

GBG Brustkrebs kompakt erklärt

Workshop

„Immunisierung in der Onkologie – Zukunftsstrategie bei Brustkrebs“

Agenda

- 17:00 - 17:05 **Begrüßung**
Dr.med. Johannes Holtschmidt
- 17:05 – 17:20 **Impfungen bei Krebs, Fiktion oder nahe Zukunft**
Univ. Prof. Dr.med. Marcus Schmidt
- 17:20 – 17:35 **Verbleibendes Risiko beim HER2pos Mamma Ca**
Prof. Dr.med. Marion van Mackelenbergh
- 17:35 – 17:45 **Adjuvante Impfung bei HER2pos Mamma Ca mit hohem Rückfallrisiko**
Univ. Prof. Dr.med. Marcus Schmidt
- 17:45 – 17:55 **Q&A Session**
Univ. Prof. Dr.med. Marcus Schmidt, Prof. Dr.med. Marion van Mackelenbergh, Dr.med. Johannes Holtschmidt
- 17:55 – 18:00 **Verabschiedung**

Impfungen bei Krebs, Fiktion oder nahe Zukunft

- Aktuelle Ansätze
- Ansatz der Flamingo-01 Studie



Univ. Prof. Dr. med. Marcus Schmidt
Abteilung für Molekulare Onkologie
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz

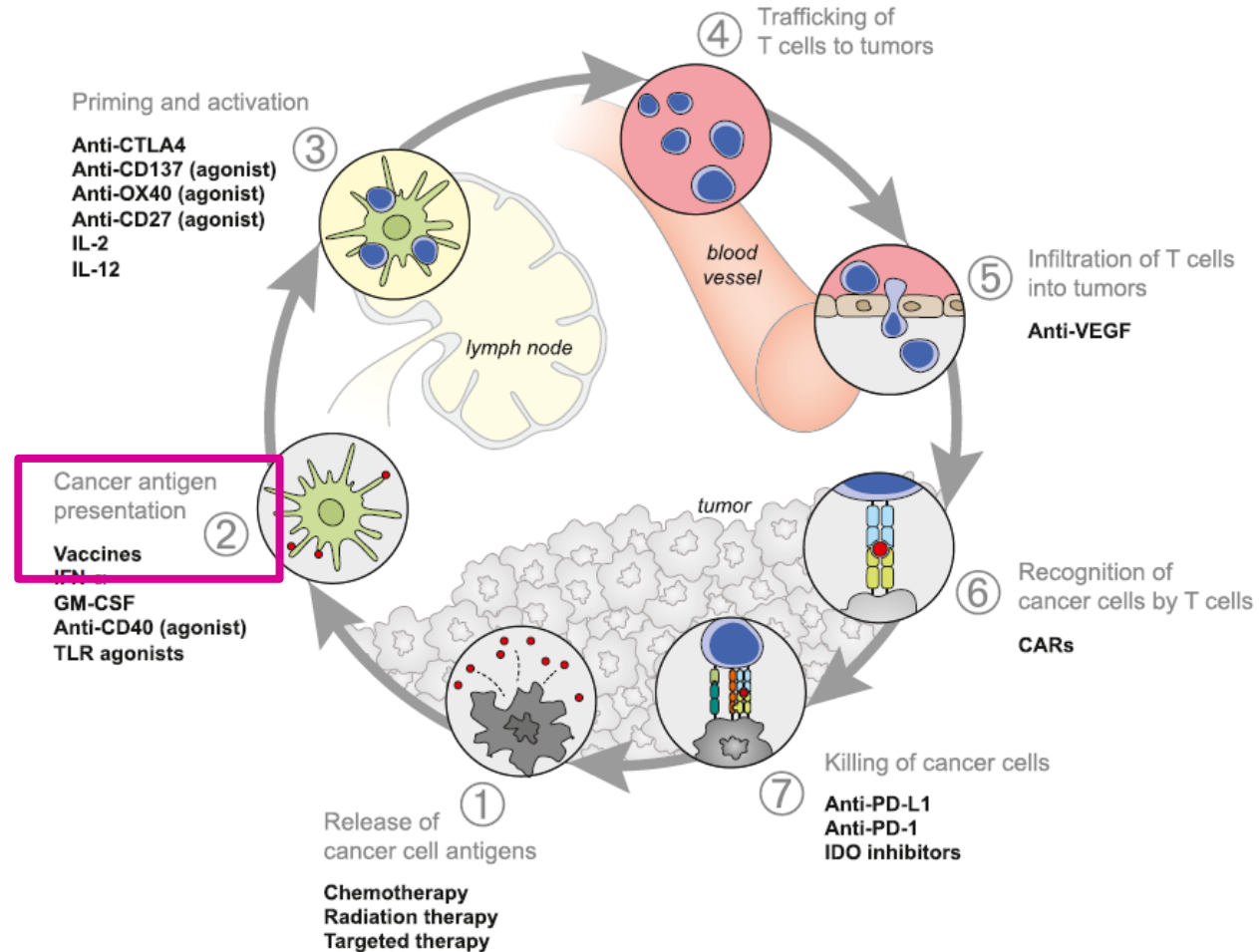


Conflict of Interest (COI)

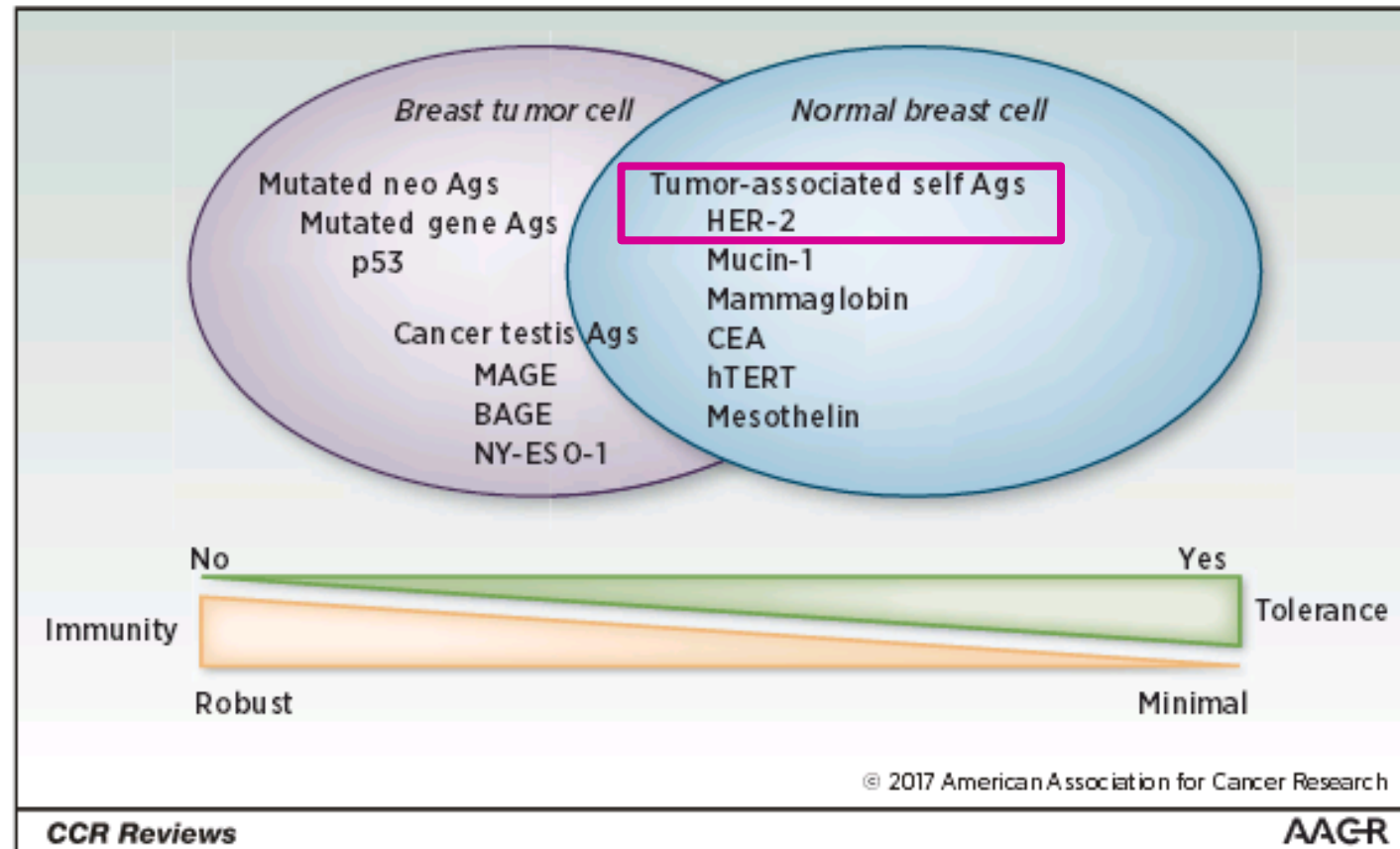
- **Forschungsunterstützung:**
 - AstraZeneca, BioNTech, Celcuity, Eisai, German Breast Group, Genentech, Lilly, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche
- **Vortragsstätigkeit:**
 - AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Science, Lilly, Menarini Stemline, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi
- **Beratertätigkeit:**
 - AstraZeneca, BioNTech, Daiichi Sankyo, Eisai, Eurobio, Exact Science, Lilly, Menarini Stemline, MSD, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche

