

# ADAPT

## Adjuvant **D**ynamic marker- **A**justed **P**ersonalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer

Adjuvante, an dynamischen Tumormarkern orientierte, personalisierte Therapie bei Brustkrebs im frühen Stadium, bei der die Risikoeinschätzung und die Vorhersage des Therapieansprechens optimiert wird



1

## Standard adjuvante Entscheidungsfindung im Vergleich zur neoadjuvanten Therapie



### Adjuvante Therapie

- Verfügt über komplette pTN
- IHC für HR Status / HER2 status besitzt hohe Inter-observervariabilität
- „blind“
- bislang nicht subtypenspezifisch
- Indikation überwiegend prognoseorientiert
- Komplette Pathohistologie/IHC vor Therapiebeginn
- Kein adaptives Vorgehen möglich



### Neoadjuvante Therapie

- cN und cT sind klinisch nur begrenzt beurteilbar
- IHC für HR Status / HER2 Status besitzt „inter-observer“ Variabilität
- pCR für einzelne Subtypen guter Surrogatmarker für EFS
- Bislang nicht subtypenspezifisch
- Indikation überwiegend prognoseorientiert
- Downstaging
- GEPARTRIO zeigt einen Überlebensvorteil für eine an ein frühes Ansprechen adaptierte Therapie

## Die Vorteile der ADAPT Studie für Prüfzentren und Patientinnen

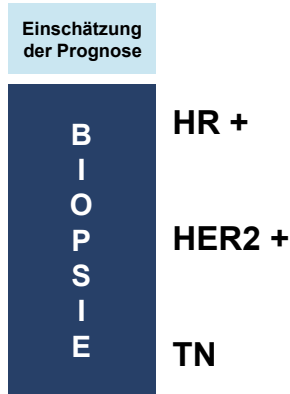
<u>Prüfzentren</u>	<u>Patientin</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eine Studie für alle Entitäten, subtypenspezifisch</li><li>▪ Zugang zu Oncotype DX bei HR+</li><li>▪ Vergleich lokale vs. zentrale Pathologie (vs. Oncotype DX), zeitnah</li><li>▪ Zugang zu nab-Paclitaxel, Pertuzumab und T-DM1</li><li>▪ Zugang zu 3 MRT/Pat lokal mit zentraler Befundung bei HER2+ und TN</li><li>▪ Vermeidung von Übertherapie bei HR+</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Subtypenspezifische Therapie</li><li>▪ Zugang zu Oncotype DX bei HR+</li><li>▪ QS Pathologie - Prognosefaktoren</li><li>▪ Zugang zu nab-Paclitaxel, Pertuzumab und T-DM1</li><li>▪ Zugang zu 3 MRTs mit QS</li><li>▪ Vermeidung von Übertherapie bei HR+</li></ul>

## Die Elemente der ADAPT Studie zusammengefasst



# Studiendesign Schritt 1: optimale Evaluation der Ausgangsprognose

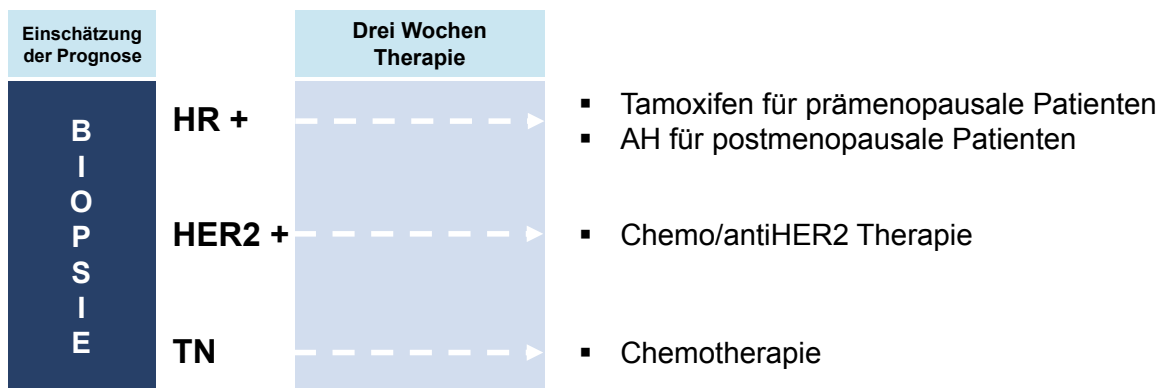
- **Optimale prognostische Evaluation zur Baseline**



- **Recurrence Score (RS)**
- **Proliferations Gene**
- **Apoptosis Gene**

# ADAPT Design Schritt 2: "Induction" therapy

- **3-wöchentliche präoperative (oder neo-adjuvante) Therapie – "Test" Therapy**

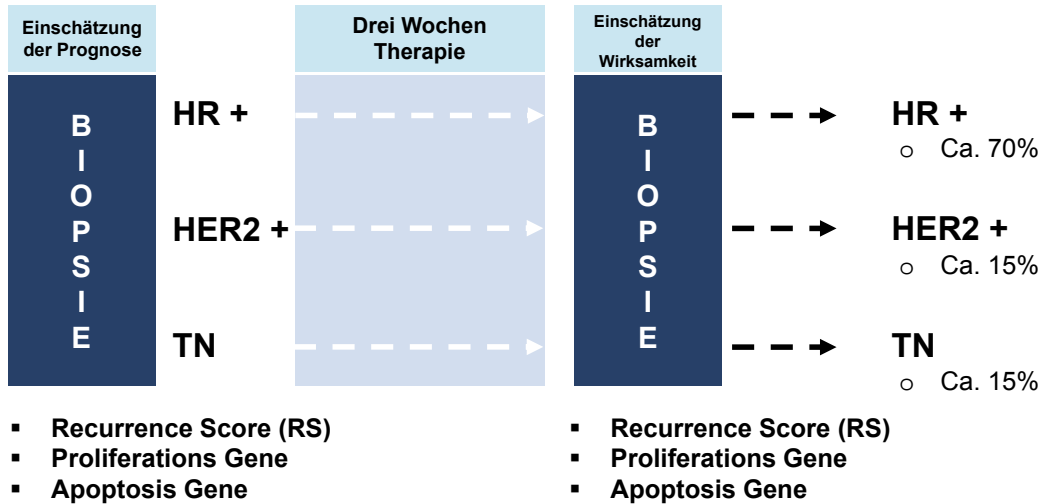


- **Recurrence Score (RS)**
- **Proliferations Gene**
- **Apoptosis Gene**

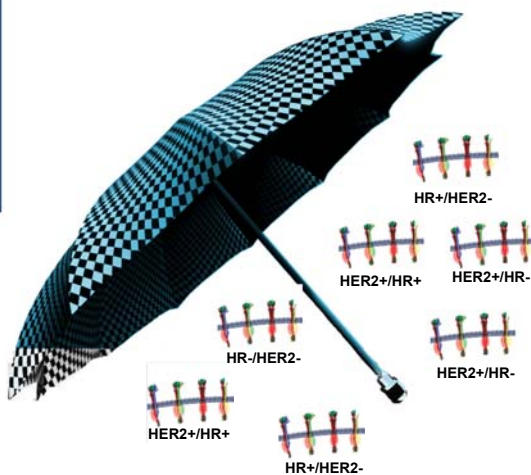
# The ADAPT Design Schritt 3: Voraussage– Dynamische Biomarker Auswertung

## ▪ Zweite Gewebeprobe zur Bestimmung des Ansprechens auf die Therapie (OP oder Stanze)

Die zweite Stanzbiopsie darf ausschließlich sonographisch gesteuert durchgeführt werden.



