

Das metastasierte Mammakarzinom - Verständnis von Tumormutationen: MOMENTUM (GBG108) und Molekulares Tumorboard

Carsten Denkert

Institut für Pathologie

Philipps-Universität Marburg und Universitätsklinikum Marburg
(UKGM)

1.3.2024

Conflict of Interest

- **Advisory board, honoraria: Molecular Health, Roche, Daiichi Sankyo, Astra Zeneca, Lilly**
- **Licensing fees: VMscope digital pathology software**
- **Research funding: Myriad, Roche**

Molekulare Therapieoptionen beim Mammakarzinom

Standarddiagnostik

ER, PR, HER2

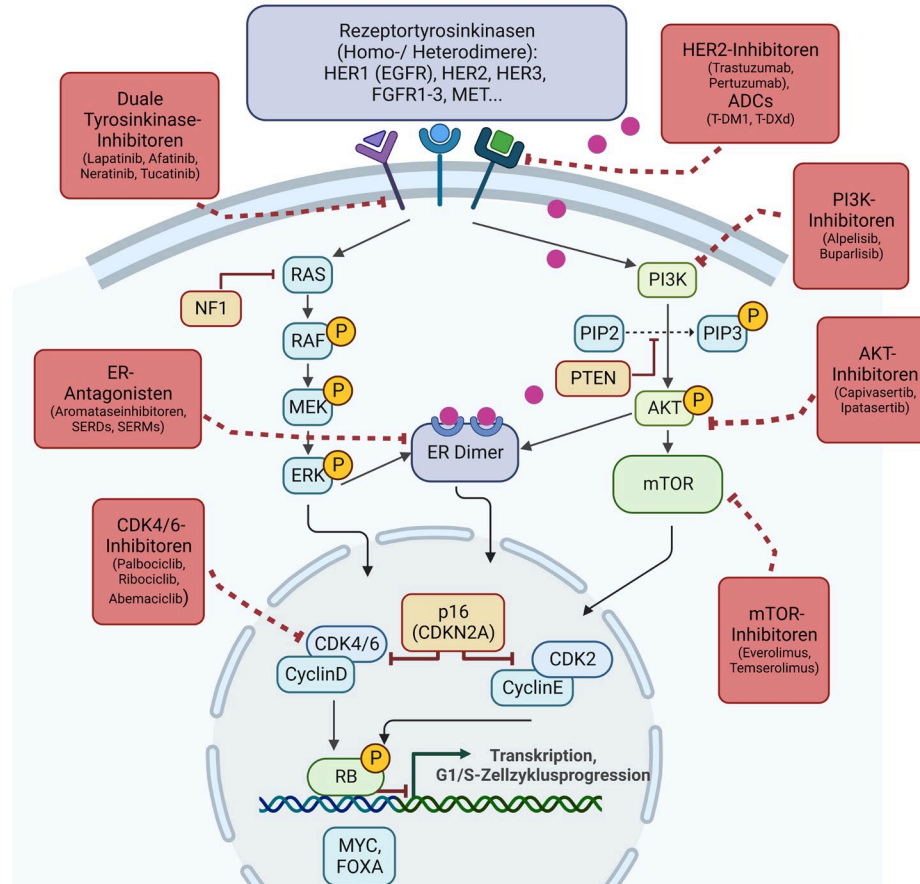
Ki67

Genexpressions-
tests

PD-L1

Her2, Her2low

MSI
NTRK



Molekulare Pathologie
NGS-Panel
Liquid Biopsy

PIK3CA-Mutationen

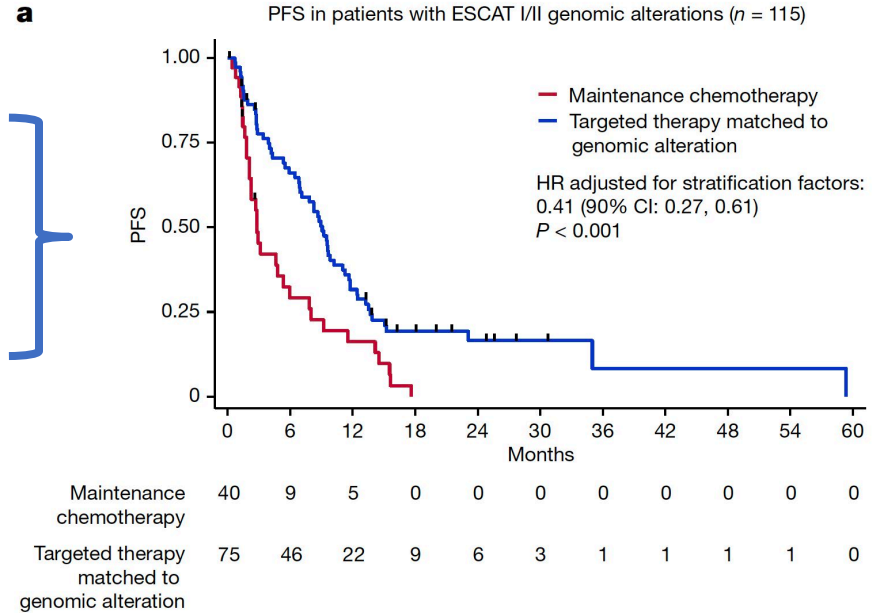
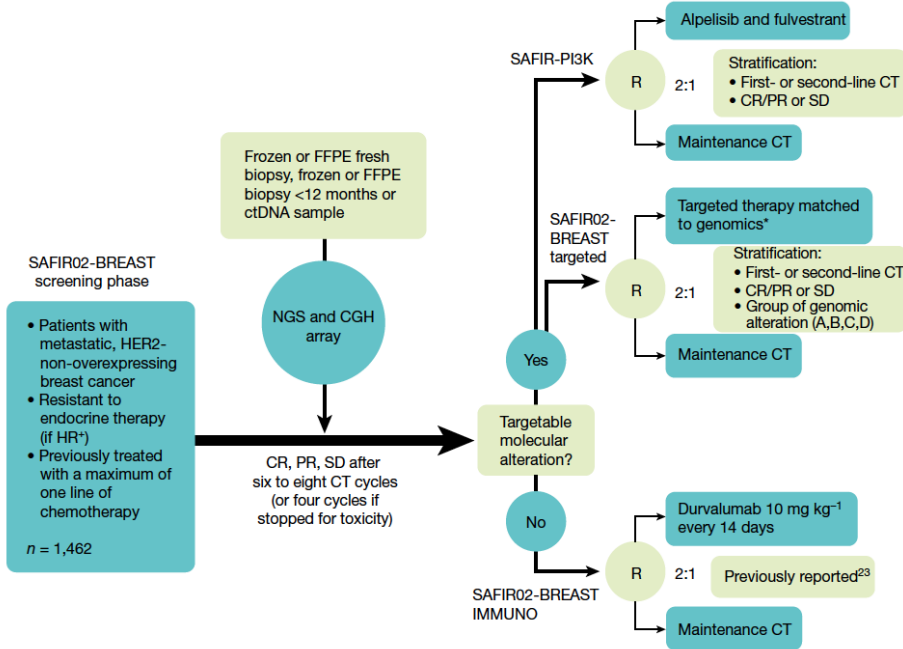
BRCA1,2-Mutationen

