



GBG 86-DESIREE

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

Dr. Kristina Lübbe
Diakovere Henriettenstift Hannover



Conflicts of Interest



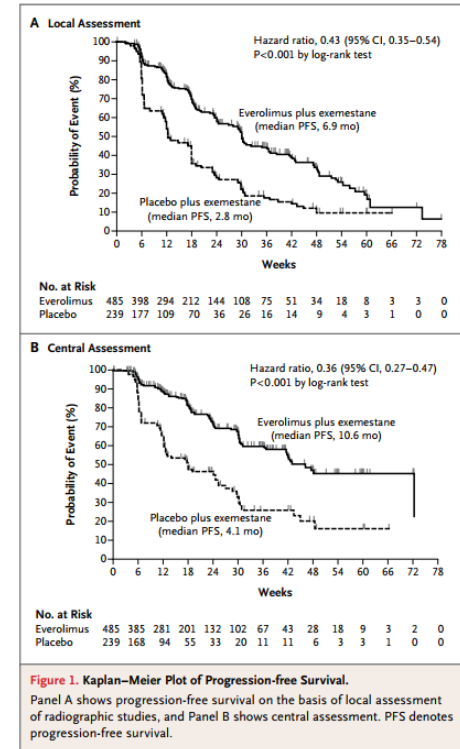
- **Advisory-Boards / Referententätigkeit:**
- **Roche**
- **Novartis**
- **Genomic Health**
- **Lilly**
- **Pfizer**

Rationale DESIREE: PFS Bolero2



Die **BOLERO-2** zeigte einen Vorteil für Patienten, die Everolimus zusammen mit Exemestan erhielten nachdem sie einen Progress erlitten hatten während oder nach der Gabe eines nicht steroidalen Aromatase-Inhibitors (NSAI).

Baselga et al, NEJM, 2012 366: 520



Rationale DESIREE: Tox Bolero2

Mucositis/Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung von Everolimus und wird besonders während der ersten 12 Wochen der Behandlung beobachtet

8% der Patienten hatten Grad 3 – Stomatitis

Häufigster Grund für Therapieabbruch



Table 2. Adverse Events Irrespective of Relationship to Study Treatment (with at Least 10% Incidence in the Everolimus–Exemestane Group).

Adverse Event	Everolimus and Exemestane (N=482)			Placebo and Exemestane (N=238)		
	Any Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event	Any Event	Grade 3 Event	Grade 4 Event
	<i>percent</i>					
Stomatitis	56	8	0	11	1	0
Rash	36	1	0	6	0	0
Fatigue	33	3	<1	26	1	0
Diarrhea	30	2	<1	16	1	0
Decreased appetite	29	1	0	10	0	0
Nausea	27	<1	<1	27	1	0
Cough	22	1	0	11	0	0
Dysgeusia	21	<1	0	5	0	0
Headache	19	<1	0	13	0	0
Decreased weight	19	1	0	5	0	0
Dyspnea	18	4	0	9	1	<1
Arthralgia	16	1	0	16	0	0
Anemia	16	5	1	4	<1	<1
Epistaxis	15	0	0	1	0	0
Vomiting	14	<1	<1	11	<1	0
Peripheral edema	14	1	0	6	<1	0
Pyrexia	14	<1	0	6	<1	0
Aspartate aminotransferase level increased	13	3	<1	6	1	0

Baselga et al, NEJM, 2012 366: 520



Rationale DESIREE



- **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 DESIREE

N=156

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 Zielkriterium DESIREE

- 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 DESIREE



- 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 ein Mucositis ≥ 2
- Kumulative Dosis nach 4 Wochen
- RDI nach 4, 12, 24 Wochen
- QoL (FACT-B und QSDQ)
- Biomarker für Verträglichkeit und Compliance (Explorativ)