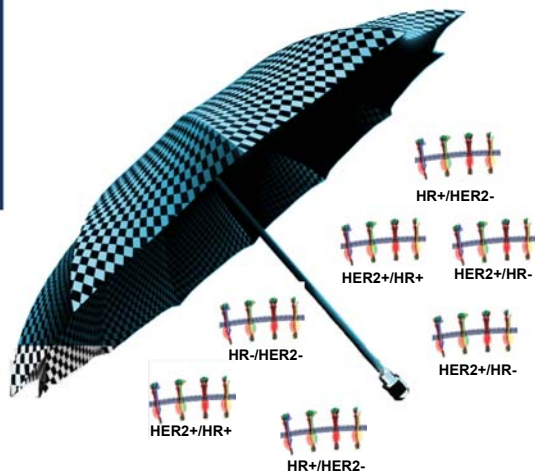
# ADAPT Umbrella



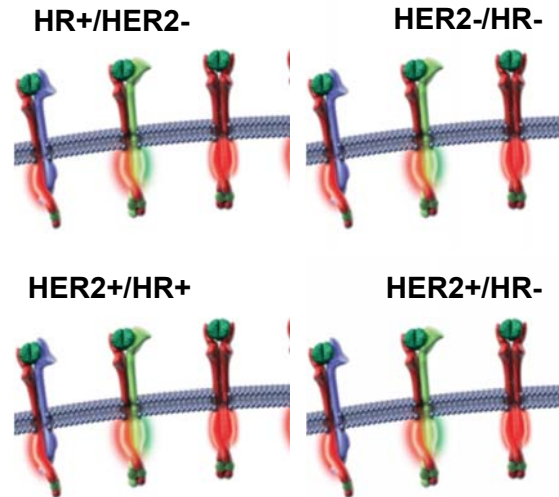
## Das ADAPT Umbrella Konzept

- Alle Pat. mit frühem Brustkrebs (M0) können in ADAPT behandelt werden
- Behandlung ist Subtypen spezifisch
- Strategie für die Zentren: Ein Zentrum – eine Studie – ein eCRF – ein Monitor.....
- Strategie für die ADAPT Teilnehmer: 40 – 80 dauerhafte Zentren – ein Ethik Votum (Amendments möglich), eine zu trainierende Infrastruktur...

# Das ADAPT Umbrella Konzept unterteilt Patientinnen Subtypen spezifisch



## ADAPT Sub-Studien



11.07.2013

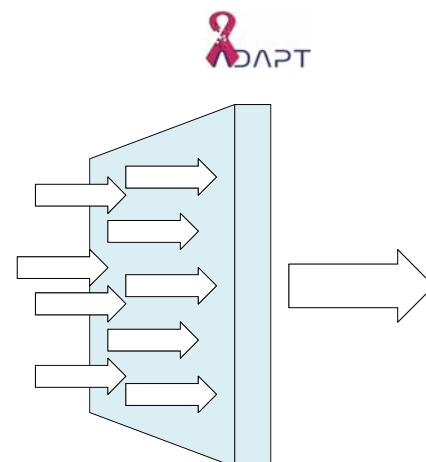
WSG GmbH | Confidential

9

# Haupteinschlusskriterien der ADAPT Studie

## Haupteinschlusskriterien

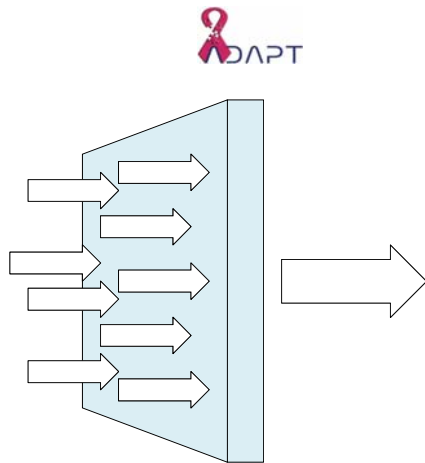
- Patientinnen, Alter bei der Diagnose 18 - 75 Jahre
- Histologisch gesichertes unilaterales primäres invasives Karzinom der Brust
- T1 - T4a-c, alle N, M0
- Kandidatinnen für (neo-) adjuvante Chemotherapie nach *konventionellen prognostischen Kriterien* (AGO, S3, St. Gallen, adjuvant online)
- Bekannter HR-Status und HER2-Status (lokale Pathologie)
- Tumorblock für die zentralpathologische Überprüfung verfügbar



7/11/2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

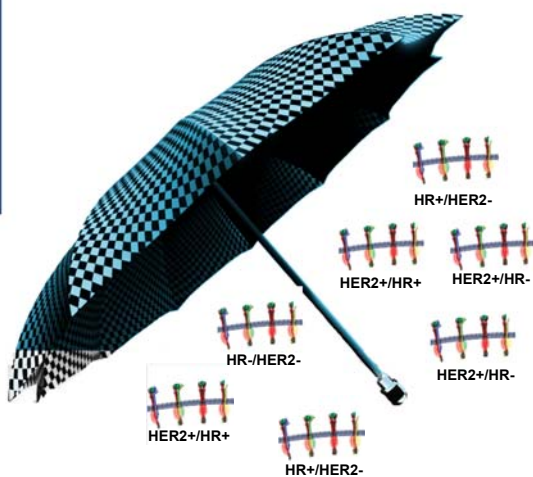
10



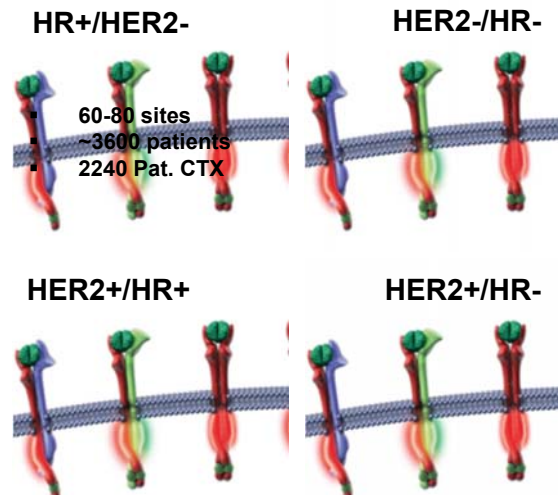
## Weitere Einschlusskriterien

- Performance Status ECOG  $\leq 1$  oder KI  $\geq 80\%$
- Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Induktionstherapie bei prämenopausalen Patienten
- Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn Protokoll-spezifischer Abläufe und nach lokalen rechtlichen Bestimmungen zu dokumentieren (inkl. zu erwartender Kooperation der Patientin während der Behandlung, sowie im Follow-Up)
- Patientin muss für die Behandlung und im Follow-Up zur Verfügung stehen