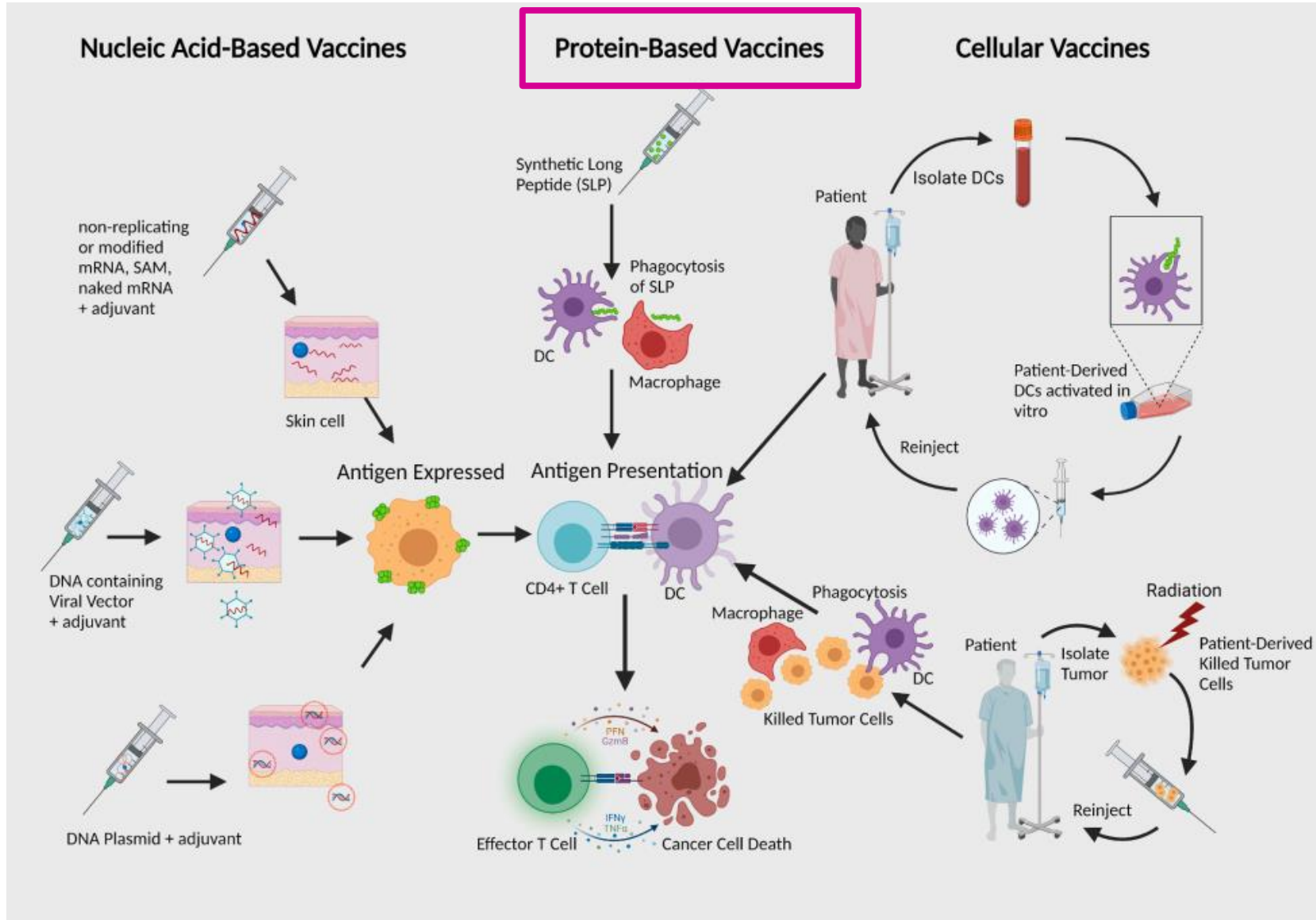
Der alte Traum – Impfung gegen Brustkrebs

Cancer-Immunity-Cycle



Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes



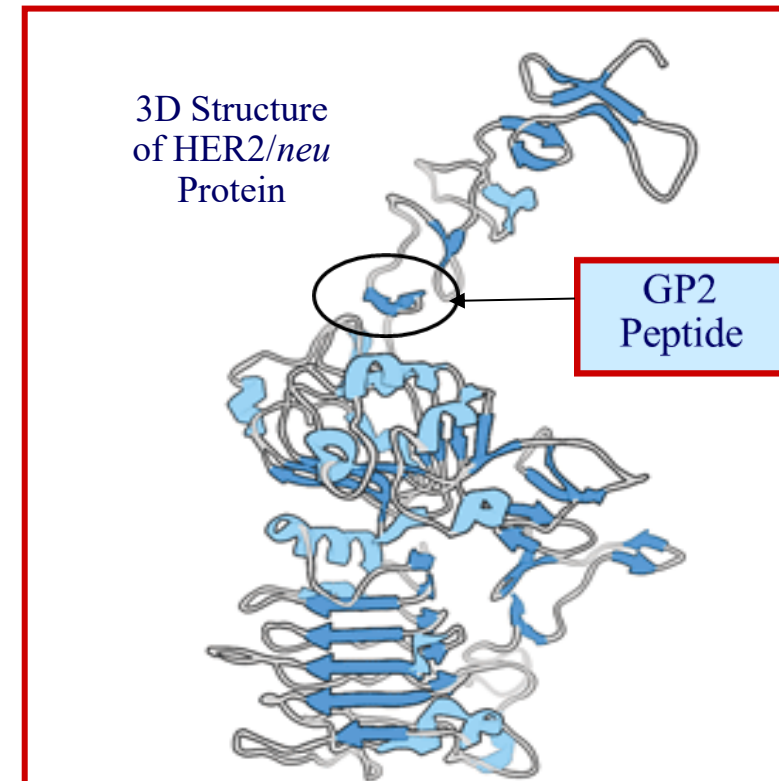
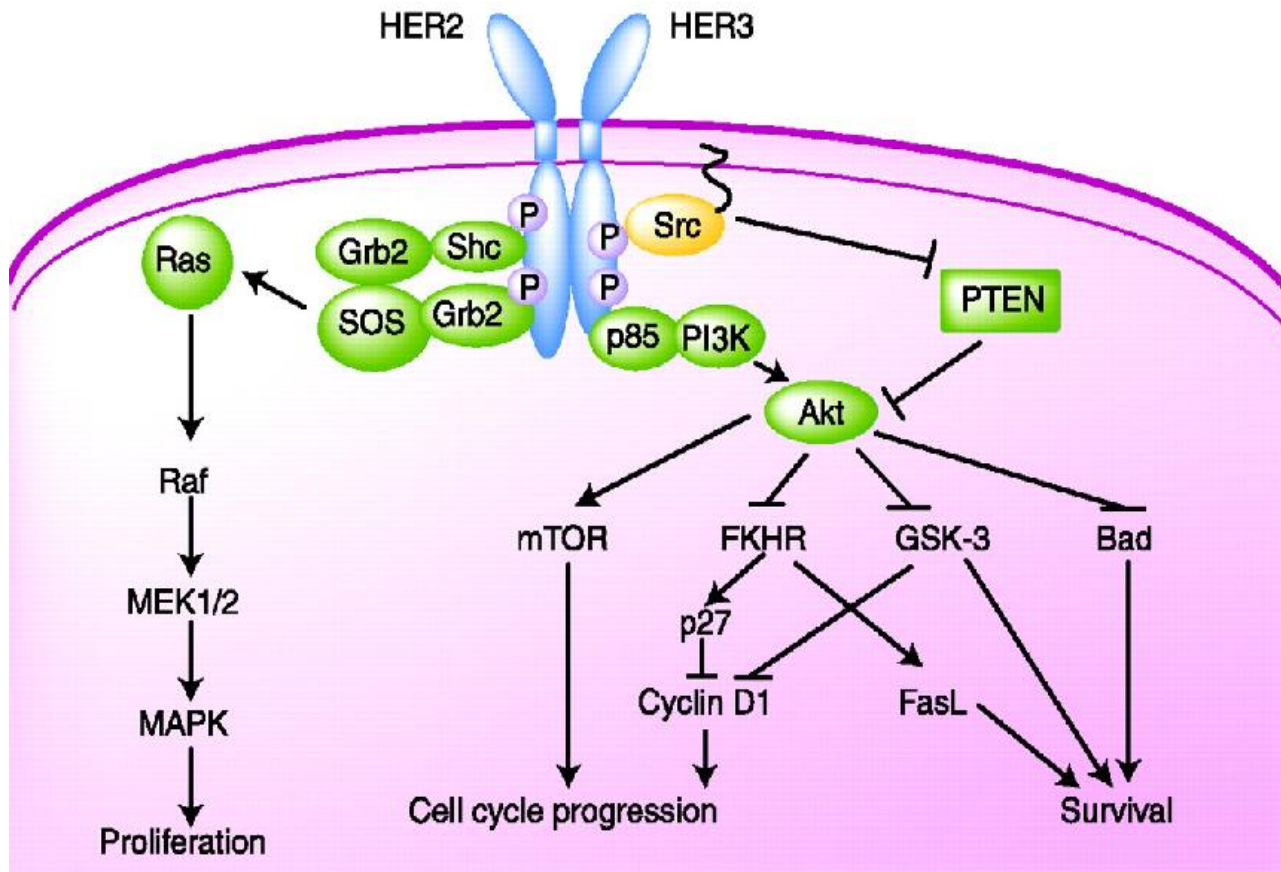