ESR1 Mutationen

erweiterte
Mutationsdiagnostik
(MTB)

Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

Safir02 André, Nature, 2022

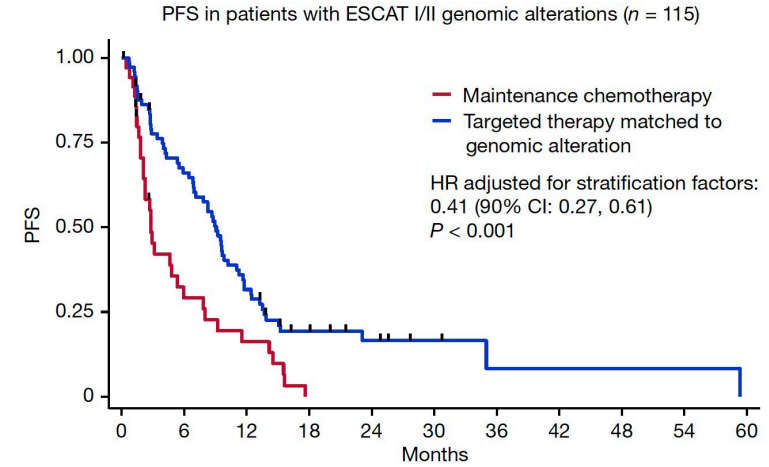
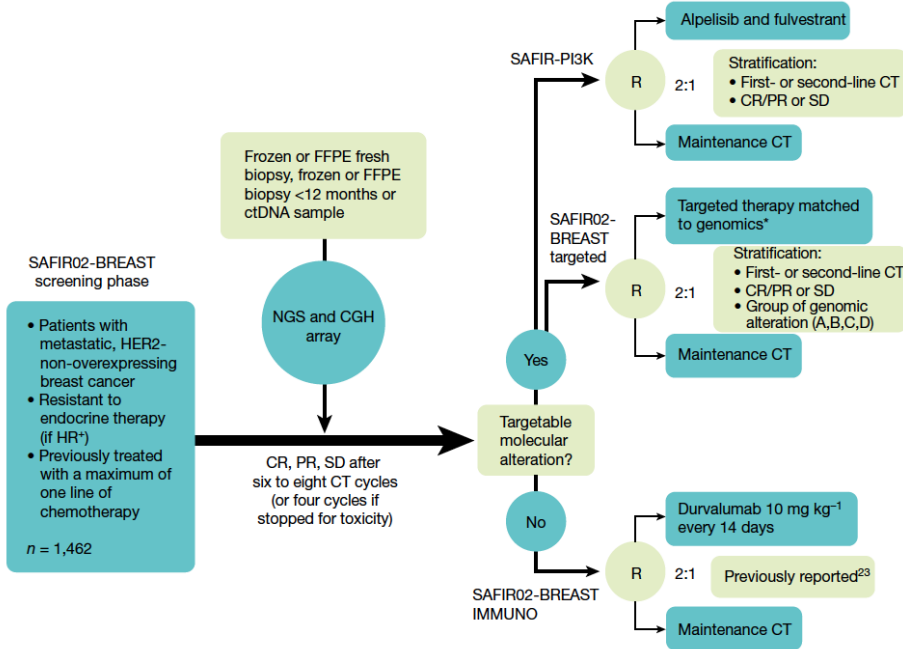


Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

Safir02 André, Nature, 2022

Drei wichtige Aussagen

1. besseres Überleben mit NGS-basierter Therapie
2. nur für Therapie mit hoher Evidenz (ESCAT I/II)
3. wichtigste Therapie in Safir02: Olaparib



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Maintenance chemotherapy	40	9	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Targeted therapy matched to genomic alteration	75	46	22	9	6	3	1	1	1	1	0

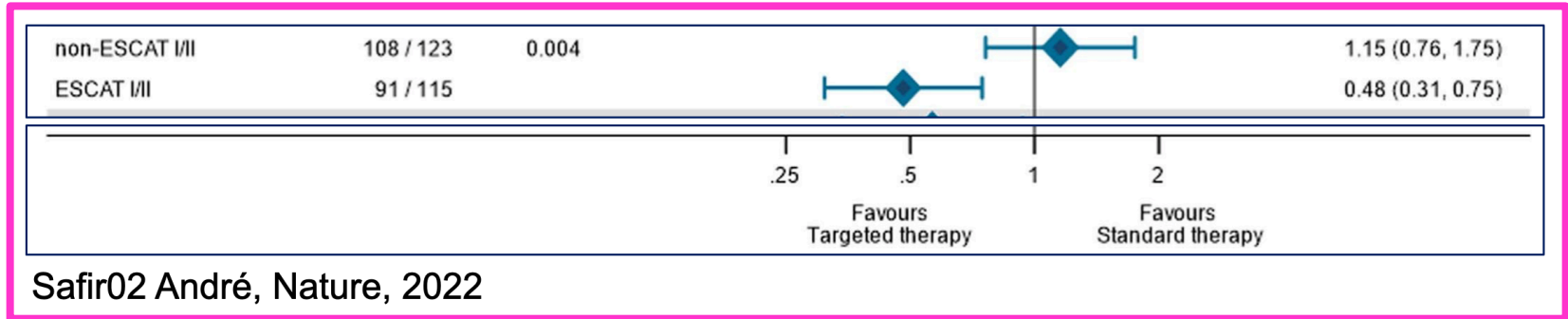
*olaparib, capivasertib, vistusertib, AZD8931, vandetanib, bicalutamide, AZD4547, selumetinib