# ADAPT HR+/HER2-



## ADAPT Sub-Studien





- Kein klassisches Phase III Design
- "Standard": low risk group HR+/RS  $\leq 11$  projected 5 yr. EFS 94%
- Klinisches primäres Studienziel: Vergleich über alle Subtypen hinweg, EFS Raten "Standard" vs. „best response subset“ (HR+: responder, HER2+/TN: pCR)
- Translationales primäres Studienziel: Vergleich der „early response marker“ über alle Subtypen

## ADAPT HR+/HER2- Part 1: Einschlusskriterien und Fragestellung

### Einschlusskriterien



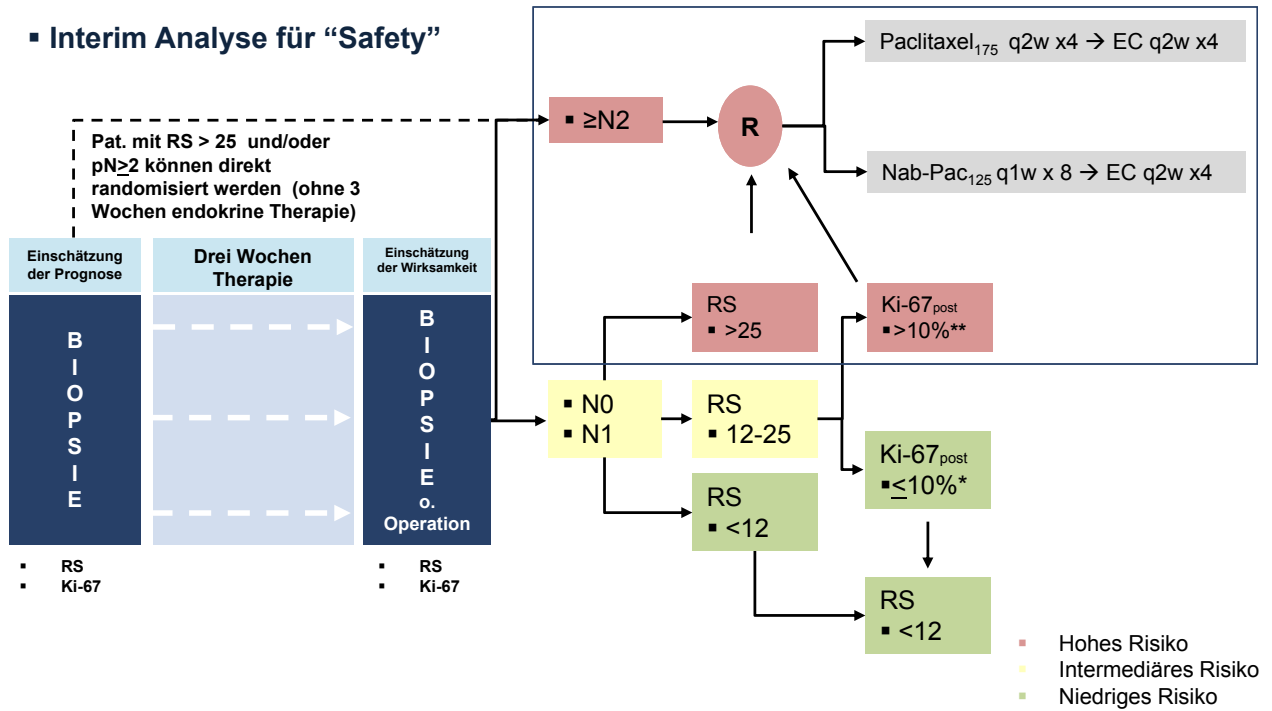
- HR+ (ER und oder PR > 1%)
  - HER2 negativ
  - T1-4c, alle N, M0
- N0-1/RS > 25 und  $\geq$ N2 können direkt für die Chemotherapie Fragestellung randomisiert werden

### Fragestellung:

- Niedriges Risiko/ Intermediäres Risiko: Wer ist Kandidat für endokrine Therapie allein?
- Hohes Risiko: „sequencing“ und „scheduling“ von Paclitaxel/nab-Paclitaxel