Ansatz der Flamingo-01 Studie

- Impfstoff GLSI-100:
 - GP2 ist ein biologisches Peptid aus neun Aminosäuren des HER2/neu-Proteins
 - GM-CSF ist rekombinanter humaner Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
- GLSI-100 hat in mehreren klinischen Studien gezeigt, dass es eine CD8+ T-Zell-Antwort induziert
- Geschätzt liegt bei 50% der geplanten Patienten das HLA-A*02 Allel vor
- FLAMINGO-01 ist eine adjuvante Studie zur Impfung mit GLSI-100 bei Patienten mit HER2+ Brustkrebs die nach Abschluss der adjuvanten antiHER2 Therapie erfolgt

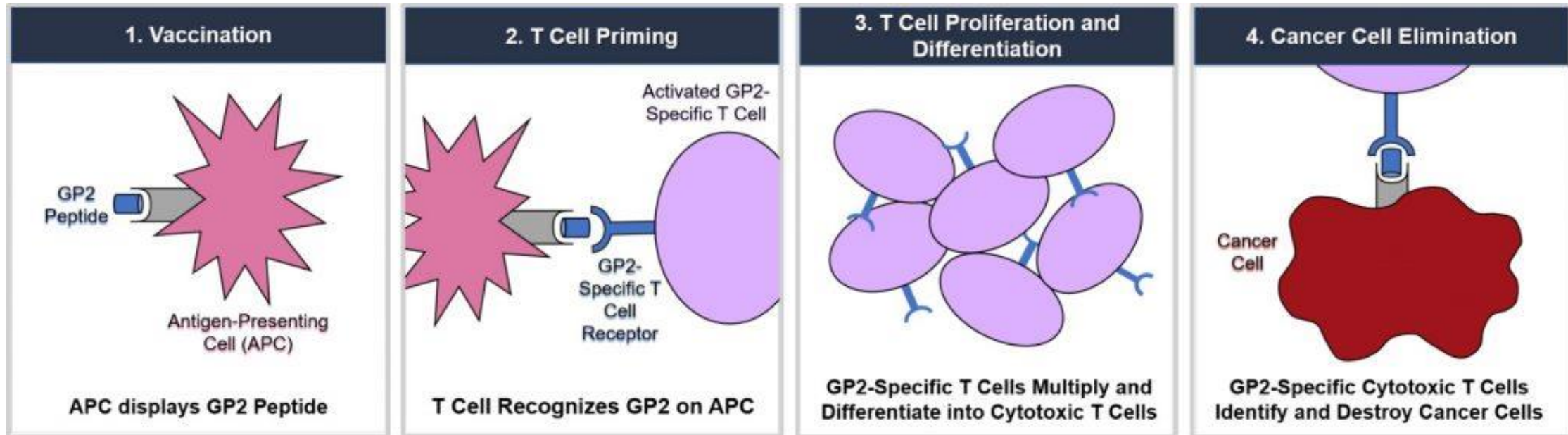
HER2/neu Pathomechanismus

- HER2/*neu* pathway activates cancer cell proliferation
- Overexpression of HER2/*neu* correlates strongly with aggressive cancers



Wirkmechanismus - GLSI-100

- **Intradermal injiziert** und zusammen mit einem von der FDA zugelassenen **Immunadjuvans GM-CSF** verabreicht, nach dem ersten Jahr der Trastuzumab-Behandlung im adjuvanten Setting
- Wirkmechanismus: 4 primäre Schritte, gefolgt von einer sekundären Epitopausbreitung und einer breiteren Immunantwort





Wirkmechanismus – GM-CSF

- Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor stimuliert die Proliferation von Antigen-präsentierenden Zellen
- In den USA zugelassen zur Behandlung von Myelosuppression und zur Verkürzung der Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen oder zur Unterstützung der Vorläuferzellentnahme für die hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Häufig als Immunisierungsadjuvans für Ganzzell- und Subunit-Immunisierungen gegen Krebs und Infektionskrankheiten verwendet
- GM-CSF verstärkt nachweislich die Zytotoxizität von Monozyten und Neutrophilen gegenüber Melanomtumorzellen und die zelluläre Zytotoxizität von Monozyten und Neutrophilen gegenüber Zielen, die mit Anti-Gangliosid-Antikörpern beschichtet sind
- Nach einer GM-CSF-Behandlung exprimierten Makrophagen erhöhte Konzentrationen von Tumornekrosefaktor und IL-1β und wiesen eine erhöhte Superoxidproduktion auf

Verbleibendes Risiko beim HER2pos Mamma Ca

- Nach PCR bei initial höherer Tumorlast
- Nach non-PCR und adjuvanter Therapie



Prof. Dr. med. Marion van Mackelenbergh
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel



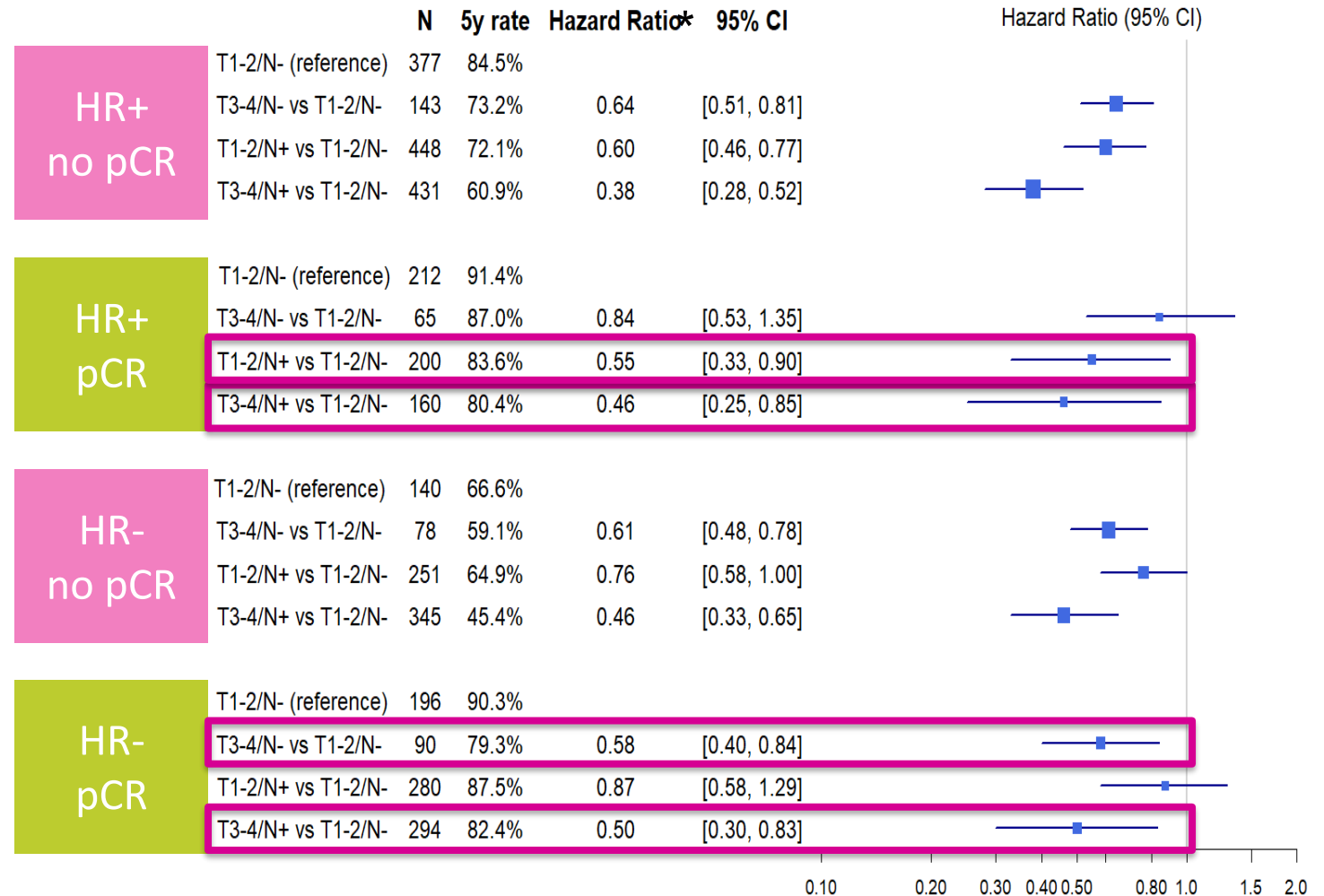
Conflict of Interest (COI)