Evidenzbewertung nach ESCAT

Tier I	Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials
I-A	prospective, randomised clinical trials in a specific tumour type
I-B	prospective, non-randomised clinical trials in a specific tumour type
I-C	clinical trials across tumour types / basket trials
Tier II	Alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown
II-A	retrospective studies in a specific tumour type
II-B	prospective clinical trial(s) in a specific tumour type
Tier III	Alteration-drug match is suspected to improve outcome
III-A	clinical benefit in a different tumour type; Limited/absence of evidence broadly across cancer types
III-B	similar predicted functional impact as a tier I abnormality in the same gene or pathway
Tier IV	Preclinical evidence of actionability
IV-A	evidence from preclinical in vitro or in vivo models
IV-B	actionability predicted in silico
Tier V	objective response, but without clinically meaningful benefit
Tier X	Lack of evidence for actionability

Evidenzbewertung nach ESCAT

Tier I	Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials
I-A	prospective, randomised clinical trials in a specific tumour type
I-B	prospective, non-randomised clinical trials in a specific tumour type
I-C	clinical trials across tumour types / basket trials
Tier II	Alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown
II-A	retrospective studies in a specific tumour type
II-B	prospective clinical trial(s) in a specific tumour type



- **Genetische Untersuchungen an Tumorproben von PADMA, AMICA und Desiree durch Next-Generation Sequencing**

Ziele:

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

Workflow der klinischen Studien



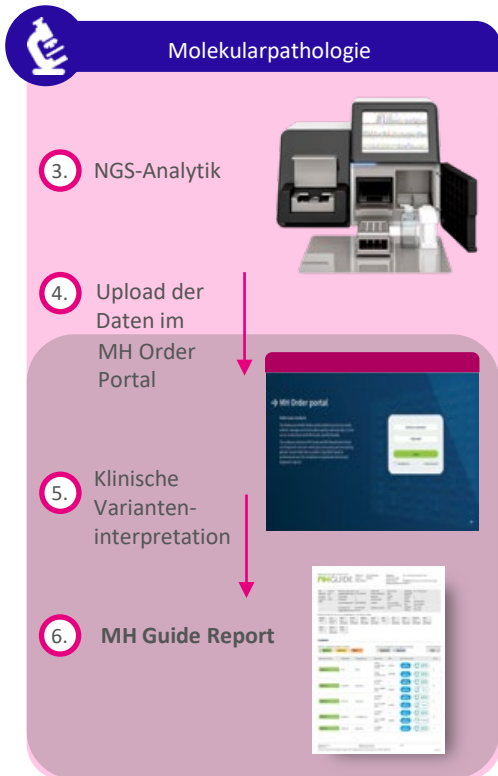
Auswahl FFPE Gewebe:

- die neueste Tumorprobe
- NGS geeignet

Archer VariantPlex Solid Tumor Panel, Custom Panel Marburg, 24 Gene – Illumina NGS (MiniSeq)

AKT1	FGFR1
APC	FGFR2
ARID1A	FGFR3
ATM	KRAS
BRAF	MAP2K1
BRCA1	NF1
BRCA2	NRAS
CDKN2A	PALB2
CDKN2B	PIK3CA
ERBB2	PTEN
ERBB3	STK11
ESR1	TP53

Integration von MH Guide



7. Molekularpathologischer Befund – MH Guide Report

GUIDE Patient ID: DRK002PH3CA | Diagnosis: Mammakarzinom
 Case ID: EU00330 | ICD-10 CM code: D05.914 (Breast Neoplasm)
 Date of birth: — | MSH ID/term: — | Additional MSH IDs: —

Sex: Female	Primary tumor site: —	Collected: —	Ordering physician: Prof. Mustermann
Ethnicity: EUR	Surgical pathology: —	Tumor cellularity: 80%	Facility: Musterklinikum
Country: DE	Tissue type: —	Barcode: —	Email: m.musterm@musterklinikum.de
ZIP code: 60590	Metastatic: yes	Sample type: FFPE	Phone: 333333
			Fax: 444444
			Product: MH Guide
			Input format: vCF

General dataset ID: 118638027134 | Labtest: VCF complete (paired)
 CVI dataset ID: 108440179725 | Software version: 5.0.2
 Organizational unit: EU-KIT DEIMH-PPREKLES

Mutational status of commonly mutated genes in the patient disease

ATM: not identified	BRCA1: not identified	BRCA2: not identified	CDK4: not identified	CDKN2A: not identified	CHEK2: not identified	EGRF: not identified	ERBB2: not identified	ESR1: not identified	PALB2: not identified	PIK3CA: 3 SNV
PTEN: not identified	TP53: not identified									

SUMMARY

Overview of potential treatment impacts: 3 Effective, 1 Ineffective, 2 Safety

Overview of prognostic and diagnostic findings: 0 Prognostic, 0 Diagnostic

Clinical trials found: 12 Trials

Potential impact	Treatment	Drug approval	Biomarker	VAF	Biomarker score	Trials
Effective	Abirateron	Approved	PIK3CA p.E545A (SNV)	66.67%	Tier I A	10
Effective	Everolimus	Approved*	PIK3CA p.E545A (SNV)	66.67%	n/s	2
Effective	Sintilimab	OR-label	PIK3CA p.E545A (SNV)	66.67%	n/s	0
Ineffective	Trastuzumab	Approved*	PIK3CA p.E545A (SNV)	66.67%	Tier II D	—
Safety	Tamoxifen	Approved*	CYP2D6 c.885+390-A (SNV)	96.33%	Tier I A	7
Safety	Gemcitabine	Approved	CDA p.Q27Q (SNV)	50.89%	Tier II D	4