# ADAPT HR+, HER2-: Chemotherapie Studie (adjuvant)

## Interim Analyse für "Safety"

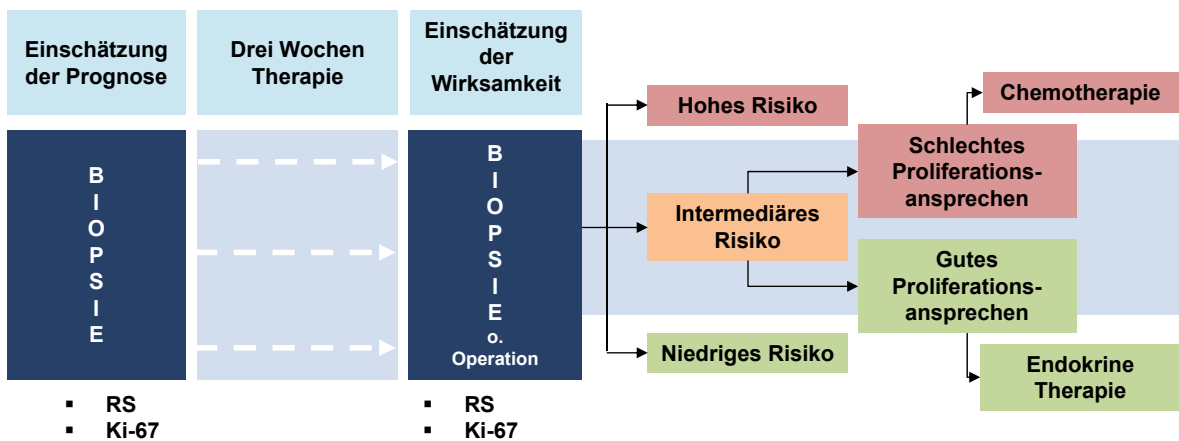


7/11/2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

15

# WSG-ADAPT: HR+/HER2- Teil I



PIs: N. Harbeck; U. Nitz

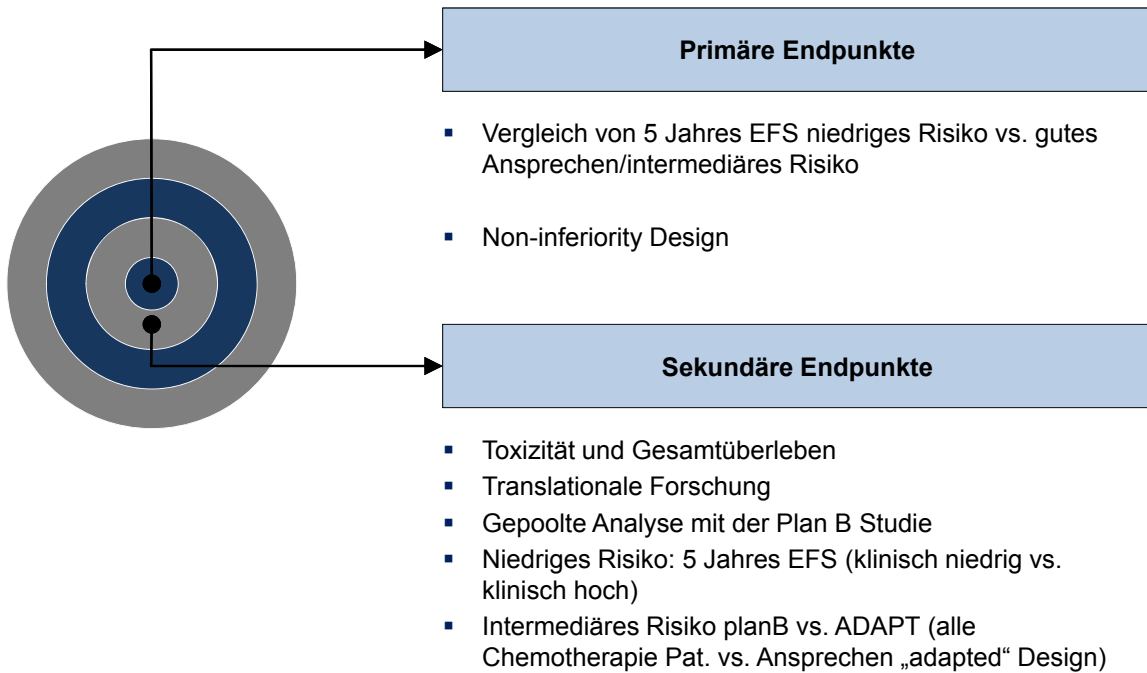
11.07.2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

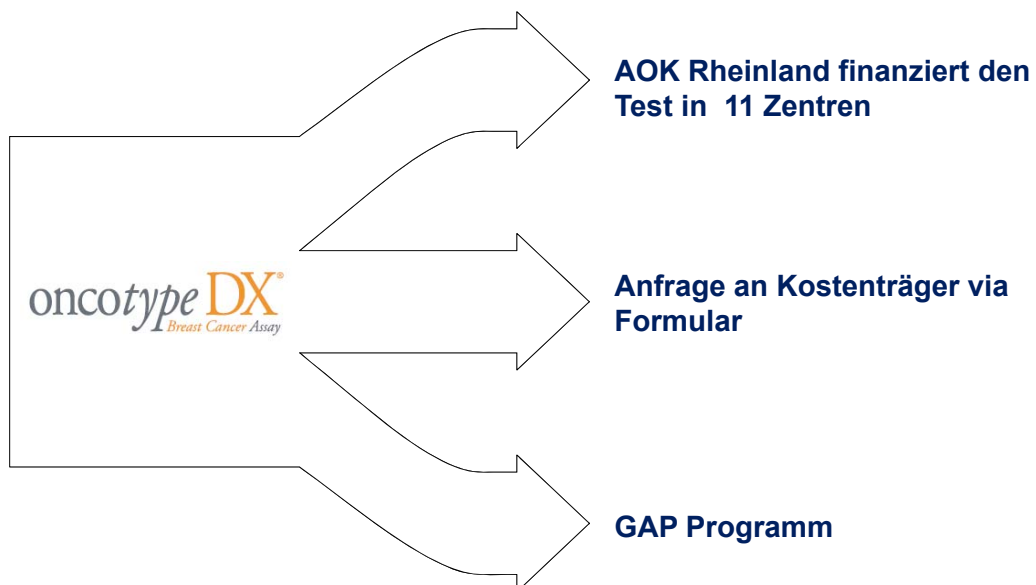
16



## ADAPT HR+/Her2- Studie Teil I : Endpunkte



## Organisation des Oncotype DX



# ADAPT: HR+/HER2- Teil II Chemotherapie Studie: Einschlusskriterien und Fragestellung

## Einschlusskriterien



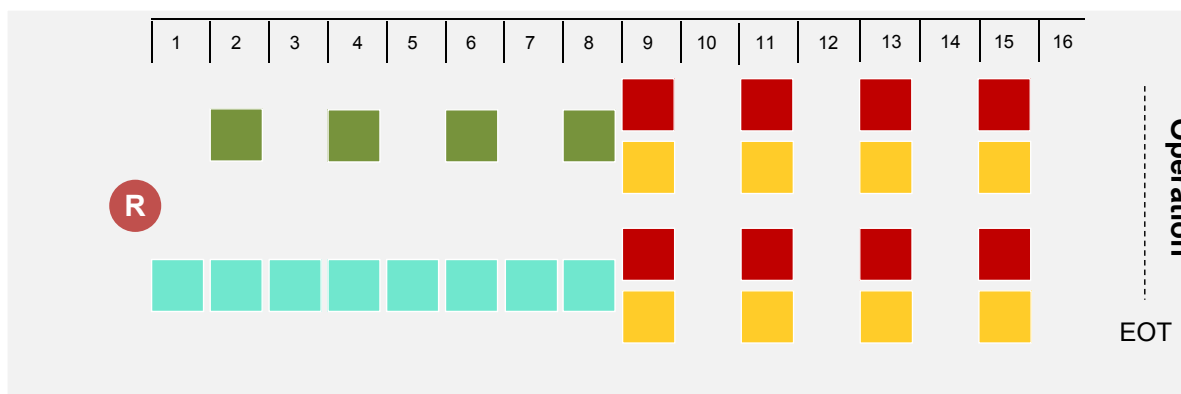
- Mehr als drei involvierte Lymphknoten (c/pN2-3)\*
  - oder 0-3 involvierte Lymphknoten und RS  $\geq 26^*$
  - oder 0-3 involvierte Lymphknoten und intermediäres Risiko RS (12-25) und schlechtes Ansprechen auf 3-wöchige endokrine Induktions Behandlung („Test“)
- N0-1/RS > 25 und  $\geq N2$  können direkt für die Chemotherapie Fragestellung randomisiert werden

➤ **Präoperative Behandlung wird bei  $\geq cT2$  und/oder  $cN+$  dringend empfohlen**

## Fragestellung:

- Dosisdichtes Regime mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel (inverses „Citron –Design“)

