



Optimierung der Behandlung mit CDK 4/6-Inhibitoren beim metastasierten, HR-positiven Mammakarzinom

Prof. Dr. M. Thill

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie

Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS); Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum (DKG)

Zertifizierte Gynäkologische Dysplasieeinheit (DKG); Kooperatives Sarkomzentrum (DKG)

Zertifiziertes Endometriosezentrum (SEF/EEL)

Conflict of Interest

	Firma
(1) Advisory Board (persönlich)	Amgen, AstraZeneca, Biom´Up, Clearcut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Sciences, Grünenthal, GSK, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Pierre-Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sirius Pintuition, Sysmex
(2) Vortragshonorare (persönlich)	Amgen, art tempi, AstraZeneca, Clovis, Celgene, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gedeon Richter, Gilead Sciences, GSK, Hexal, I-Med-Institute, Laborarztpraxis Walther, Lilly, MCI, Medscape, Medtronic, MSD, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, Stemline, StreamedUp!, Sysmex, Viatrix, Vifor, ZP Therapeutics
(3) Manuskriptunterstützung (persönlich)	Amgen, Clearcut, Clovis, pfm medical, Organon, Roche, Servier
(4) Trial funding (institutionell)	Endomag, Exact Sciences
(5) Industrie-Studienhonorare (institutionell)	AstraZeneca, Biom´Up, Cairn Surgical, Celgene, Clearcut, Neodynamics, Novartis, pfm medical, RTI Surgical

**CDK4/6i ist der Goldstandard in
der 1st L und 2nd L beim
HR+/HER2- mBC**

CDK4/6i-Wirksamkeitsdaten bei mBC: PFS und OS

	Last Patient in	PFS HR (95% CI)	Medianes PFS CDK4/6 Placebo ^a	OS HR (95% CI)	Medianes OS CDK-Arm Placebo ^a
MONALEESA-2 (N = 668) ¹ Ribociclib + letrozole	Mar 2015	0.56 (0.43 – 0.72)	25.3 16.0	0.76 (0.63-0.93)	63.9 51.4
MONARCH 3 (N = 493) ² Abemaciclib + NSA1	Nov 2015	0.54 (0.41-0.72)	28.2 14.8	0,804 (0.637-1.015)	66.8 53.7
PALOMA-2 (N = 666) ³ Palbociclib + letrozole	Jul 2014	0.58 (0.46-0.72)	24.8 14.5	0.956 (0.777-1.177)	53.9 51.2
MONALEESA-7 (N = 672) ^{4,5} Ribociclib + ET	Aug 2016	0.55 (0.44-0.69)	23.8 13.0	0.71 (0.54-0.95)	58.7 48.0
MONALEESA-3 (N = 726) ^{6,7} Ribociclib + fulvestrant	June 2016	0.593 (0.480-0.732)	20.5 12.8	0.72 (0.57-0.92)	53.7 41.5
MONARCH 2 (N = 669) ^{8,9} Abemaciclib + fulvestrant	Dec 2015	0.553 (0.449-0.681)	16.9 9.3	0.757 (0.606-0.945)	46.7 37.3
PALOMA-3 (N = 521) ^{10,11} Palbociclib + fulvestrant	Aug 2014	0.46 (0.36-0.59)	9.5 4.6	0.81 (0.64-1.03)	34.8 28.0

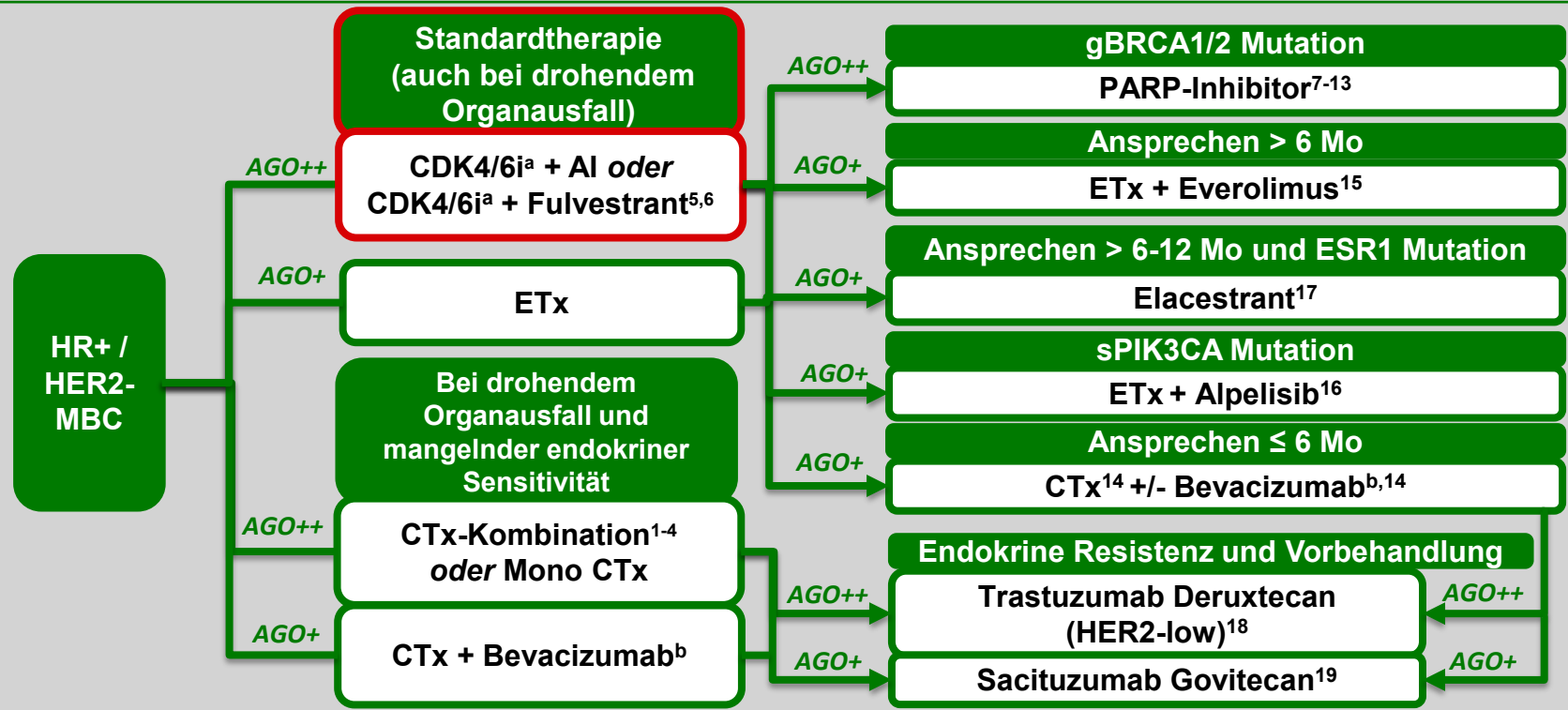
^a Based on the respective publication with the longest FU