- Vortragsstätigkeit, Beratertätigkeit und Kongressteilnahme:
 - Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, GenomicHealth, Gilead, GSK, Jenapharm, Lilly, Molecular Health, Mylan, MSD, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Seagen

pCR and prognosis following neoadjuvant chemotherapy plus anti-HER2 therapy of HER2-positive eBC

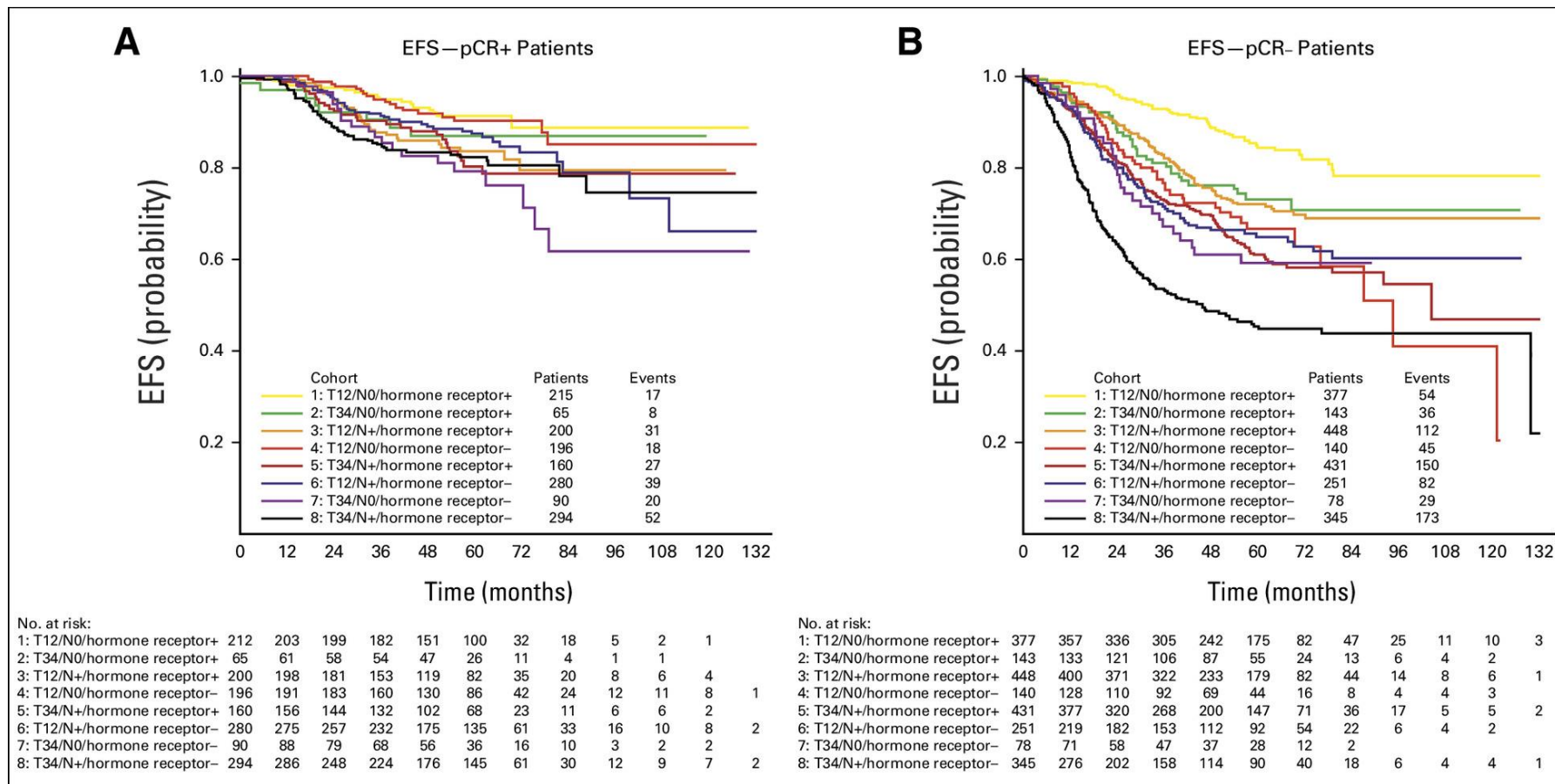
EFS

- Daten von 3,710 Pat aus 11 neoadj. Randomisierten Studien bei HER2-positive eBC mit Trastuzumab oder Trastuzumab plus Pertuzumab oder Lapatinib (CHERLOB, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto, HANNAH, LAPATAX, NEOALTO, NEOSPHERE, NOAH, NSABP B-41, and TRYPHAENA)
- pCR, EFS, und OS, und follow-up ≥ 3 Jahre
- pCR definiert als ypT0/Tis ypN0.
- **Pat mit initial T3/4 Tumoren oder cN+ und pCR nach NACT sind im erhöhten Risiko vergleichen mit T1-2/N0 Situation**