* The drug is approved for the cancer type but either none of the currently approved biomarkers for this drug were identified, or an approved resistance biomarker for the drug was identified in this patient. Therefore, the drug label may not cover the analyzed patient. VAF = Variant allele frequency.
Biomarker scores: VAF score and CVI score. **Clinically approved:** approved biomarker by the FDA, EMA, or NCCN to predict a specific effect in the patient's disease. **Clinical:** not yet approved biomarker for the patient's disease. Observed in clinical studies as a potential biomarker to predict a specific effect of the drug. **Preclinical:** this biomarker has not yet been observed/tested in patients to predict a specific effect of the drug. It is supported by preclinical evidence or translational data.
 You can find more details on the biomarker scores (VAF and CVI score) in the glossary.

Order date: 05 Jul 2023 | Signed by: — | Phone: 2704
 Report version: 1 | 07 Jun 2023 15:38 (UTC+02:00)
 Molecular Health GmbH, Hufelandstraße 21, 69115 Heidelberg | www.molecularhealth.com | +49 6221 43853 120 | Page 1 of 10

8. GBG – MTB

Thomas Decker
 Carsten Denkert
 Sibylle Loibl
 Kerstin Rhiem
 Marcus Schmidt

Medicine & Research GBG Team

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
> BRCA2 p.L2838fs (Included by user)	BRCA2 p.1..3308 (FS)	 DEL Frameshift	Effective 1	   7 IA N/S	<ul style="list-style-type: none">• Rucaparib• Olaparib• PARP inhibitors• Talazoparib
> PIK3CA p.H1047R (Included by filters)	PIK3CA p.H1047R	 SNV Missense	Effective 1	   7 IA N/S	<ul style="list-style-type: none">• Sirolimus• Alpelisib+Fulvestrant• Everolimus



PADMA (GBG 93)

- 73 Fälle



AMICA (GBG 97)

- 20 Fälle

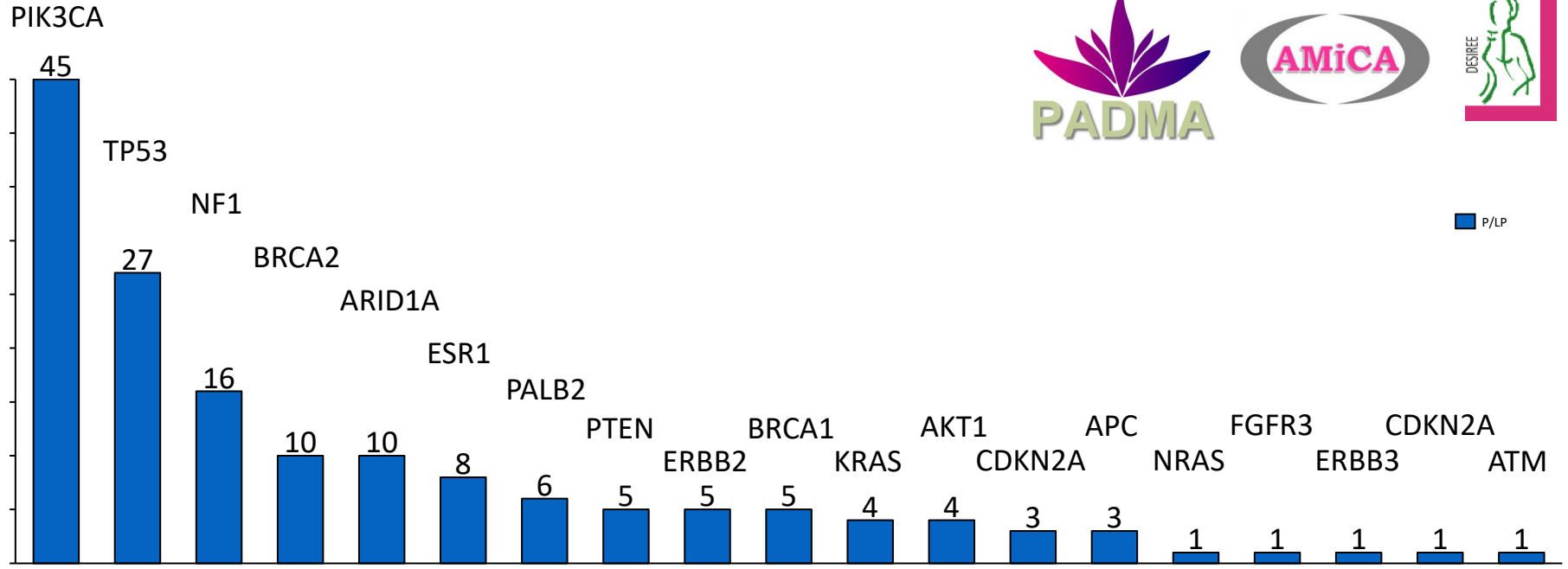


DESIREE (GBG 86)

- 49 Fälle

- Tumorproben von 142 Fällen
- Archer VariantPlex Solid Tumor Panel (29 Gene) analysiert
- Analysezeitraum: Juni 2021 bis Januar 2024
- Automatisierte Varianten-Vorklassifizierung: Software MH Guide

Identifizierte Gene mit pathogenen / wahrscheinlich pathogenen Varianten



■ P/LP

- Aktuell wurden Tumorproben von 142 Fällen mit einem angepassten Archer VariantPlex Solid Tumor Panel (29 Gene) analysiert
- Der Analysezeitraum ist von Juni 2021 bis Januar 2024
- In 120 Tumorproben konnten Varianten identifiziert werden
- In 91 Tumorproben konnte eine oder mehrere pathogene oder wahrscheinlich pathogene (P/LP) Varianten klassifiziert werden (91/142 = **64,1%**)
- 156 Varianten wurden als pathogen oder wahrscheinlich pathogen (P/LP) klassifiziert
- Die pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen (P/LP) Varianten sind auf 20 unterschiedliche Gene verteilt