Die dargestellten Studien wurden nicht direkt in H2H-Studien miteinander verglichen. Die Einschlusskriterien und Endpunkte der dargestellten Studien können daher voneinander abweichen.

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



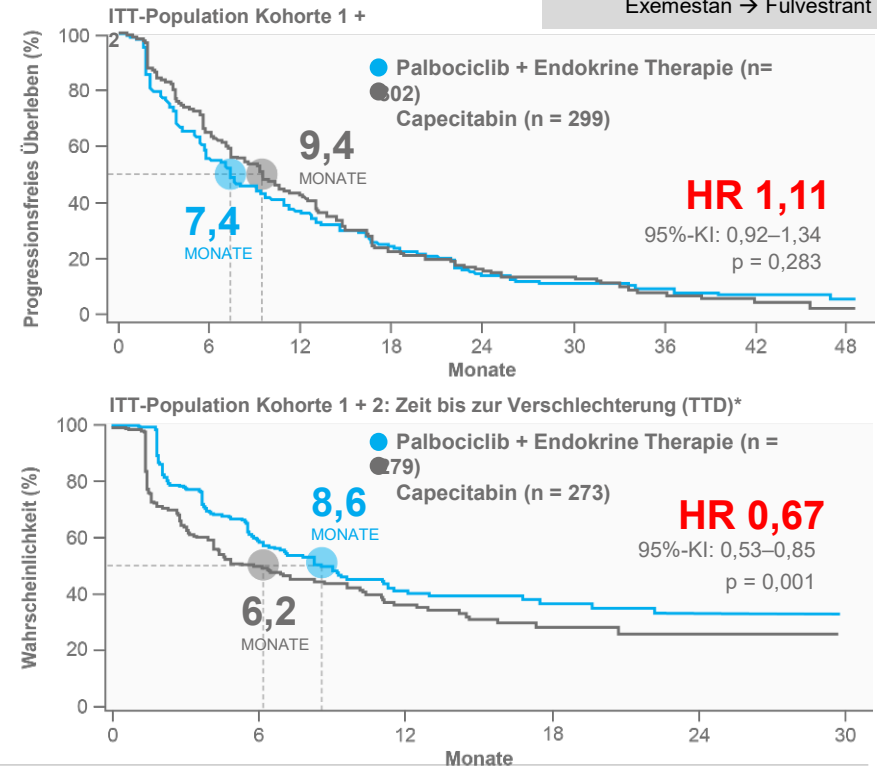
AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2, BRCA1/2-Status in der Keimbahn; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA, somatischer PIK3CA Status; ^a in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^b Bevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin

**Kann ein CDK4/6i auch gegen
eine Chemotherapie bestehen?**

PEARL (Phase III) Palbociclib vs. CTx

: Studienstart: 13.03.2014
Protokoll-Amendment: Mai 2016
Exemestan → Fulvestrant

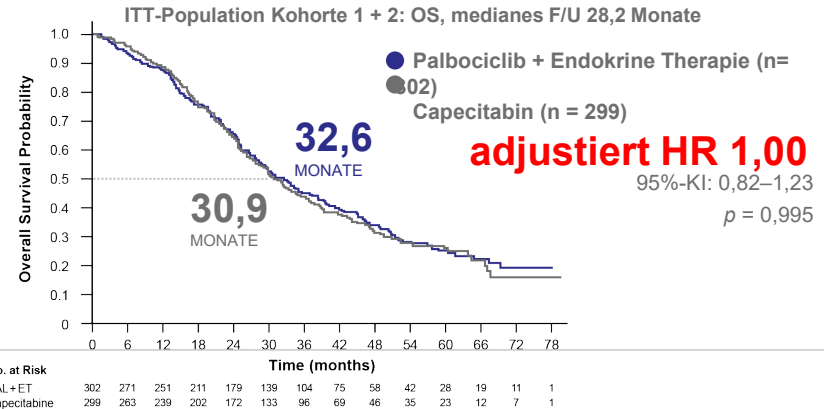
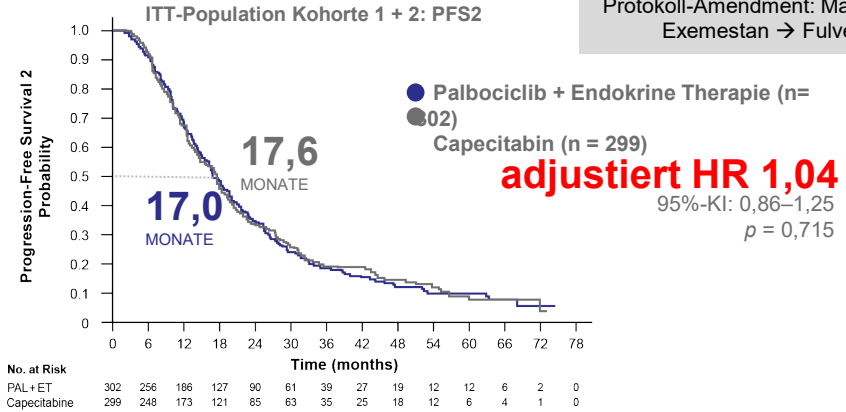
- **Postmenopausal, ER+/HER2- (n = 601)**
 - Rezidiert/progredient unter oder kurz nach vorangegangener ET = AI-resistent
 - ≥3. Linien mBC: 32 %
 - **Kohorte 1: EXE/Palbociclib vs. Capecitabin**
Kohorte 2: FUL/Palbociclib vs. Capecitabin
 - Nach ESR1 Status: *ESR1m* 29 %
 - **Progressionsfreies Überleben:**
 - **7,4 vs. 9,4 Monate (HR 1,11 [0,92–1,34])**
- **Unerwünschte Ereignisse Grad III/IV :**
 - Neutropenie (57,4 % / 55,7 % vs. 5,5 %)
 - PPE (0 % / 0 % vs. 23,5 %)
- **Patientenbezogene Endpunkte (QoL*):**
 - **TTD* 8,6 vs. 6,2 Monate (HR 0,67 [0,53–0,85])**



PEARL (Phase III) Palbociclib vs. CTx - Gesamtüberleben

: Studienstart: 13.03.2014
Protokoll-Amendment: Mai 2016
Exemestan → Fulvestrant

- Postmenopausal, ER+/HER2- (n = 601)
 - Rezidiert/progredient unter oder kurz nach vorangegangener ET = AI-resistent
 - ≥2 ET-Linien mBC: 17 %; CT-Linie mBC: 29 %
 - 1st Line: 23%
 - 2nd Line: 44%
 - ≥3rd Line: 32 %
 - Kohorte 1: EXE/Palbociclib vs. Capecitabin
Kohorte 2: FUL/Palbociclib vs. Capecitabin
 - Nach ESR1 Status: *ESR1m* 29 %
 - PFS2 (ITT)¹:
 - 17,0 vs. 17,6 Monate (HR 1,04 [0,86–1,25])
 - OS (ITT)¹:
 - 32,6 vs. 30,9 Monate (HR 1,00 [0,82–1,23])

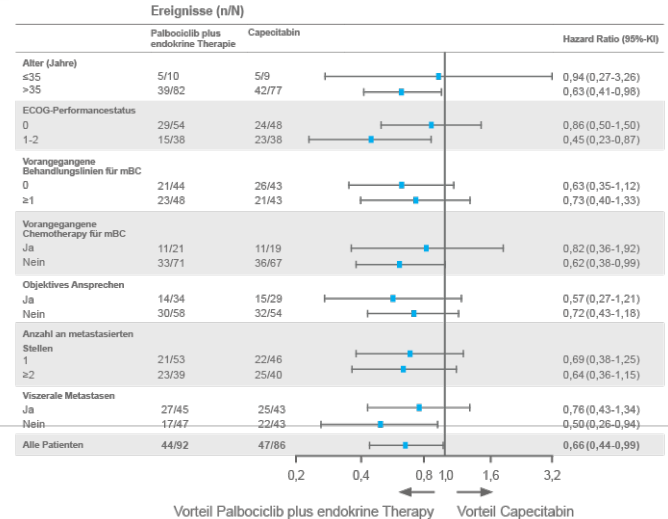
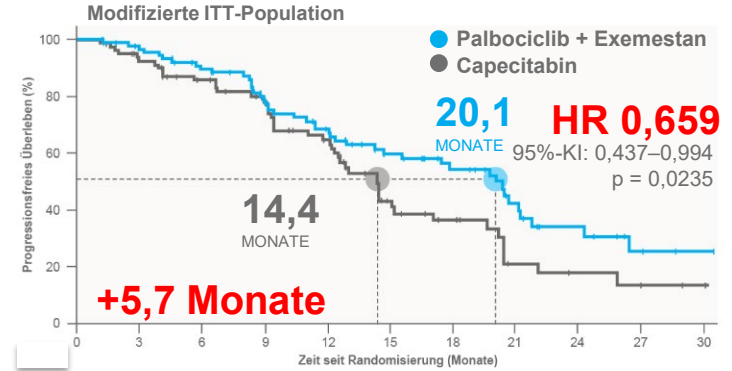


Klinische Parameter (Auszug)

	PALOMA-3 ¹	PEARL ^{2,*}	Young-PEARL ³
Erstlinie	22%	23%	51%
Zweitlinie	43%	45%	34%
≥ Drittlinie	35%	32%	15%
Vorher Chemo für MBC (Alle)	34%	29%	22%
*ohne Erhaltungstherapie nach Chemo			