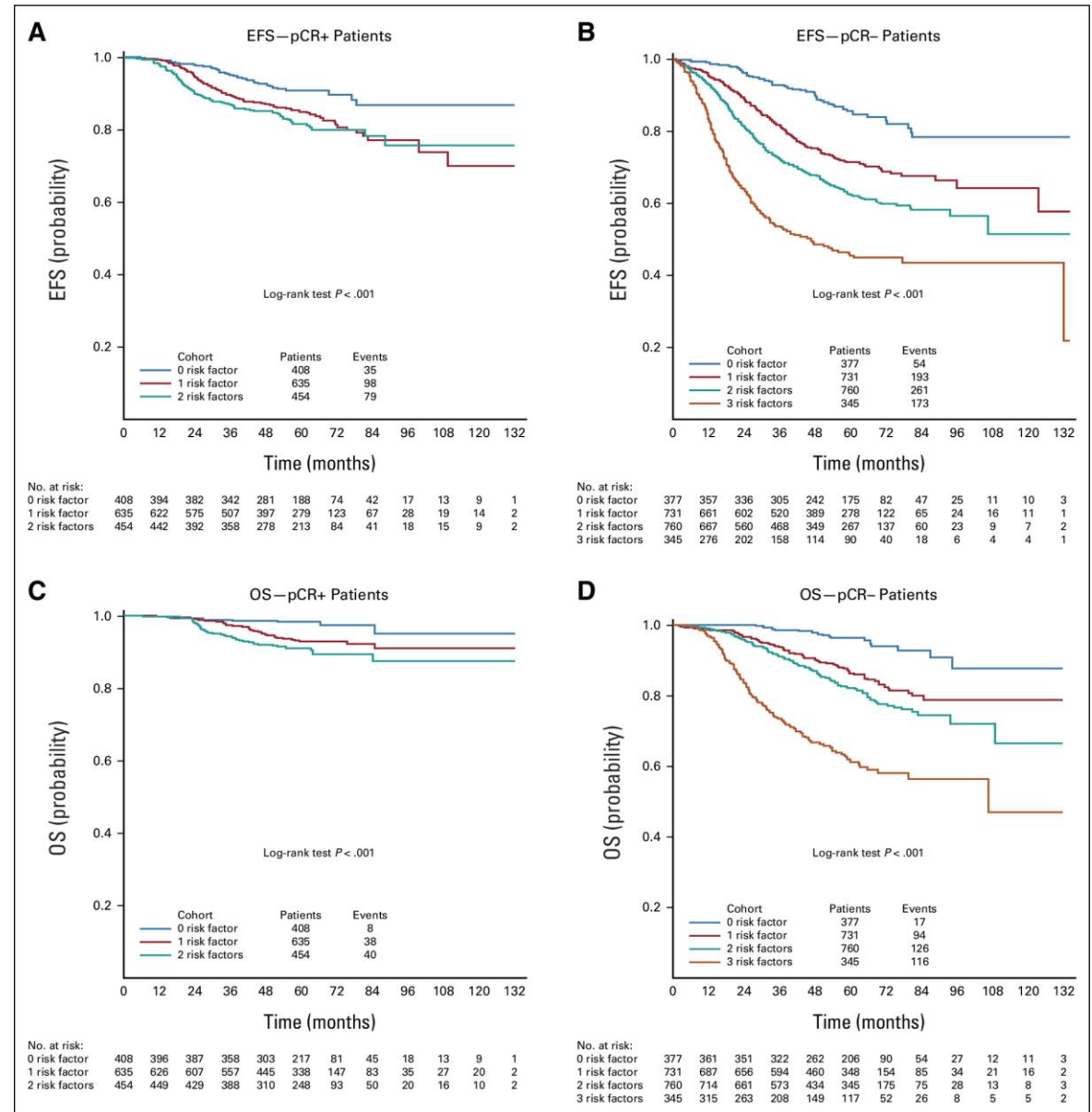
Risiko nach pCR des HER2+ Mamma Ca

- Bis zu 20% der Hochrisiko pCR Patienten hatten ein Rezidiv nach 5 Jahren (cT3/4)



Risikofaktoren

- Das Überleben mit versus ohne Risikofaktoren unterscheidet sich signifikant
- Bei vorliegen von mind. 1 RF ist das Rezidiv Risiko über 20% innerhalb 7 Jahre
- Risikofaktoren waren:
 - cT3/4
 - cN+
 - HRneg



KATHERINE study design

- Prior neoadjuvant therapy consisting of:
 - Minimum 6 cycles of chemotherapy
 - Minimum 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumor in breast or axillary nodes
- Randomization within 12 weeks of surgery

R
1:1

N = 1486

T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

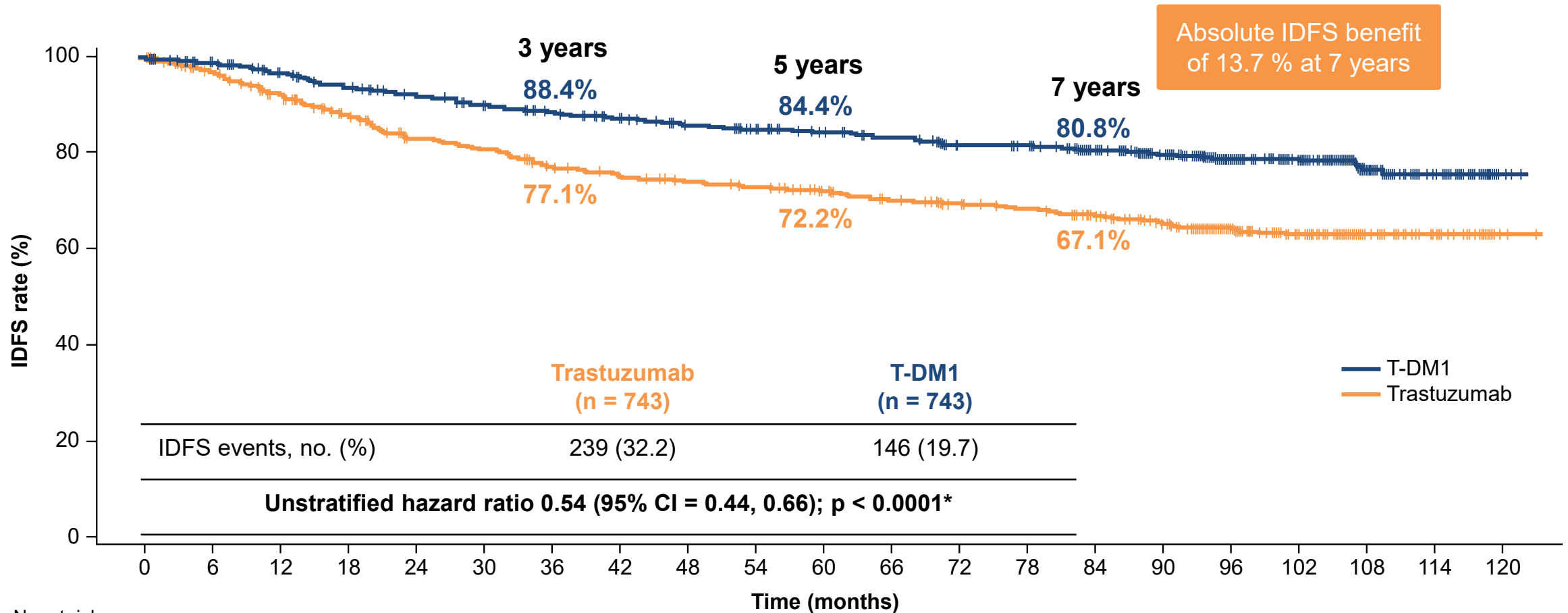
- Radiation and endocrine therapy per protocol and local guidelines
- Switch to trastuzumab permitted if T-DM1 discontinued due to AEs

- **Primary endpoint:** IDFS
- **Secondary endpoints:** IDFS with second primary non-breast cancers included, DFS, OS, DRFI, safety, and QoL
- **Stratification factors:** Clinical stage at presentation (inoperable vs operable), HR status, preoperative HER2-directed therapy, pathologic nodal status after preoperative therapy

AE, adverse event; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; HR, hormone receptor; IDFS, invasive disease-free survival; IV, intravenous; OS, overall survival; Q3W, every 3 weeks; QoL, quality of life; R, randomized; T-DM1, ado-trastuzumab emtansine.

Adapted from *N Engl J Med*, von Minckwitz *et al.*, Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer, Vol. 380, Pages 617–628. Copyright© (2019) Massachusetts Medical Society.

KATHERINE IDFS final analysis; median follow-up 8.4 years (101 months)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Trastuzumab	743	677	636	595	556	540	511	495	485	475	460	444	431	421	397	368	238	187	74	42	2
T-DM1	743	708	682	658	637	620	605	591	574	561	548	537	521	516	481	443	281	236	89	50	3

* p-value for IDFS is now exploratory given the statistical significance was established at the primary analysis.
 CI, confidence interval; IDFS, invasive disease-free survival; T-DM1, ado-trastuzumab emtansine.

DESTINY-Breast05 study design

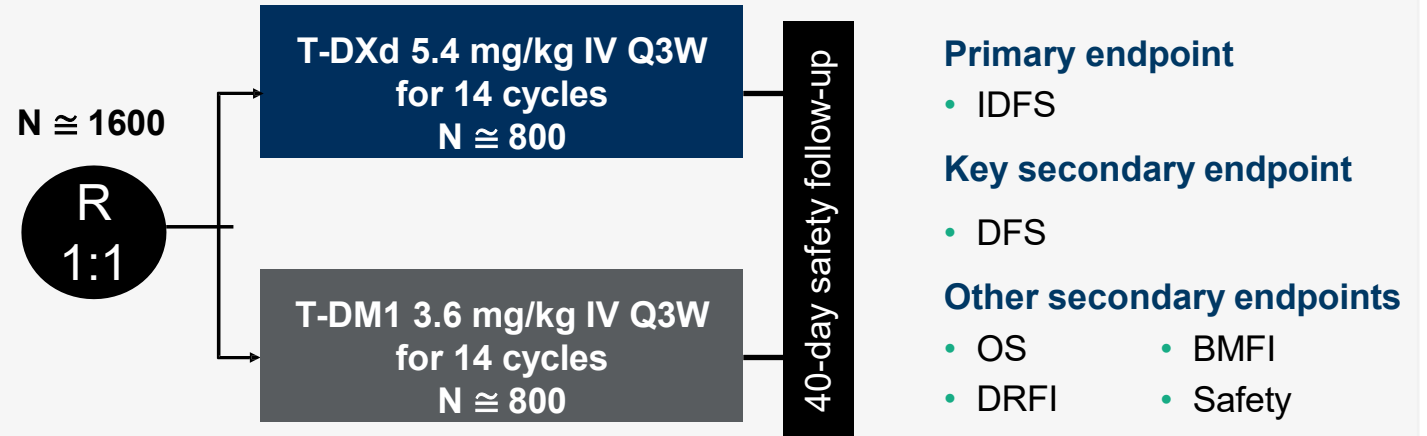
A global, multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (NCT04622319)