# Für die ADAPT HR+/HER2- Chemotherapie Studie ist eine zweiarmige Behandlung geplant



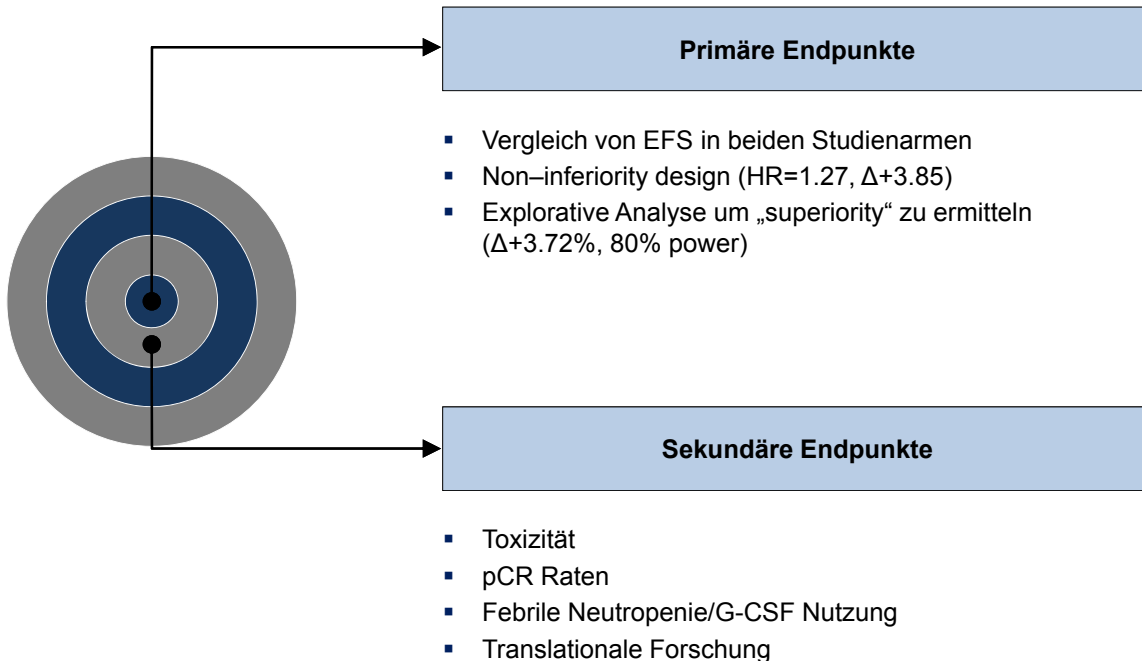
- Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamid 600mg/m<sup>2</sup>
- nab-Paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup>
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>

\* EC startet 3 Wochen nach der Operation

## Die ADAPT HR+/Her2- Teil II verfolgt EFS als primären Endpunkt und mehrere sekundäre Endpunkte

WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP



7/11/2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

21

## ADAPT HR+/HER2- wird durch die Kooperation mit den folgenden Partnern realisiert

WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP

### ▪ Diese Substudie wird kofinanziert durch:



- **Celgene**  
Studienmedikation sowie  
Forschungsfinanzierung



- **Amgen**  
Forschungsfinanzierung



- **Genomic Health**  
Oncotype DX

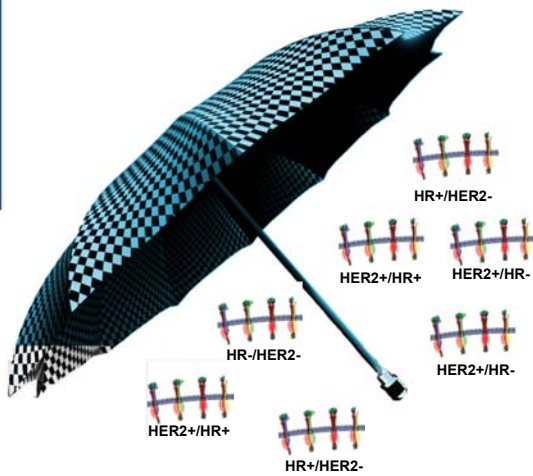


- **AOK Rheinland-Hamburg**  
(Modellprojekt)

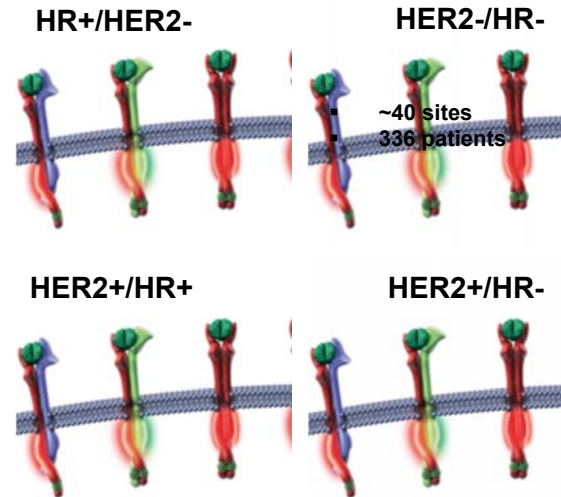
11.07.2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

22



## ADAPT Sub-Studien



# Haupteinschlusskriterien für die ADAPT TN Studie

## Einschlusskriterien



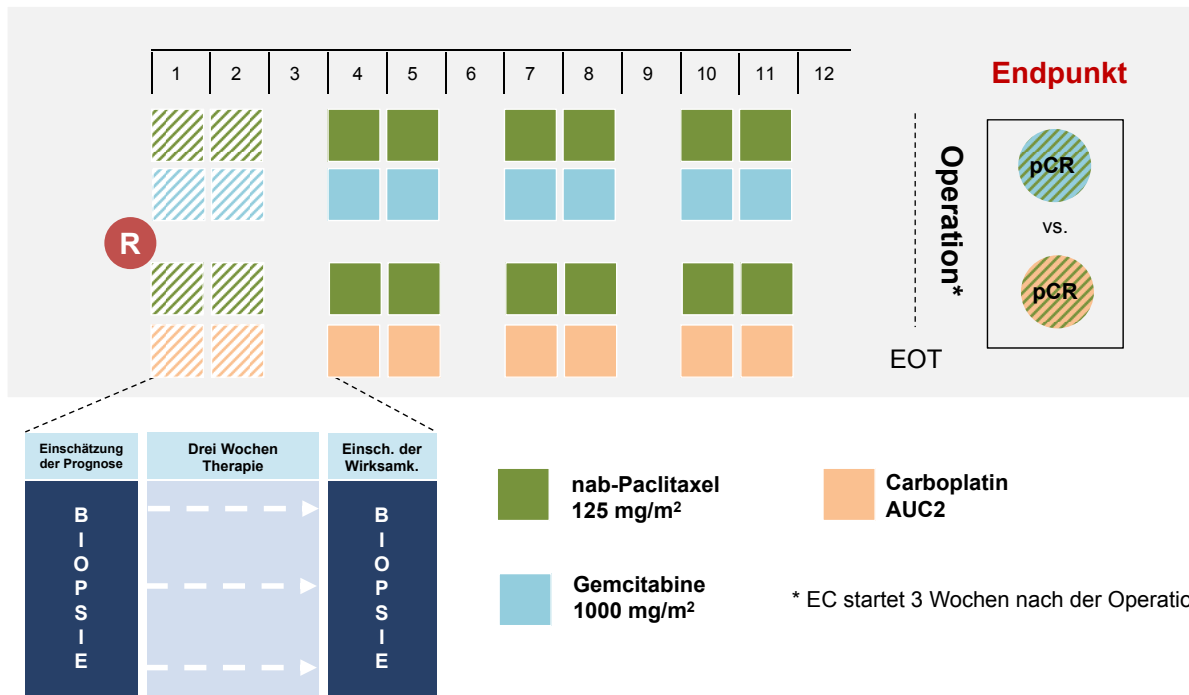
- TN Brustkrebs (ER-, PR-, HER2-)
- Alle N
- T1-4a-c

➤ Präoperative Behandlung ist verpflichtend

## Fragestellung:

- Carboplatin vs. Gemcitabine mit einem nab-Paclitaxel backbone
- Identifikation von frühen Ansprechern