Young PEARL Phase II – Palbociclib vs. CTx

- Prämenopausal, ER+/HER2– (n = 184)
 - Neo-/adjuvante CTx: 70 %
 - Anthrazyklin/Taxan-basiert: 43%
 - Vorab CTx mBC: 23 %
 - ≥2. Linie mBC: 49 %
 - GnRH/Exemestan/Palbociclib vs. Capecitabin
- Überleben:
 - PFS 20,1 vs. 14,4 Monate
 - HR 0,659 (0,437–0,994)
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Grad III/IV Neutropenie (75 % vs. 16 %)
 - Therapieinduzierte SAEs (2 % vs. 17 %)

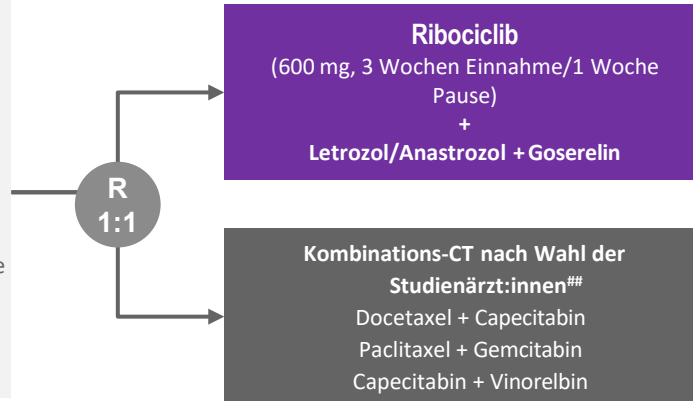


RIGHT Choice – Phase 2, 1st L, Ribociclib + ET vs. Kombinationschemotherapie, prämenopausales HR+/HER2- mBC - Studiendesign

- Prä-/perimenopausale Frauen
- HR+/ HER2- ABC (>10% ER+)
- Keine vorherige systemische Therapie für ABC
- Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1
- Aggressive Erkrankung*
 - Symptomatische viszerale Metastasen
 - Schnelle Progression der Erkrankung oder drohende viszerale Gefährdung
 - Deutlich symptomatische nicht-viszerale Krankheit
- ECOG PS ≤2**
- Gesamtbilirubin ≤1,5 ULN
- N = 222***

Stratifizierungsfaktoren:

- Vorhandene oder nicht vorhandene Lebermetastasen
- DFI# < oder ≥2 Jahre



Bildgebende Tumoruntersuchung

Q6W für die ersten 12 Wochen, Q8W für die nächsten 32 Wochen, dann Q12W####

Primärer Endpunkt:

- PFS (lokal bewertet nach RECIST 1.1)

Sekundäre Endpunkte:

- TTF
- 3-Monats-TFR
- ORR
- CBR
- TTR
- OS
- Sicherheit
- QOL

Explorative Endpunkte:

- Biomarker-Analysen
- Nutzung von Gesundheitsressourcen

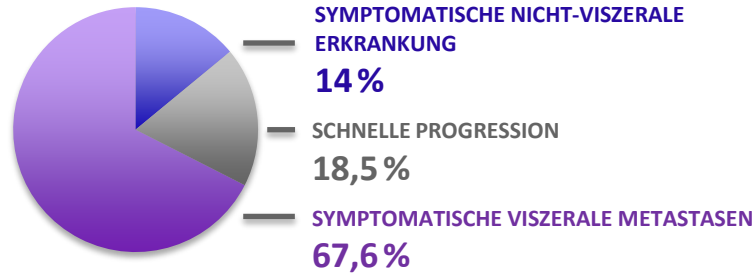
*Wenn eine Kombinations-CT nach ärztlichem Ermessen klinisch indiziert ist. **Bei Patientinnen mit ECOG 2 sollte der schlechte Performance-Status auf den Brustkrebs zurückzuführen sein. ***Die Patientinnen wurden von Februar 2019 bis November 2021 eingeschlossen. #Das krankheitsfreie Intervall ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Datum der vollständigen Tumorresektion des primären Mammakarzinoms und dem Datum des dokumentierten Rezidivs. ####Wenn eines der Kombinations-CT-Medikamente aufgrund von Toxizität abgesetzt werden musste, durfte die Patientin das andere, besser verträgliche CT-Medikament (Monotherapie) weiter einnehmen. ####Bis zu Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einwilligung, fehlendem Follow-Up oder Entscheidung der Patientin/der Betreuer:innen und bei Ende der Behandlung.

ABC: fortgeschrittenes Mammakarzinom; ULN: obere Grenze des Normbereichs; TFR: treatment failure rate; TTF: time to treatment failure; TTR: time to response