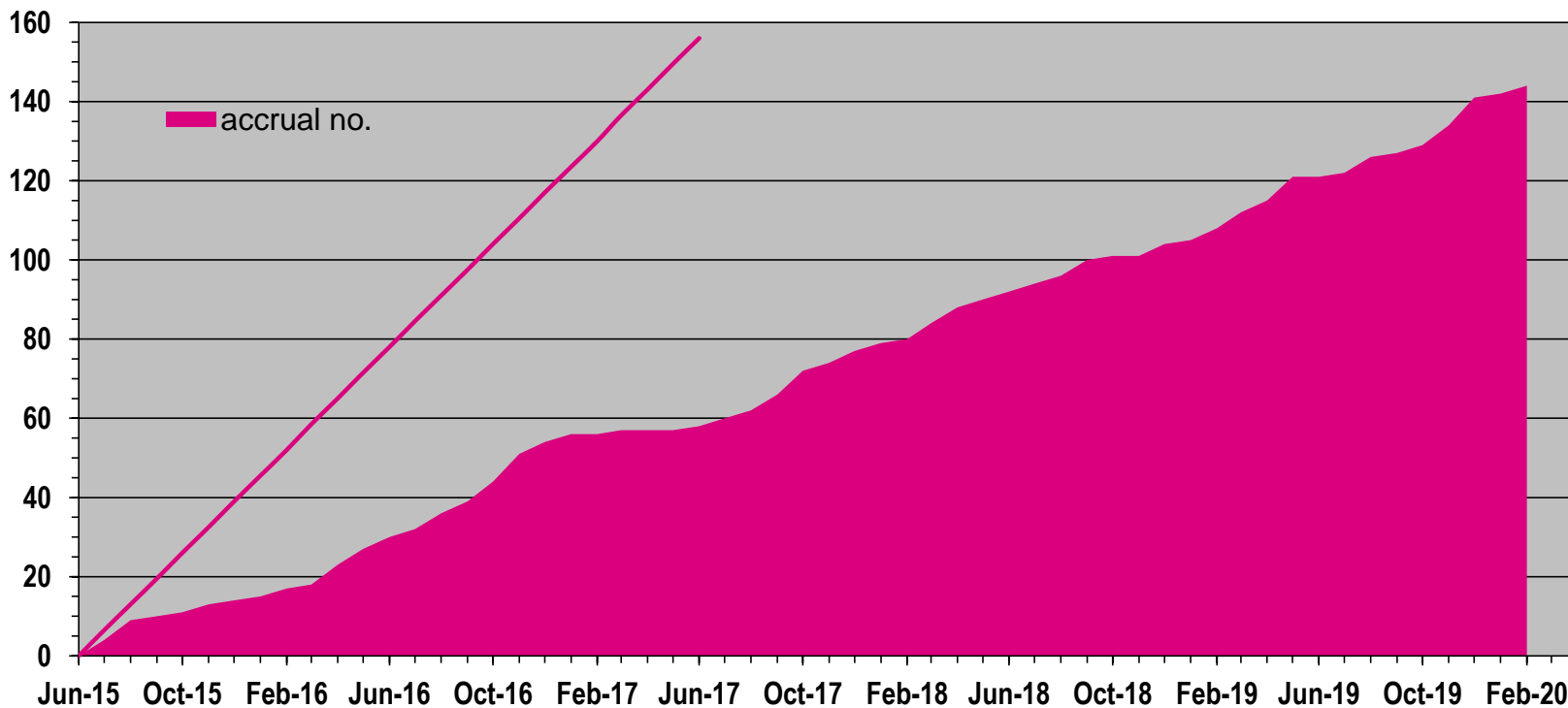
Einschlusskriterien (Auswahl) DESIREE

- HER2-/HR+ metastasiertes Mammakarzinom
- Keine Indikation für Chemotherapie
- Vorbehandlung mit einem NSAI
- Andere Therapien sind vor Einschluss auch möglich, z.B. Tamoxifen, Fulvestrant, Exemestan, **CDK 4/6 Inhibitoren**

