**
- **Insema (+ Radiotherapie)**