RIGHT Choice – Patientenpopulation

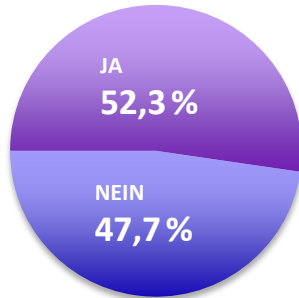
Vorherrschende Klinik^a

Alle Patientinnen N = 222



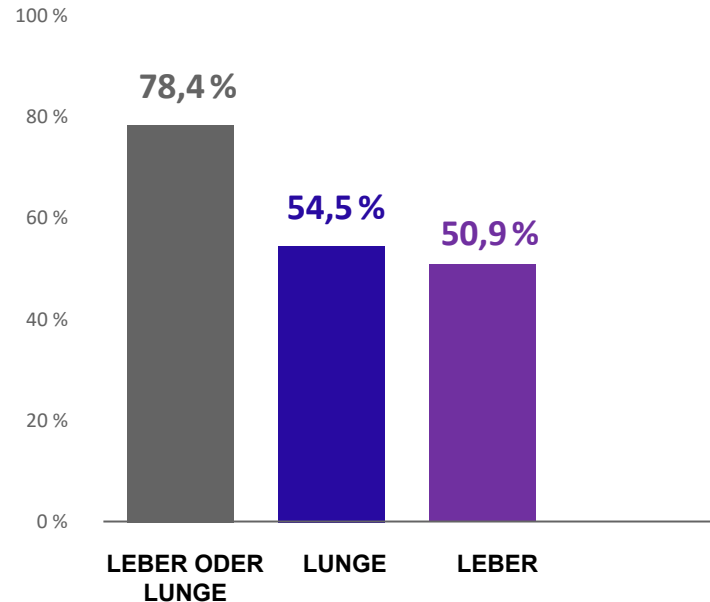
Viszerale Krise

Alle Patientinnen N = 222

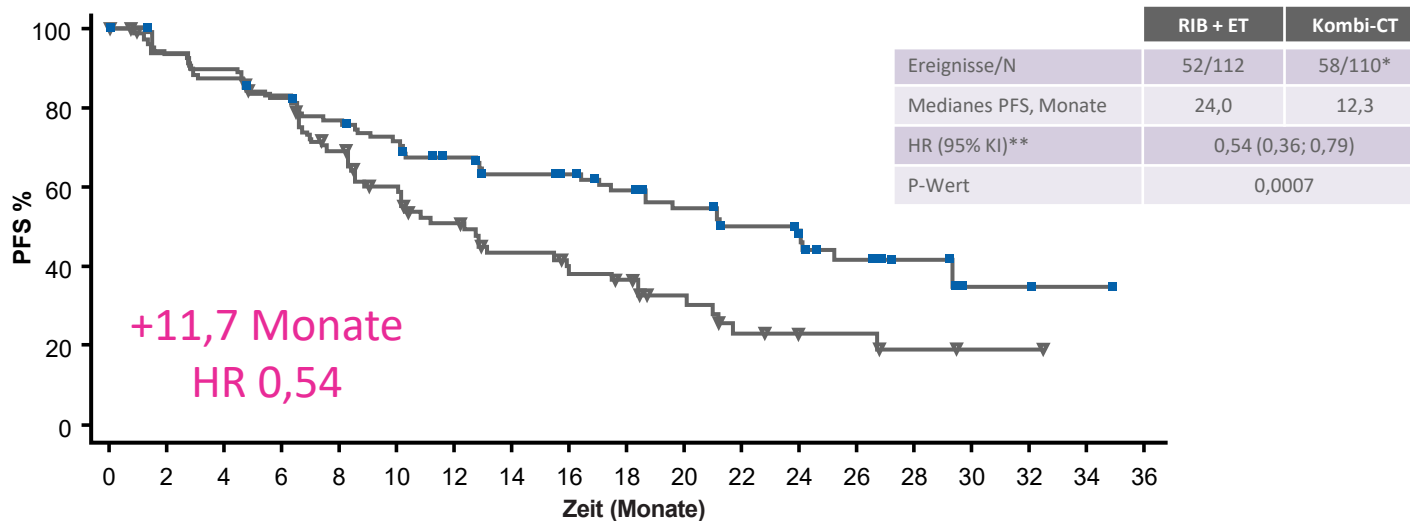


Metastasen

Alle Patientinnen N = 222



RIGHT Choice – Phase 2, 1st L, Ribociclib + ET vs. Kombinationschemotherapie, prämenopausales HR+/HER2- mBC - PFS