Key Eligibility Criteria

- Residual invasive disease in the breast and/or axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy with HER2-directed therapy (NAT)^a
- High-risk defined as presentation prior to NAT with:
 - Inoperable eBC (cT4,N0-3,M0 or cT1-3,N2-3,M0)
 - OR
 - Operable eBC (cT1-3,N0-1,M0) with axillary node-positive disease (ypN1-3) after NAT
- Centrally confirmed HER2+ (IHC 3+ or ISH+) eBC
- ECOG PS 0 or 1

Stratification factors

- Extent of disease at presentation (inoperable, operable)
- HER2-targeted NAT (single, dual)
- Hormone receptor status (positive, negative)
- Post-NAT pathologic nodal status (positive, negative)



- Concomitant adjuvant ET was allowed per local practices
- If administered, RT could be initiated concurrent with study therapy or completed prior to initiation of study therapy (sequential) per investigator
- ILD monitoring program for patients treated with RT
 - All patients had baseline non-contrast, low dose (LD) chest CT during screening
 - All RT patients (concurrent and sequential) had LD chest CT 6 weeks after start of study therapy, then every 12 weeks while on therapy, and at 40-day follow-up
 - Sequential RT patients had additional LD chest CT after completion of RT prior to start of study therapy

BMFI, brain metastasis-free interval; CT, computed tomography; eBC, early breast cancer; DCO, data cutoff; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IDFS, invasive disease-free survival; IHC, immunohistochemistry; ILD, interstitial lung disease; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; NAT, neoadjuvant therapy; OS, overall survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; RT, radiotherapy; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

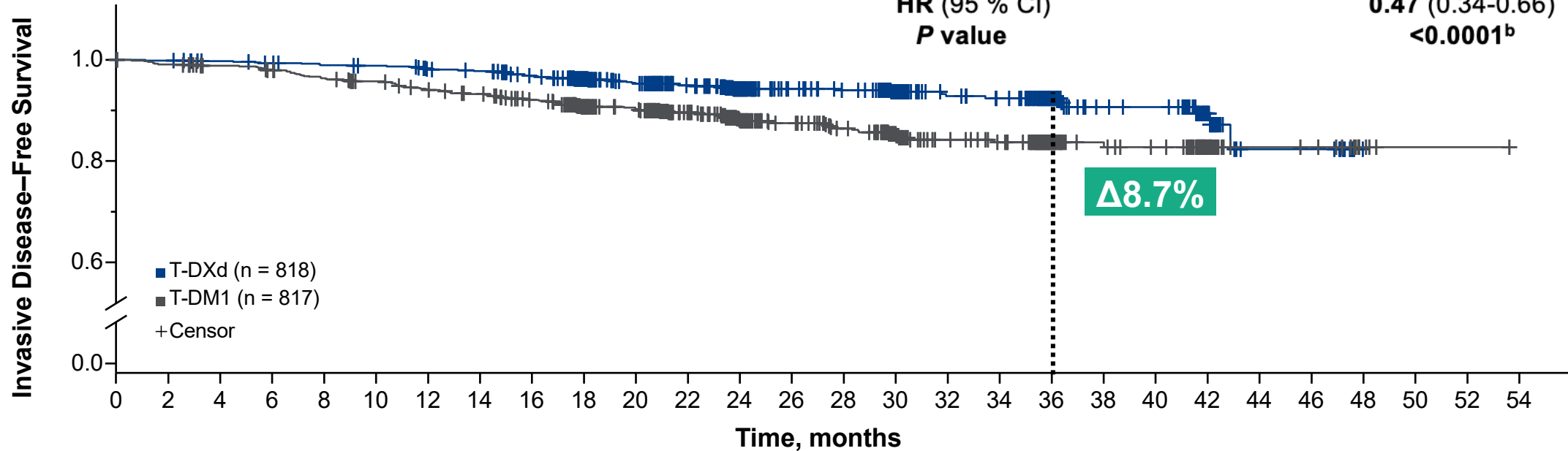
^aNAT is defined as ≥16 weeks' NAT with ≥9 weeks trastuzumab ± pertuzumab and ≥9 weeks taxane-based chemotherapy.

Dr Charles E Geyer Jr

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Primary endpoint: IDFS^a

	T-DXd n = 818	T-DM1 n = 817
Patients with events, n (%)	51 (6.2)	102 (12.5)
3-year IDFS, % (95% CI)	92.4 (89.7-94.4)	83.7 (80.2-86.7)
HR (95% CI)	0.47 (0.34-0.66)	
P value	<0.0001 ^b	



Number at Risk:

T-DXd	818	788	781	776	771	768	758	753	731	684	634	544	440	380	370	275	218	212	129	92	90	46	14	14	0	0	0	0
T-DM1	817	781	769	760	745	734	719	708	687	632	599	527	417	355	337	233	186	177	120	84	79	38	14	13	4	1	1	0

53% reduction in the risk of invasive disease recurrence or death for T-DXd compared with T-DM1

HR, hazard ratio; IDFS, invasive disease-free survival; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

Efficacy stopping boundary, P = 0.0183.

^aIDFS is defined as the time from randomization until the date of first occurrence of one of the following events: recurrence of ipsilateral invasive breast tumor, recurrence of ipsilateral locoregional invasive breast cancer, contralateral invasive breast cancer, a distant disease recurrence, or death from any cause. ^bTwo-sided P value from stratified log-rank test. Hazard ratio and 95% CI from stratified Cox proportional hazards model with stratification factor of operative status at disease presentation.

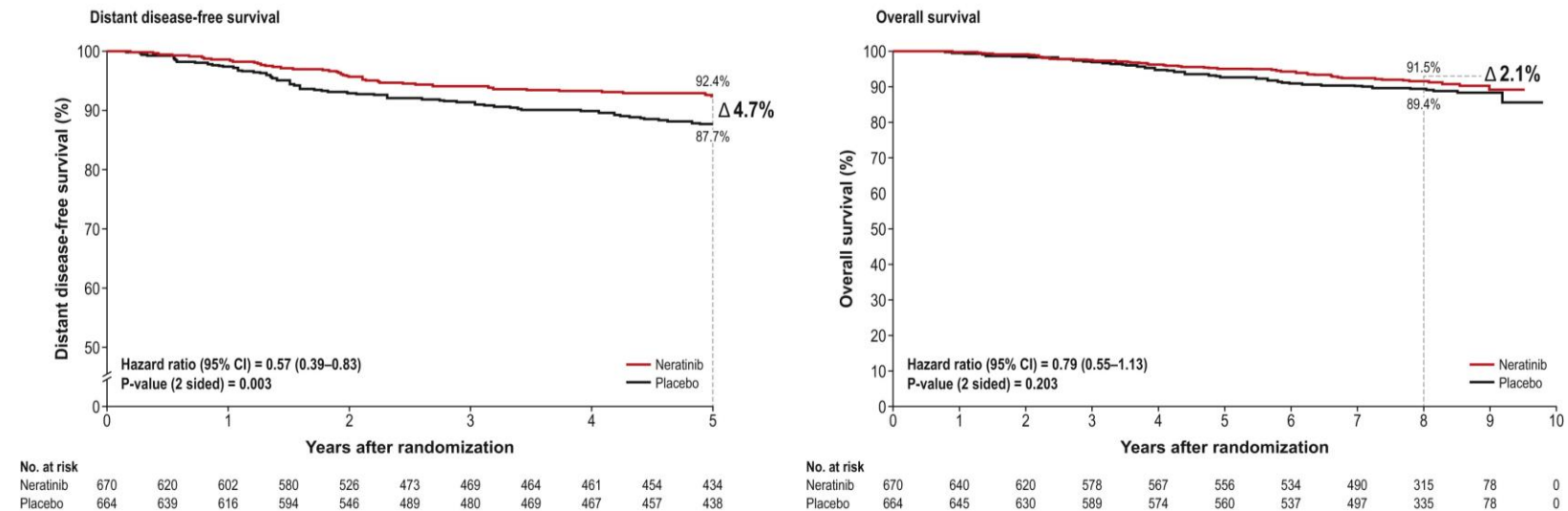
Dr Charles E Geyer Jr

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Erweiterte HER2-gerichtete Therapie - Neratinib

- Die erweiterte adjuvante Therapie mit 1 Jahr Neratinib nach trastuzumab-basierter Behandlung wurde in der Phase-III-Studie ExteNET untersucht.
- In der **HR+/ \leq 1-Jahr-Population** hatten 354 Patientinnen (27 %) eine neoadjuvante Therapie erhalten; bei 295 dieser Patientinnen lag zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine residuelle invasive Erkrankung (kein pCR) vor.