PADMA (GBG 93)

- 73 Fälle
- 71 P/LP Varianten in 42 Proben
- 42/73 = in **57,5%** P/LP identifiziert



AMICA (GBG 97)

- 20 Fälle
- 24 P/LP Varianten in 14 Proben
- 14/20 = in **70%** P/LP identifiziert

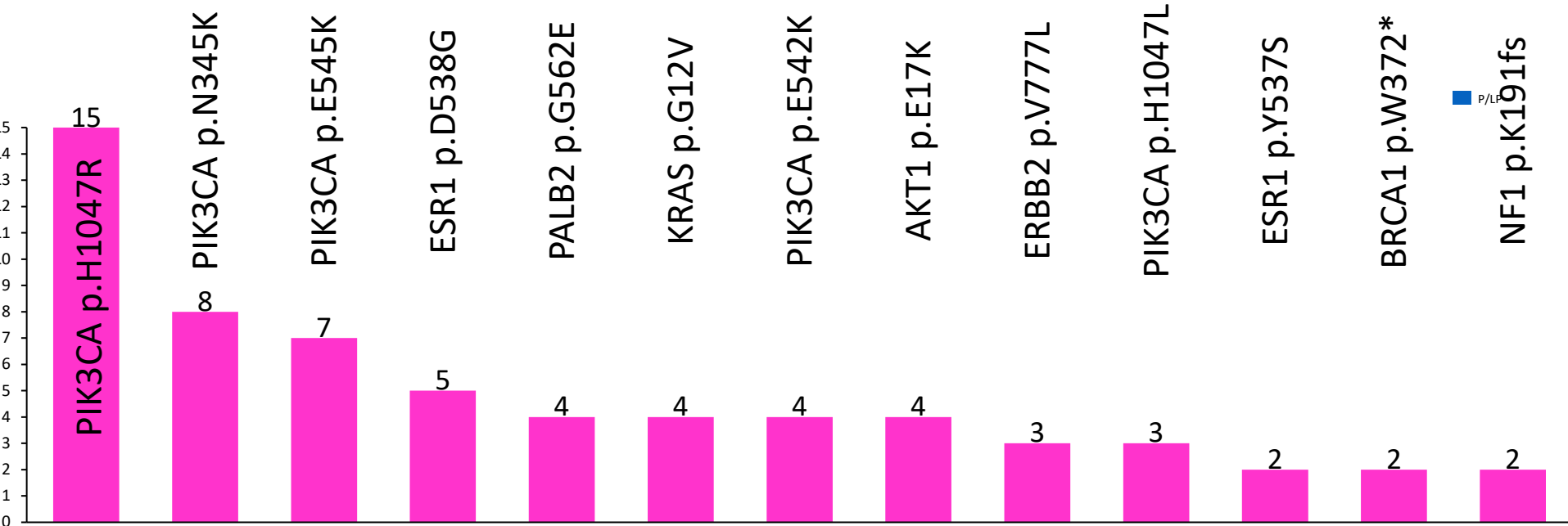


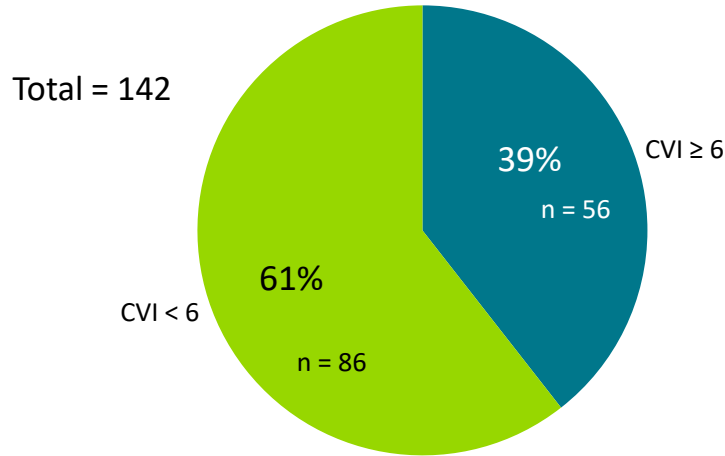
DESIREE (GBG 86)

- 49 Fälle
- 61 P/LP Varianten in 35 Proben
- 35/49 = in **71,4%** P/LP identifiziert

- Aktuell wurden Tumorproben von 142 Fällen mit einem angepassten Archer VariantPlex Solid Tumor Panel (29 Gene) analysiert
- Der Analysezeitraum ist von Juni 2021 bis Januar 2024
- In 120 Tumorproben konnten Varianten identifiziert werden
- In 91 Tumorproben konnte eine oder mehrere pathogene oder wahrscheinlich pathogene (P/LP) Varianten klassifiziert werden (91/142 = **64,1%**)
- 156 Varianten wurden als pathogen oder wahrscheinlich pathogen (P/LP) klassifiziert
- Die pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen (P/LP) Varianten sind auf 20 unterschiedliche Gene verteilt
- Die Automatisierte Varianten-Vorklassifizierung wurde mit Hilfe der Softwareanwendung MH Guide gemäß den ACMG/AMP Richtlinien von 2015 durchgeführt

Rekurrente Varianten in den 3 GBG Kohorten mit ≥ 2 Findings





Gesamt 39% (CVI≥6)

PADMA: 38%

AMiCA: 25%

DESIREE: 47%

(CVI≥7: 35%)

- **Zugelassene Behandlungsoptionen für 39% der Patientinnen (n = 142)**
- CVI = Molecular Health Clinical Variant Interpretation (CVIs) Score.
- CVI Score 7 = FDA und/oder EMA Zulassung in der Indikation
- CVI Score 6 = Mindestens in einer aussagekräftigen klinischen Studie mit einer großen Patientenzahl beobachtet und berichtet oder von der FDA und/oder EMA für eine andere Krebsentität zugelassen
- hier: nur zugelassene Therapieoptionen für solide Tumoren
- SAFIR02: 44% targetable alterations (all groups)