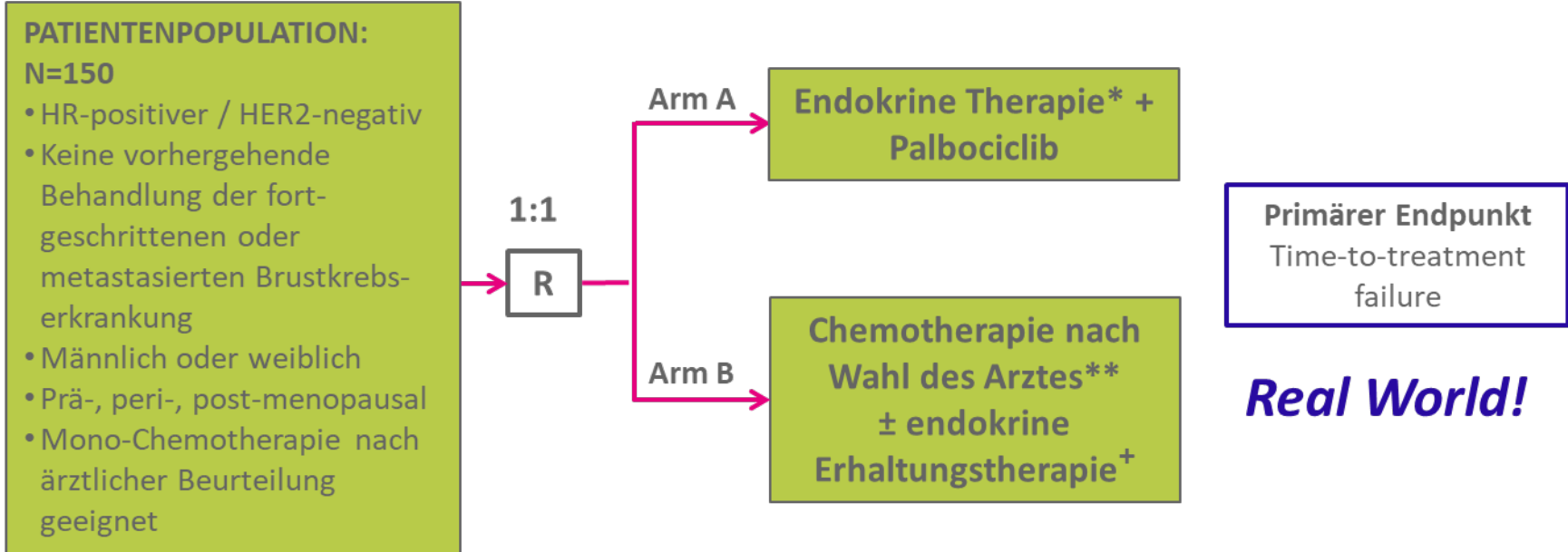


Anzahl Patientinnen

RIB + ET	112	103	99	88	78	70	63	56	50	45	36	30	24	18	7	2	2	1	0
Kombinations-CT	110	90	84	75	56	46	37	26	22	20	14	9	6	6	3	1	1	0	0

RIB + ET in der Erstlinie erreichte einen statistisch signifikanten PFS-Vorteil von ca. einem Jahr gegenüber der Kombinations-CT bei aggressivem HR+/HER2- ABC

Studiendesign PADMA



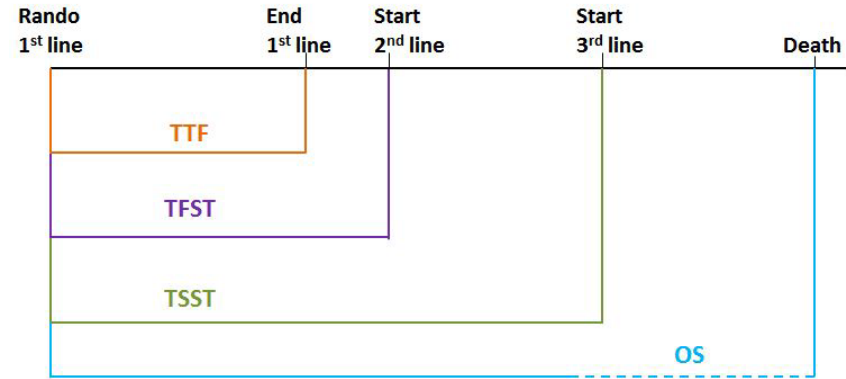
Strata:

- Hormonresistent vs sensitiv
- symptomatisch vs asymptomatisch

- * Exemestan, Letrozol oder Fulvestrant ± LHRH-Agonist.
- ** Epirubicin iv, Paclitaxel iv, Vinorelbin iv oder Capecitabin po
- + Letrozole, Exemestan, Fulvestrant oder Tamoxifen ± LHRH-Agonist

Sekundäre Endpunkte (Auswahl) PADMA

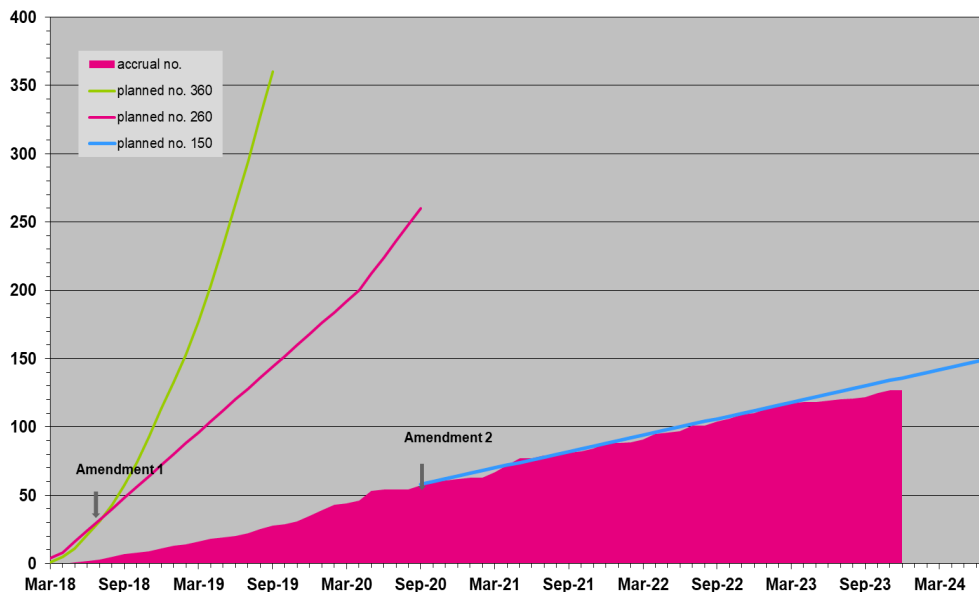
- Weitere wichtige Endpunkte für Wirksamkeit
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Daily Monitoring Treatment Impact



Legend

- TTF - time to treatment failure
- TFST - time to first subsequent treatment
- TSST - time to second subsequent treatment
- OS - Overall survival