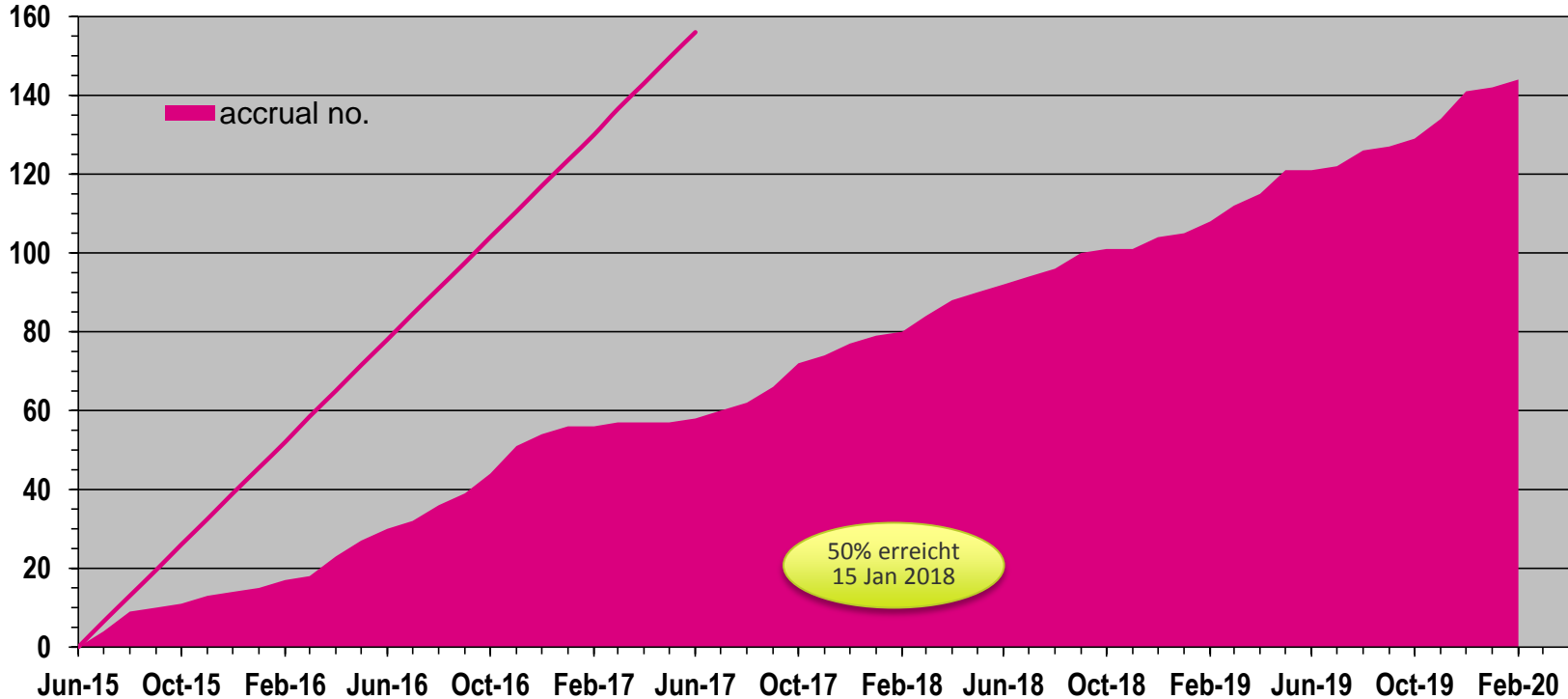


Indikation für
Exemestan + Everolimus

Stand 03.02.2020 n=145 DESIREE



Stand 03.02.2020 n=145 DESIREE



NIS-Brawo



Swish



CDK4/6



Top-Rekrutierer DESIREE

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsmedizin Mainz	Prof. Marcus Schmidt	25
Onkologie Ravensburg	Prof. Thomas Decker	17
Universitätsklinik Erlangen	Prof. Peter Fasching	12
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	PD Marion van Mackelenbergh	10
GRN gGmbH Klinik Weinheim	Dr. Evelyn Bauer	9
Kliniken Essen-Mitte Evang.	Prof. Sherko Kümmel (ausgeschieden)	8
Uniklinikum Dresden	Dr. Theresa Link	7
Universitätsklinikum Essen	PD Oliver Hoffmann	6
Onkologie Leer	Dr. Carsten Janßen (ausgeschieden)	5
Sana Klinikum Offenbach GmbH	PD Dr. Schnappauf	5