GBG 108 – MOMENTUM

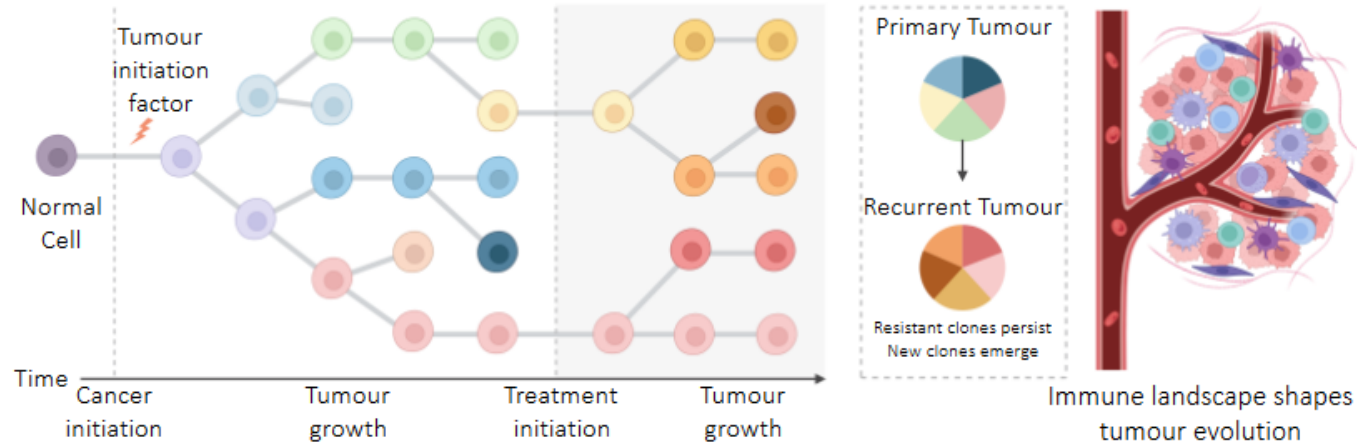
Molecular Mechanisms of Therapy resistant breast cancer

Prospektive, nicht-interventionelle Registerstudie mit integrierter Biomaterialsammlung



Resistenzen – Molekulare Heterogenität

- Die gleiche Erkrankung in derselben Person, kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Eigenschaften haben.
- Heterogenität als Folge von Selektionsdruck

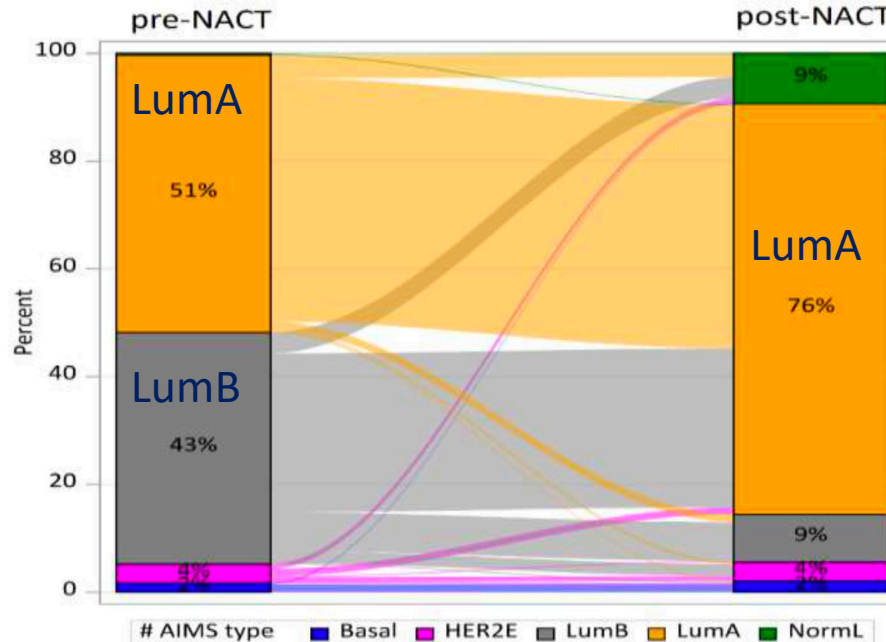


Breast TRACERx

ClinicalTrials.gov ID NCT03077776
ClinicalTrials.gov ID NCT03017573

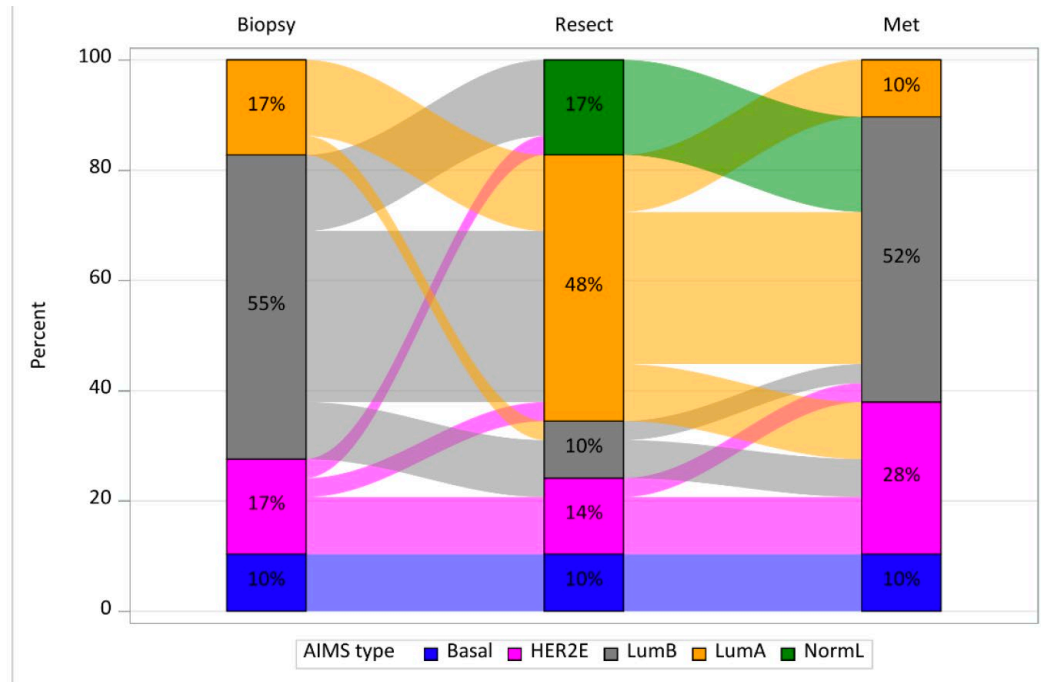
■ Vergleich Stanzbiopsie vs. Residualtumor