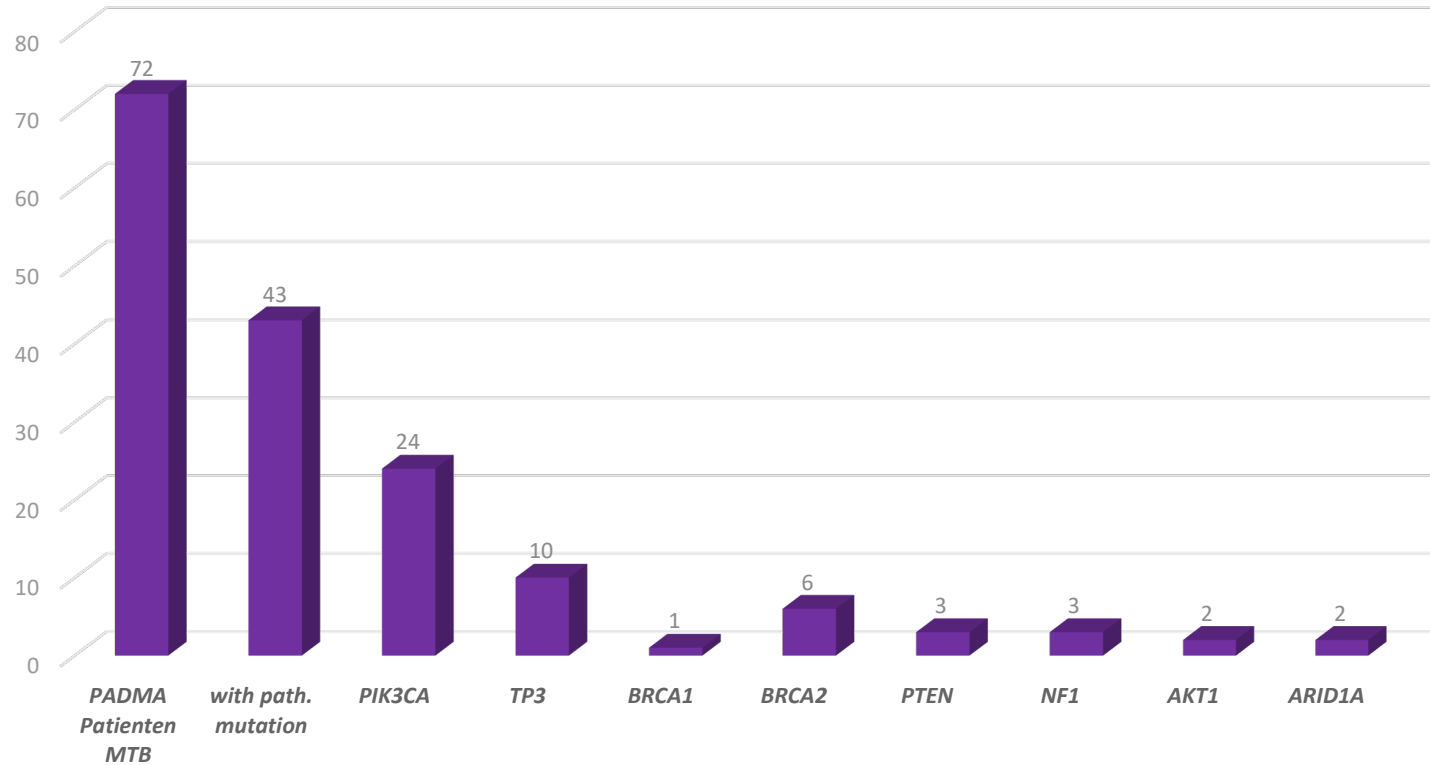
Rekrutierung PADMA (Stand 18.02.2023) N = 130



Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten
Universitätsfrauenklinik Mainz	Prof. Marcus SCHMIDT	48
Universitätsfrauenklinik Freiburg	Dr. Beate RAUTENBERG	15
Helios-Klinikum Wuppertal	Prof. Vesna BJELIC-RADISIC	12
Klinikum Frankfurt/Höchst	Prof. Joachim ROM	7
Klinikum Worms	Dr. Matthias KÖGEL	6
Gemeinschaftspraxis Bad Neuenahr	Dr. Axel NACKE	4
Markus KH Frankfurt/M.	Prof. Marc THILL	4
Onkologie Ravensburg	Prof. Thomas DECKER	4
Onkologische Praxis Bielefeld	Dr. Marianne JUST	3
Klinikum Pforzheim	Dr. Renu BUSS-STEIDLE	3
MVZ Eggenfelden	Dr. Jürgen TERHAAG	3
Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar	Dr. Julia RADOSA	2
Universitätsfrauenklinik Kiel	PD Marion van MACKELENBERG	2
Praxis Rosenheim	Prof. Rudolf PIHUSCH	2
Universitätsfrauenklinik Ulm	Prof. Jens HUOBER	2
Marienhospital Witten	Dr. John HACKMANN	2

Vielen Dank!