# Die TN Chemotherapie Studie ist als zweiarmige neoadjuvante Behandlung geplant

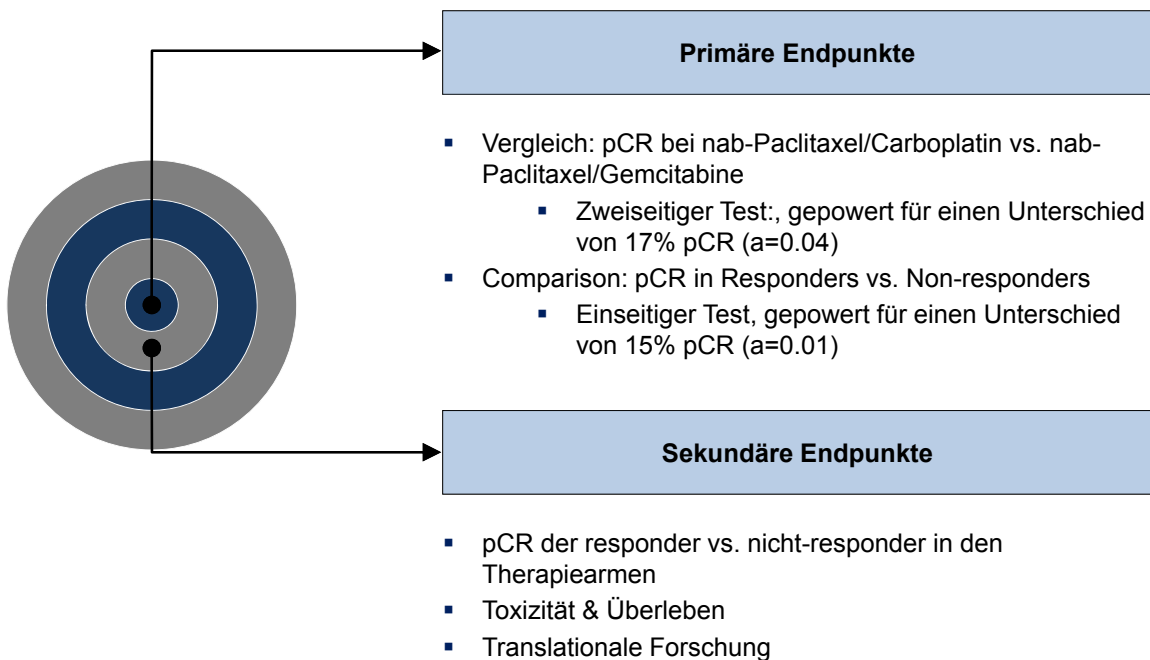


11.07.2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

25

# Endpunkte der ADAPT TN Studie



7/11/2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

26

# Effektivität und Toxizität nab-Paclitaxel Kombinationen

Roy et al. [16]	50	first-line	125 mg/m <sup>2</sup> days 1/8 q21d	none	gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> days 1/8 q21d	ORR 50%, PFS 7.9 months, OS at 6 months 92%	54% grade 3/4 neutropenia, 8% grade 3 neuropathy
Danso et al. [17]	45	first-line	125 mg/m <sup>2</sup> days 1/8/15 q28d	bevacizumab 10 mg/kg, days 1/15 q28d	none	ORR 30%, DCR 52%, PFS 9.4 months	46% grade 3/4 neutropenia, 12% grade 3/4 neuropathy
Conlin et al. [18]	76	first-line	130 mg/m <sup>2</sup> weekly	bevacizumab 10 mg/kg biweekly	none	ORR 41%, TTP 9.2 months	50% ≥ grade 2 neurotoxicity
Lobo et al. [19]	30	first-line	150 mg/m <sup>2</sup> days 1/15 q28d	bevacizumab 10 mg/kg days 1/15 q28d	gemcitabine 1,500 mg/m <sup>2</sup> days 1/15 q28d	ORR 75.9%, PFS 10.4 months	27.6% grade 3/4 toxicity, 3% grade 3 neuropathy
Northfelt et al. [20]	48	first-line	125 mg/m <sup>2</sup> days 1/8 q21d	bevacizumab 15 mg/kg day 1 q21d	gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> days 1/8 q21d	ORR 69%, PFS 11.7 months, 1-year survival 84%	71% grade 3/4 neutropenia, 8% grade 3 neuropathy
Mirtsching et al. [21]	22	first-line	125 mg/m <sup>2</sup> days 1/8/15 q28d	trastuzumab weekly	none	ORR 52.4%, PFS 18.7 months, OS 36.8 months	11% grade 3 neutropenia, 8% grade 3 sensory neuropathy
Conlin et al. [22]	32	first-line	100 mg/m <sup>2</sup> days 1/8/15 q28d	trastuzumab weekly	carboplatin AUC = 2 days 1/8/15 or AUC = 6, day 1 q28d	ORR 62.5%, DCR 81%, PFS 16.6 months	9% grade 4 neutropenia, 3% grade 3 peripheral neuropathy

Jackisch et al, Breast care 2012

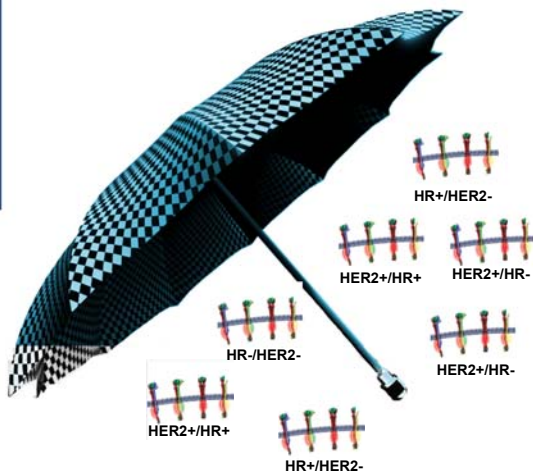
27

## ADAPT TN wird in Zusammenarbeit mit den folgenden Partnern realisiert

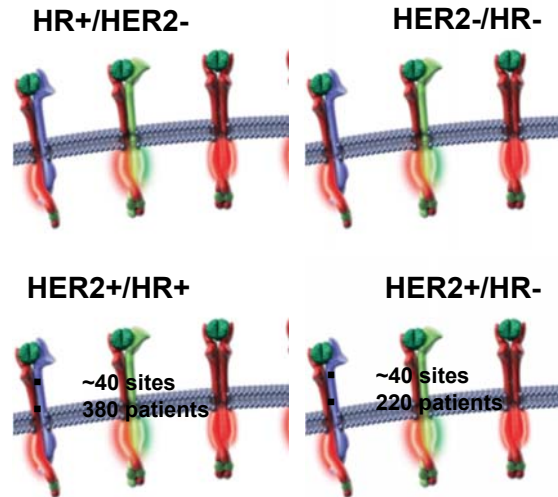
- Diese Substudie wird kofinanziert durch:



- **Celgene**  
Studienmedikation sowie allg. Finanzierung
- **TEVA**  
beinhaltet Studienmedikation Carbo/Gemcitabine
- **Roche Diagnostics**  
Biomarker: RPPA Analyse
- **Bayer Diagnostics**  
MRI sub-Studie