AIMS class switch



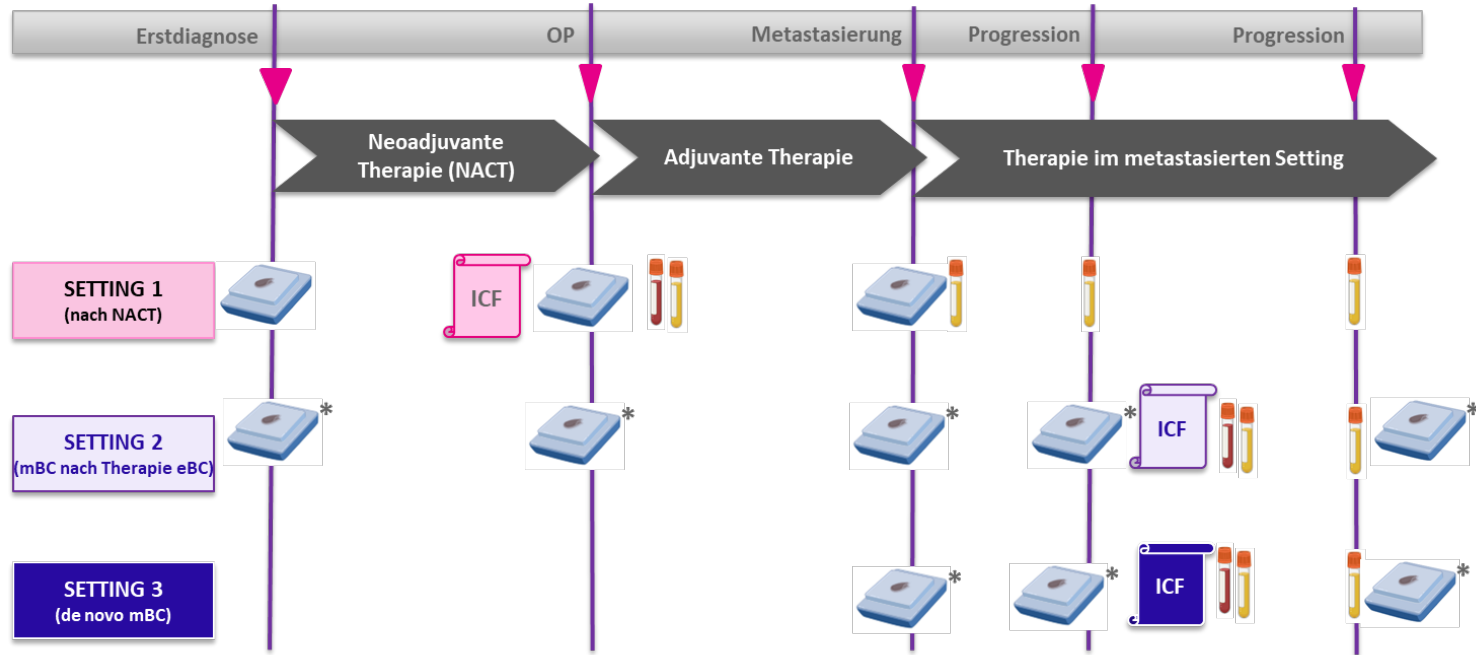
n=540

■ Vergleich Stanzbiopsie vs. Residualtumor vs. Metastase



n=29

Studienablauf MOMENTUM



Mindestens zwei longitudinale Tumorgewebeproben erforderlich

*Falls zutreffend

- Untersuchung der Tumorheterogenität durch Analyse von longitudinalen Tumorproben
- Molekulare Mechanismen der Therapieresistenz verstehen
- Untersuchung von Veränderungen des Brustkrebssubtyps und molekularer Marker nach systemischer Therapie
- Identifizierung neuer prognostischer Biomarker (DFS, PFS und OS)
- Identifizierung neuer prädiktiver Biomarker
- Identifizierung neuer Biomarker zur Vorhersage der Therapieresistenz
- Identifizierung neuer Targets für zielgerichtete Therapien

Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Männer und Frauen**
- **Krankheitsstadium:**
 - eBC + Residualtumor nach NACT oder Fernrezidiv unter/nach (neo)adjuvanter Therapie
 - oder
 - primär mBC und Progress nach mindestens einer Therapielinie
- **Mindestens zwei longitudinale Tumorgewebeproben erforderlich**
 - eBC: vor und nach NACT
 - mBC: vor und nach Progress
- **Retrospektiver Einschluss verstorbener Patienten möglich**
- **Alle Subtypen möglich**

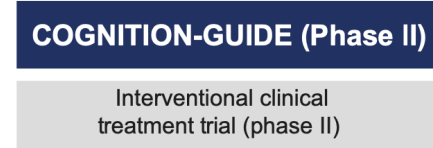
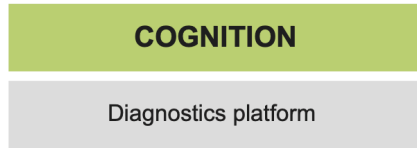
Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Keine histologische Sicherung der Brustkrebsdiagnose
- Keine Systemtherapie für die Brustkrebserkrankung durchgeführt
- Entnahme von Gewebeproben nicht möglich
- Physische/psychische Beeinträchtigungen oder Komorbiditäten, die eine adäquate Studienteilnahme nicht zulassen

Alle Gewebeproben aus Routineentnahmen!