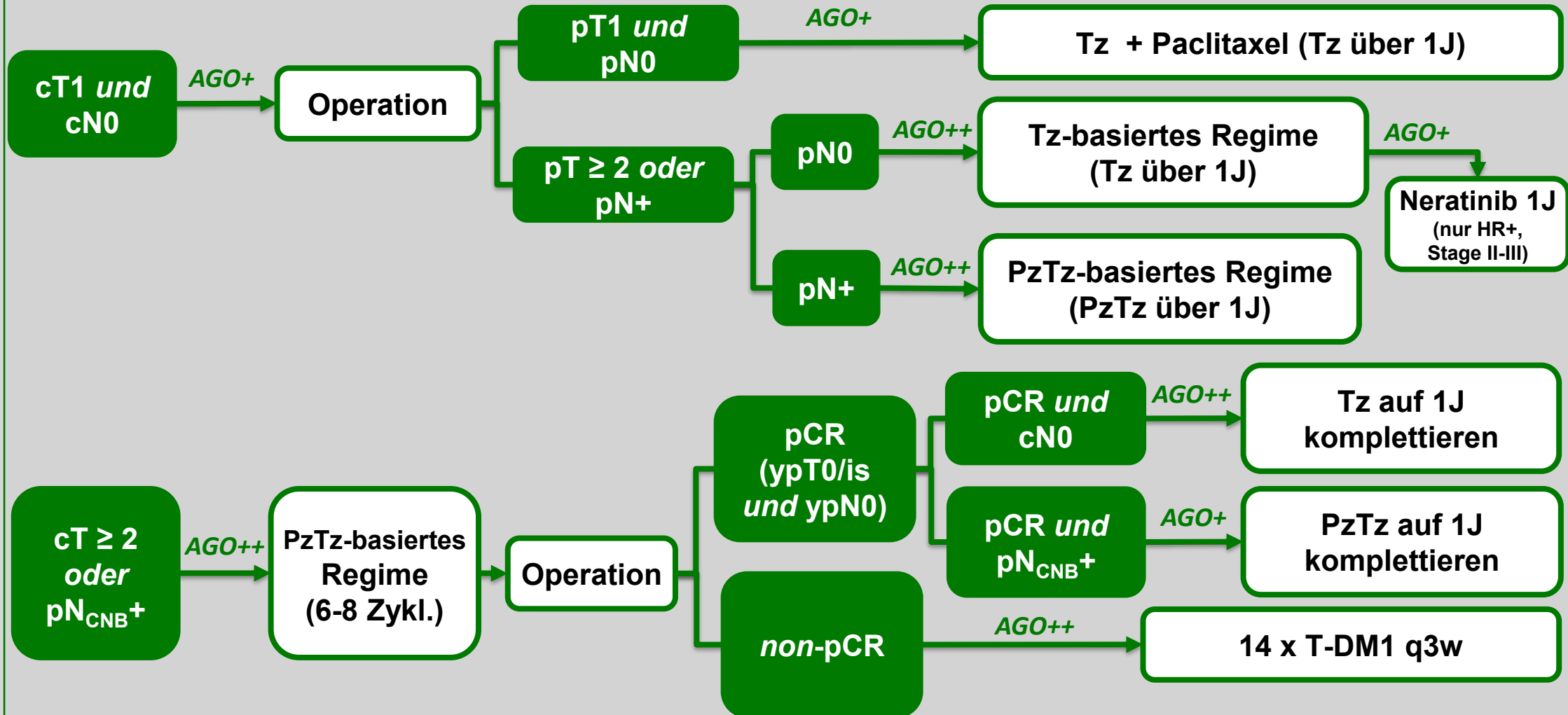
HR+/ \leq 1-Year Population (n = 1334)



Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D



CNB, core needle biopsy; J, Jahr; pCR, pathologische Komplettremission; Pz, Pertuzumab; q3w, alle 3 Wochen; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; Tz, Trastuzumab; bei Hormonrezeptor-positiv adjuvante endokrine Therapie.

Adjuvante Impfung bei HER2pos Mamma Ca und hohem Rückfallrisiko

- Ablauf der Flamingo-01 Studie
- Welches ist der richtige Zeitpunkt für einen Studieneinschluss?



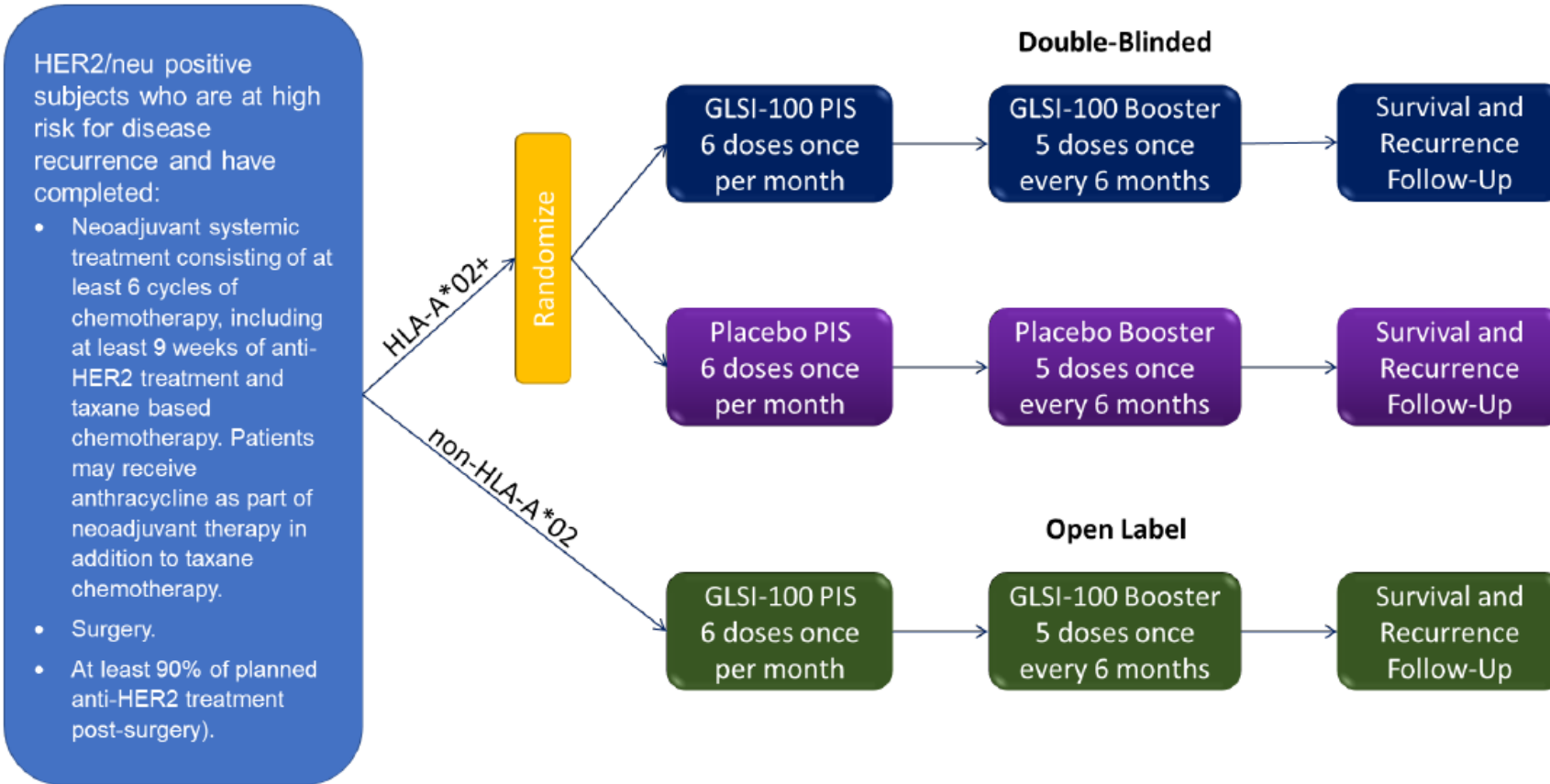
Univ. Prof. Dr. med. Marcus Schmidt
Abteilung für Molekulare Onkologie
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz

Flamingo-01

Eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des HER2/neu-Peptids GLSI-100 (GP2 + GM-CSF) bei Patienten mit HER2/neu-positiven Brustkrebs und invasiver Residualerkrankung oder oder Hochrisiko pCR nach neoadjuvanter und postoperativer adjuvanter Trastuzumab-basierter Therapie