## ADAPT Sub-Studien



# Haupteinschlusskriterien für die ADAPT HER2+ Studien

## Einschlusskriterien

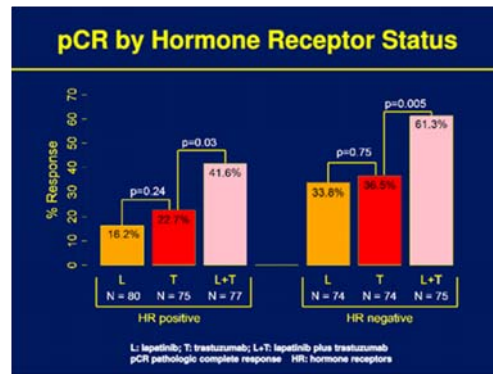
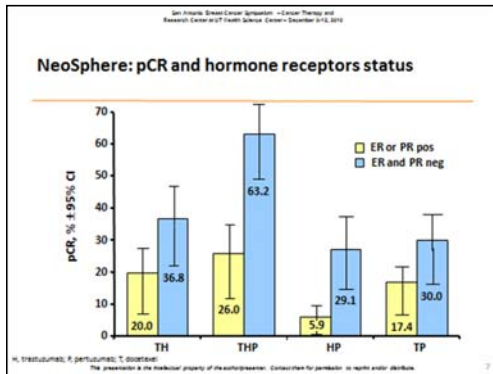


➤ Präoperative Behandlung ist verpflichtend

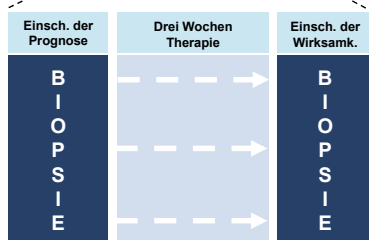
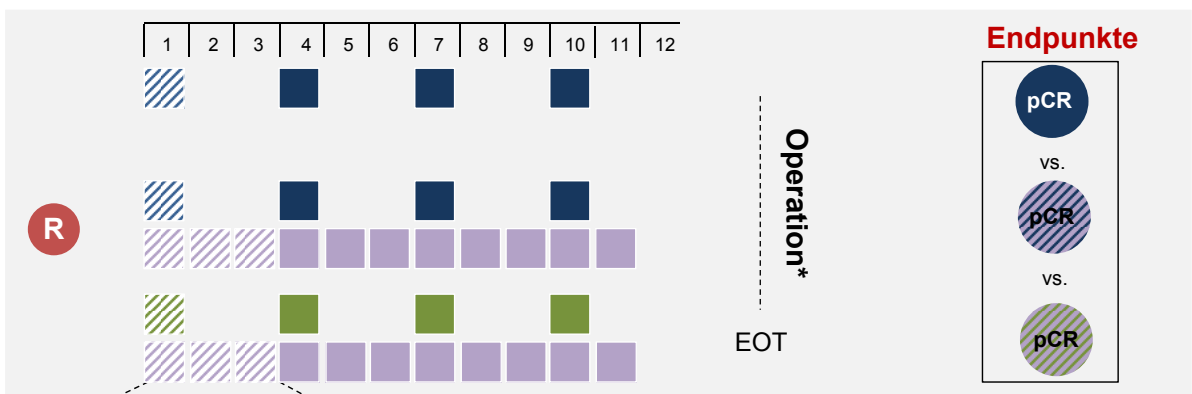
### Fragestellung:

- HER2+/HR+: Vergleich der pCR Raten: (T-DM1 und T-DM1 + ET) vs. T. + ET
- HER2+/HR-: Definition einer Gruppe von Ansprechern auf die duale Blockade mit einem ähnlichen Ergebnis wie Pat., die T + P + Taxan erhalten