- **FFPE-Gewebeproben**
 - Primärtumor (retrospektiv)
 - Residualtumor (bei Einschluss bzw. retrospektiv bei metastasierten Patienten)
 - Metastase (im Follow-up bzw. bei Einschluss von metastasierten Patienten)
- **Frischgewebeproben („fresh frozen“)**
 - vom Residualtumor (Zentren mit entsprechender Infrastruktur)
- **Vollblutprobe**
 - bei Einschluss
- **Plasmaproben für ctDNA-Analyse**
 - bei Einschluss und im FU bei jedem Therapiewechsel wegen Progress

MOMENTUM und COGNITION Guide

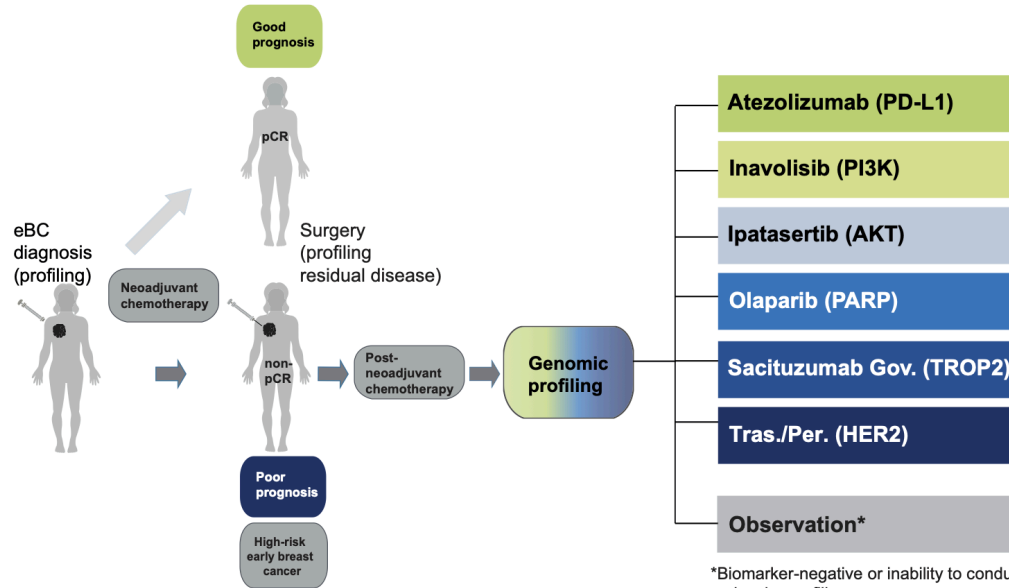


ORIGINAL RESEARCH

COGNITION: a prospective precision oncology trial for patients with early breast cancer at high risk following neoadjuvant chemotherapy

C. Pixberg^{1,2}, M. Zapatka^{1,3,4,5}, M. Hlavenjak^{1,3,4,5}, S. Benedetto⁶, J. P. Suppelsa^{1,2}, J. Heil⁷, K. Smetanay^{1,2,3}, L. Michel^{1,2}, C. Fremd^{1,2,3}, V. Körber⁸, M. Rübam⁹, L. Buschhorn¹⁰, S. Heublein^{1,11}, B. Schälgen¹², M. Golatta³, C. Gomez¹³, A. von Au¹⁴, M. Wallwiener¹⁵, S. Wolf¹⁶, N. Dikow¹⁷, C. Schaaf¹⁸, E. Gutjahr¹⁹, M. Allgauer²⁰, A. Stenzinger²¹, K. Pflütze²², R. Kirsten²³, D. Hübchmann^{1,2,3}, H.-P. Sinn²⁴, D. Jäger²⁵, A. Trumpp^{1,2,3}, R. Schienk^{1,2,3,4}, T. Höfer²⁶, V. Thewes^{1,2,3,4}, A. Schneeweiss^{1,2,3,4} & P. Lichten^{1,2,3,4,5}

NCT / DKFZ Heidelberg
Andreas Schneeweiss
Verena Thewes
Peter Lichter



*Biomarker-negative or inability to conduct molecular profiling

Aktueller Stand

Beratung nach § 15 der Berufsordnung

Zustimmende Bewertung der Ethikkommission der
LÄK Hessen liegt vor

Zentren: 50 Zentren in Deutschland geplant

Patientenziel: In den ersten 5 Jahren ca. 500
eingeschlossene Patienten

Follow-Up: 5 Jahre



Studienleitung:

Prof. Sibylle Loibl

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

Projektmanagement:

Jan Steffen #70113450

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: momentum@gbg.de

TRAFO:

Dr. Bärbel Felder

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: baerbel.felder@gbg.de

Konzeptentwicklung

INTEGRATE **TN**
BREAST CANCER



Deutsche Krebshilfe
HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



NATIONALE
DEKADE
GEGEN KREBS

Herzlichen Dank an alle Patientinnen, Pathologen und klinische Zentren, die Gewebeproben für die GBG-Biobank zur Verfügung stellen!

GBG

Sibylle Loibl

Karsten Weber

Valentina Nekljudova,

Bärbel Felder

Stefanie Lettkemann

Subboard Trafo of GBG

Subboard Neoadjuvant of GBG



Deutsche Krebshilfe
HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

INTEGRATE TN
BREAST CANCER

#70113450



Pathology Team – Philipps Universität Marburg

Biostatistics and translational research team

Samira Aßmann

Akira Hattesoht

Paul Jank

Thomas Karn

Marion Kalden

Mareike Meier

Sivaramakrishna

Rachakonda

Julia Rey

Julia Teply-Szymanski

Karsten Weber



Microbiota against cancer
International research program

European Commission
H2020



**NATIONALE
DEKADE
GEGEN KREBS**



Central Repository for Digital
Pathology



#ERAPerMed