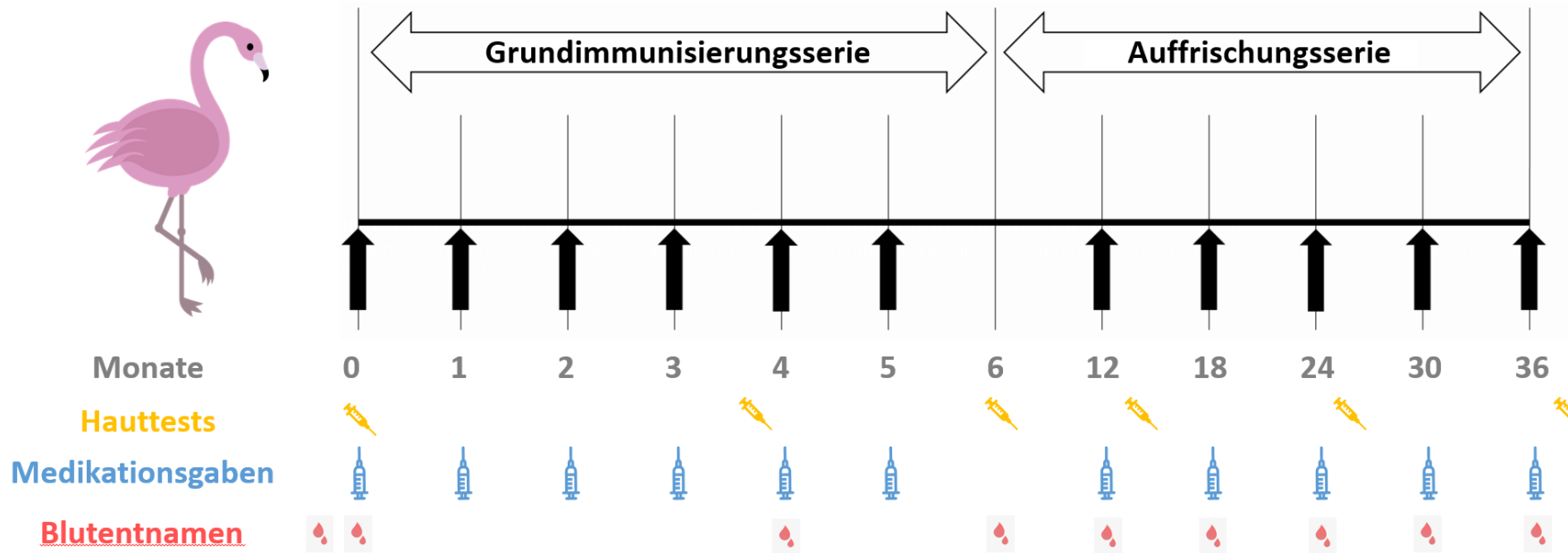
Flamingo-01 Studiendesign



PIS = Primary Immunization



Flamingo-01 – Studienablauf





Flamingo-01 – primäres Studienziel

- Beurteilung der Wirksamkeit von GLSI-100 im Vergleich zu Placebo bei HLA-A*02-positiven Patientinnen mit HER2+ Brustkrebs, die ein hohes Rezidivrisiko haben und sowohl eine neoadjuvante als auch eine postoperative adjuvante Trastuzumab-basierte Standardtherapie abgeschlossen haben.
- Der primäre Endpunkt ist IBCFS - Zeit von der Randomisierung (bzw. erste Impfdosis im nicht-randomisierten Arm) bis zum Auftreten eines invasiven Brustkrebsrezidivs, eines Fernrezidivs, oder eines Todesfalls jeglicher Ursache



Flamingo-01 – sekundäre Studienziele

- Untersuchung der Wirksamkeit von GLSI-100 im Vergleich zu Placebo in Bezug auf:
 - **invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)**
 - **distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)**
 - **Gesamtüberleben (OS)**
- Beurteilung der Lebensqualität (QLQ-C30 und FACT-GP5)
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von GLSI-100



Ein/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- HER2+ früher Brustkrebs
- 6 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie (16 Wochen) inkl. 9 Wochen Trastuzumab
- Initiales Stadium Stage I-III mit invasiven Residualtumor in Brust oder ALN oder Stage III mit pCR
- Bereits 90% der geplanten adjuvanten Trastuzumab-basierten Standardtherapie erhalten
- Patienten können die Studienbehandlung bis zu 1 Jahr nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-basierten Therapie beginnen.
- HLA-A*02 positiv (falls kein Einschluss in den non-HLA-A*02 Arm)

Ausschlusskriterien

- Metastasierter oder inflammatorischer Brustkrebs
- Keine gleichzeitige Gabe von Chemotherapie oder von Neratinib
- Notwendige chronische systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Therapie (kurzfristige Kortikosteroidbehandlungen sind nicht ausschließend)
- Immundefizienz oder Autoimmun-Erkrankung (außer DM Typ I, Hypothyreose, Hauterkrankung ohne Notwendigkeit für systemische Behandlung)



Flamingo-01 – DTH

- DTH-Test zu Studienbeginn, nach 4, 6, 13, 25, 37 und 48 Monaten, bei der 12-monatigen Nachuntersuchung (wie nach der Untersuchung nach 48 Monaten erforderlich) und bei Verdacht auf ein Rezidiv
- Weisen Sie die Probanden an, 72 Stunden vor dem DTH-Test keine systemischen Allergiemedikamente, einschließlich Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Chlorpheniramin, Cetirizin, Loratadin usw.) oder Leukotrien-Hemmer (z. B. Montelukast) einzunehmen. Nach Auswertung des DTH-Hauttests kann die Einnahme dieser Medikamente wieder aufgenommen werden.
- Tragen Sie den geplanten DTH-Termin in das RTSM ein, um DTH-Spritzen bei der Apotheke anzufordern.
- Der DTH-Test wird intradermal am linken vorderen Oberschenkel durchgeführt.



Flamingo-01 – DTH – Durchführung

1. 0,1 ml Antigen intradermal injizieren → sichtbare Quaddel
2. Nadel flach (5–15°), bevel up, wenige mm einführen
3. Areal markieren
4. Kontrolle nach 24 h, Hauptmessung nach 48 ± 4 h
5. Induration tasten, zwei Durchmesser messen
6. Dokumentation: Foto + Maße
7. Interpretation: <5 mm negativ, 5–10 mm schwach, >10 mm stark positiv



Flamingo-01 – Screening- und Rekrutierungsstrategien

- **Patientinnen können erst nach Abschluss von 90% der geplanten Anti-HER2 Therapie in die Hauptstudie eingeschlossen werden.**
- **Daher identifizieren Sie am besten Patientinnen, die demnächst die Anti-HER2 Therapie abschließen, oder in den letzten ca 10 Monaten abgeschlossen haben. Einschluss bis zu 12 Monaten nach Abschluss Trastuzumab-basierter Therapie möglich.**
- Vorab-Einwilligung für HLA-Testung theoretisch aber bis zu einem Jahr vor Studieneintritt möglich. Aber bei langer Zeit zwischen Screening und potentiellen Studienstart gibt es viele Hindernisse, die eine Teilnahme noch verhindern können.



Flamingo-01 – Screening- und Rekrutierungsstrategien

- **Patientinnen können erst nach Abschluss von 90% der geplanten Anti-HER2 Therapie in die Hauptstudie eingeschlossen werden.**
- **Daher identifizieren Sie am besten Patientinnen, die demnächst die Anti-HER2 Therapie abschließen, oder in den letzten ca 10 Monaten abgeschlossen haben. Einschluss bis zu 12 Monaten nach Abschluss Trastuzumab-basierter Therapie möglich.**
- Vorab-Einwilligung für HLA-Testung theoretisch aber bis zu einem Jahr vor Studieneintritt möglich. Aber bei langer Zeit zwischen Screening und potentiellen Studienstart gibt es viele Hindernisse, die eine Teilnahme noch verhindern können.



Flamingo-01 – Screening- und Rekrutierungsstrategien

- Teilnahme an früheren klinischen Studien erlaubt
- Ejektionsfraktion -> Echo/MUGA innerhalb von 6 Monaten nach erster DTH durchgeführt, als Standardversorgung nach Trastuzumab erhoben
- HIV-Status -> Stabile Erkrankung, seit mindestens 6 Monaten nicht nachweisbare Viruslast. Nur erforderlich bei HIV-Vorgeschichte
- Tuberkulose- und Hepatitis-ScreeningTest -> nur erforderlich bei bekannter Vorgeschichte
- Screening safety labs (lokal)
- HLA-Test durch zentrales Labor (Kashi), Kit und Versandmaterialien werden bereitgestellt



Welches ist der richtige Zeitpunkt für einen Studieneinschluss?

- alte Tumorboards filtern nach Pat mit **abgeschlossener HER2 Therapie in den letzten 10 Monaten**
- Patientinnen Liste mit **laufender adjuvanter Trastuzumab-basierter Therapie**
- Einschluss **bis zu 12 Monaten nach Abschluss Trastuzumab-basierter Therapie** möglich

Q&A Session



Vielen Dank!

Die Slides erhalten Sie im Nachgang
über unsere GBG Library!