# HER2+/HR- vs. TP



# ADAPT: HER2+/HR+



**T-DM1**  
3,6 mg/kg

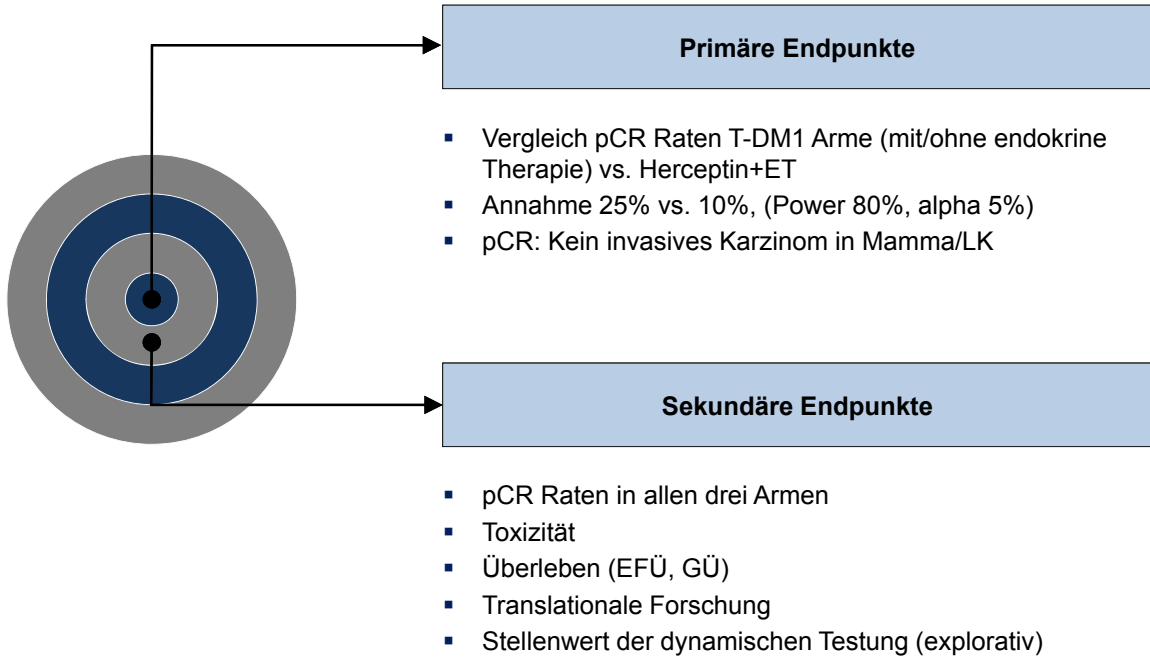
**Endokrine Therapie**

**Trastuzumab Loading** 8mg/kg  
dann 6mg/kg

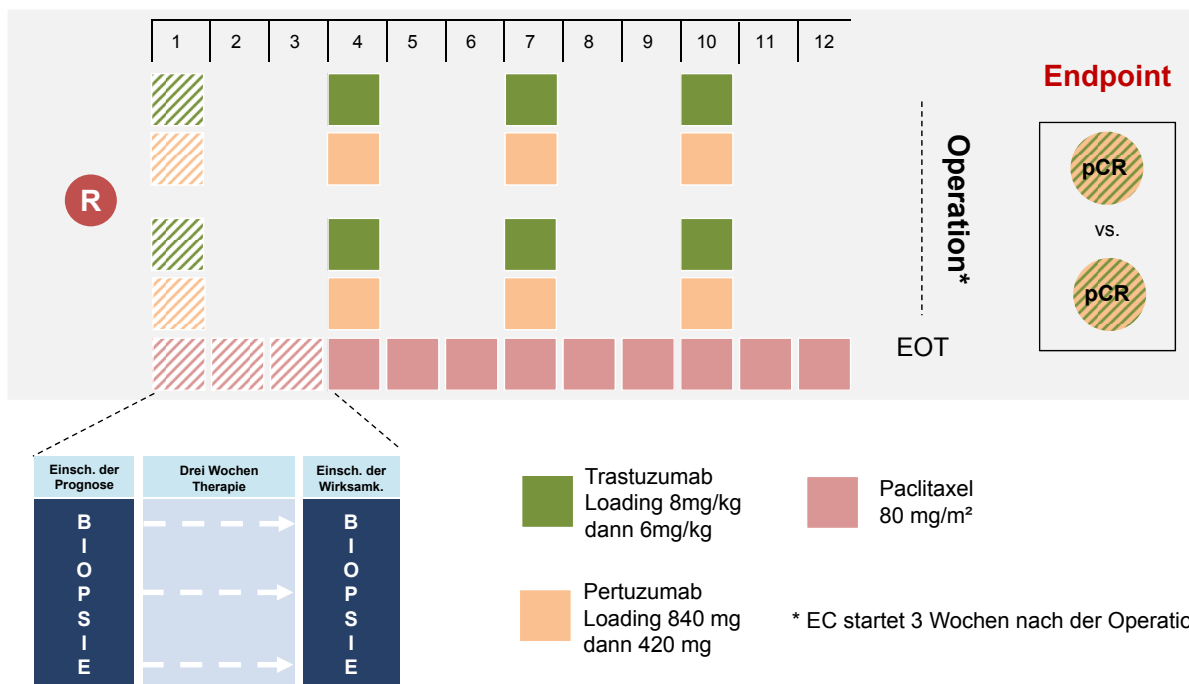
\* EC startet 3 Wochen nach der Operation



# Endpunkte der ADAPT TP Studie



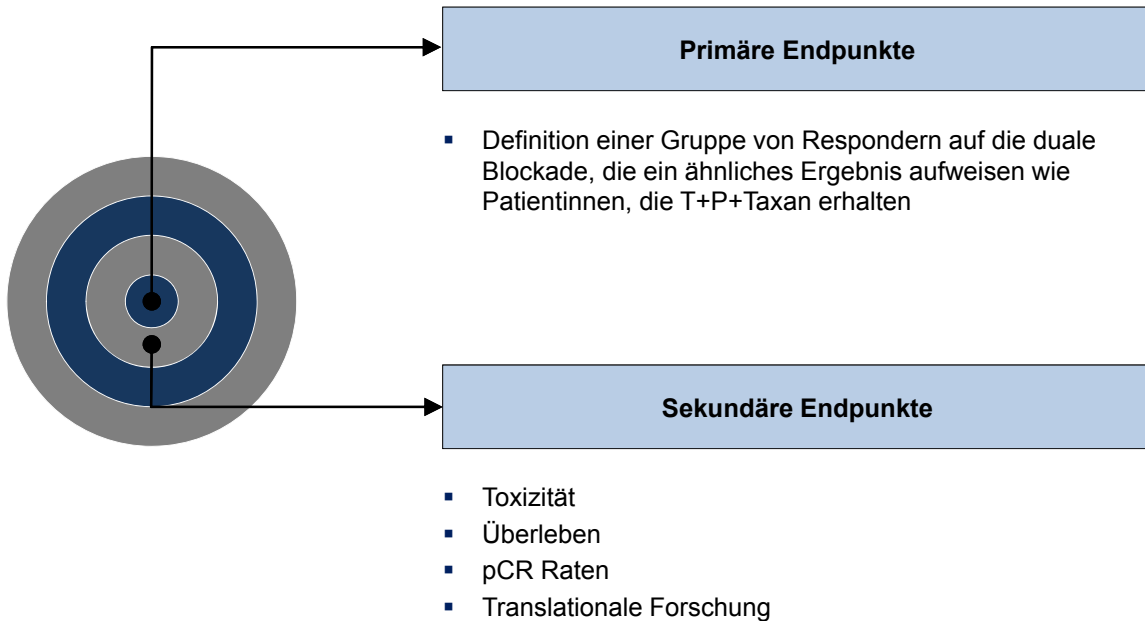
# Studiendesign: HER2+/HR-



## Endpunkte der ADAPT HER2+/HR- Studie

WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP



7/11/2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

35

## ADAPT HER2+ Substudien werden in Zusammenarbeit mit den folgenden Partnern realisiert

WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP

- Beide HER2+ Substudien werden kofinanziert durch:



- **Roche**  
Studienmedikation sowie  
Forschungsfinanzierung



Bayer

- **Bayer Diagnostics**  
MRI sub-Studie

11.07.2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

36

## Sehr gute Gründe in der ADAPT mitzumachen

WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP

- Eine „Studie“ / Konzept für alle Substudien
- Einfache Infrastruktur
- Zugang zu Oncotype DX
- Zugang zu einer zentralen Pathologie
- Zugang zu neuen, vielversprechenden Therapien (z.B. T-DM1, Pertuzumab)
- Chemotherapie wird bis zu 50% der Patientinnen mit frühem hormonsensitiven Brustkrebs erspart
- Kurze Therapiedauer im neoadjuvanten Bereich
- Zugang zu sequenziellem MRI



11.07.2013

Infomaterial ADAPT - WSG GmbH

37



WSG

WOMEN'S  
HEALTHCARE  
STUDY GROUP

38

# Ansprechpartner



## Projektmanagement:

Dr. Sebastian R ath,  
Dr. Iris Reiser  
Tel.: +49 30 8862688 13  
Tel.: +49 7352 938626  
Fax: +49 2161 56623 19  
sebastian.raeth@pallas-gmbh.com  
iris.reiser@pallas-gmbh.com

## Medical Monitoring/Contracting:

Daniel Hofmann, M. Sc.  
Tel.: +49 2161 566 23 17  
daniel.hofmann@wsg-online.com

## Statistik:

Dr. Ronald E. Kates  
Tel.: +49 8024 92791  
ronald.kates@t-online.de  
7/11/2013

## Studienassistentz:

Britta Otto, Iris Renner  
Tel.: +49 30 8862688 12  
Tel.: +49 30 8862688 11  
Fax: +49 30 8862688 19  
britta.otto@pallas-gmbh.com  
iris.renner@pallas-gmbh.com

## Wissenschaftliche Beratung:

Dr. Oleg Gluz  
Tel.: +49 2161 9811154  
oleg.gluz@wsg-online.com

# Studienleitung



## Univ.-Prof. Dr. med. Nadia Harbeck (LKP)

Brustzentrum der Universität München  
Standorte: Frauenkliniken Großhadern und  
Maistrasse-Innenstadt  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel.: +49 89 7095-7581  
Fax: +49 89 7095-7582  
www.lmu-brustzentrum.de

## Prof. Dr. med. Ulrike Nitz

Ev. Bethesda Krankenhaus  
Mönchengladbach  
Ludwig-Weber-Str. 15  
41061 Mönchengladbach  
Tel.: + 49 2161 981 2330  
Fax: + 49 2161 981 2331