Danke an alle 29 rekrutierenden Zentren

SAEs nach SOC (Stand 30.01.2020)

SOC	Anzahl:54 (42 Patienten)
1. Infections and infestations	6
2. Neoplasms benign, malignant and unspecified	1
3. Blood and Lymphatic System Disorders	5
4. Immune system disorders	2
6. Metabolism and nutrition disorders	1
8. Nervous system disorders	1
11. Cardiac disorders	1
12. Vascular disorders	2

SAEs nach SOC (Stand 30.01.2020)

SOC	Anzahl: 54 (42 Patienten)
13. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9
14. Gastrointestinal disorders	10
15. Hepatobiliary Disorders	1
16. Skin and subcutaneous tissue disorders	1
17. Musculoskeletal and connective tissue disorders	2
18. Renal and urinary disorders	2
22. General disorders and administration site conditions	8
25. Surgical and medical procedures	3

5 AESI (Pneumonitis)

Zeitplan DESIREE



- Studienstart Jun 2015
- First patient in Jun 2015
- Last Patient in QI 2020
- Last Patient Out QIII 2020
- Anzahl der Zentren 27
- Patientenanzahl 156 – es wird weiter rekrutiert um 4 drop-outs zu ersetzen
- Finale Analyse 2020

Zeitplan DESIREE

- Studienstart Jun 2015
- First patient in Jun 2015
- Last Patient in QI 2020
- Last Patient Out QIII 2020
- Anzahl der Zentren 27
- Patientenanzahl 156 – es wird weiter rekrutiert um 4 drop-outs zu ersetzen
- Finale Analyse 2020





Kontakte DESIREE



- **Projektmanagement**

Ioannis Gkantiragas, Thomas Kramer

desiree@GBG.de

- **Leiter der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl



HERZLICHEN
DANK!



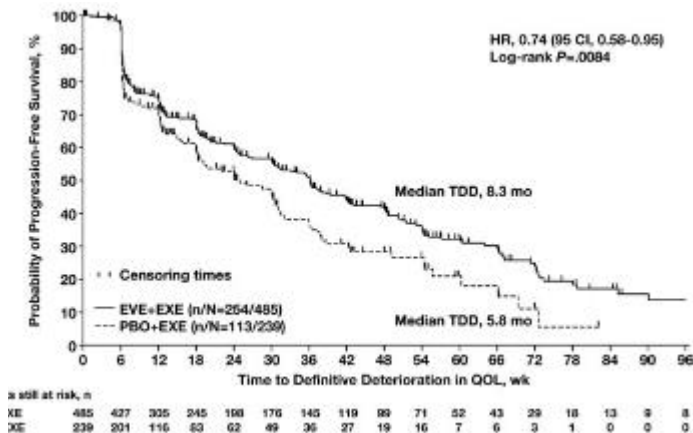
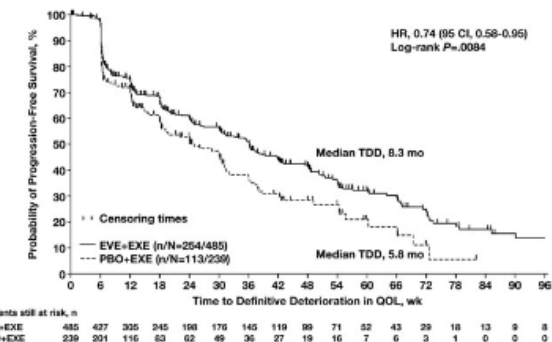


Figure 2. Time to definitive deterioration (TDD) for European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) global health status is shown, indicating a 5% change from baseline. HR indicates hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; EVE, everolimus; EXE, exemestane; PBO, placebo; QoL, quality of life.

Burriss et al, Cancer 2013, 119(10): 1908–15



This presentation is the intellectual property of GBG.