Molekulares Screening PADMA

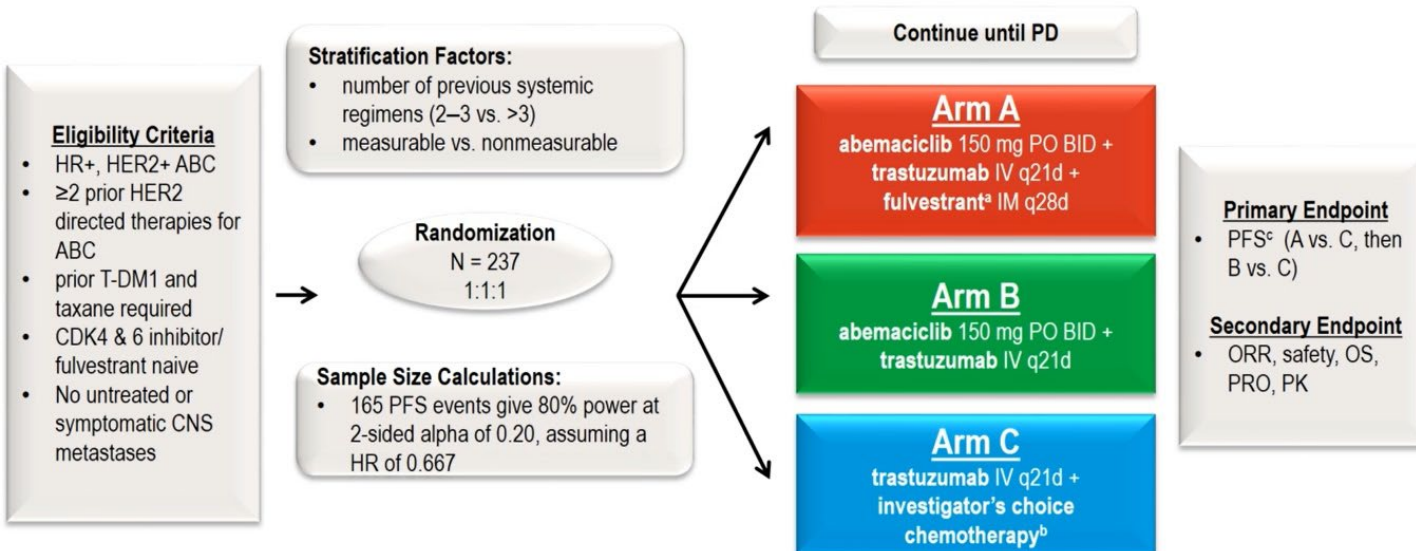


First patient in	APR 2018
Last patient in	DEZ 2024
Finale Analyse	QIII/2024

**Bitte denken Sie an eine zeitnahe Dokumentation
der ausstehenden Bögen und beantworten Sie
zeitnah die Queries!**

**Einsatz eines CDK4/6i auch
beim HR+/HER2+ mBC nach CTx
+ HER2-THx?**

monarchHER STUDY DESIGN

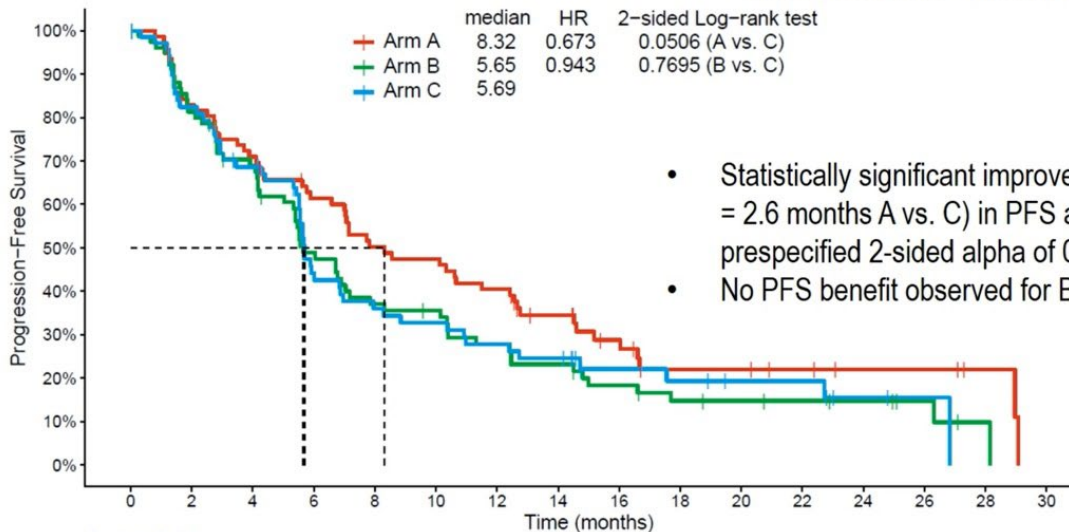


PRIMARY ENDPOINT: PFS

Arm A= abemaciclib + trastuzumab + fulvestrant

Arm B= abemaciclib + trastuzumab

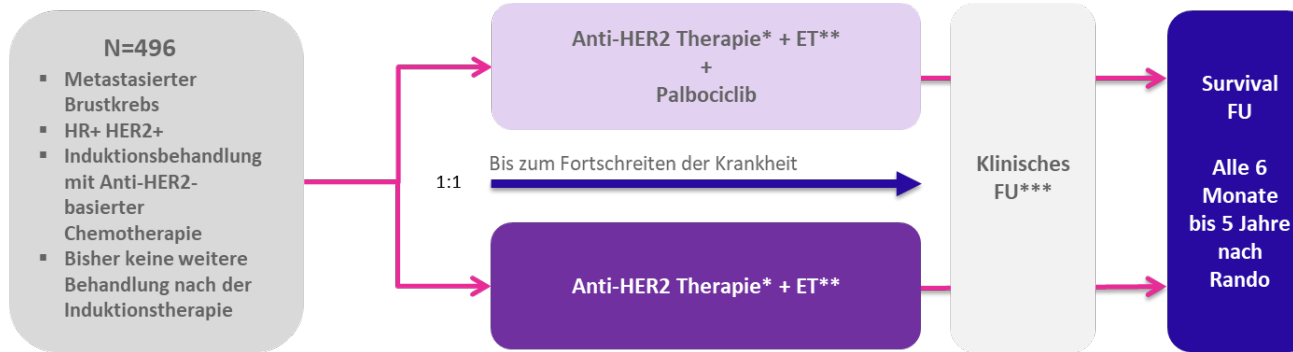
Arm C= trastuzumab + chemotherapy



- Statistically significant improvement (Δ = 2.6 months A vs. C) in PFS at prespecified 2-sided alpha of 0.2
- No PFS benefit observed for B vs. C

	Number at risk															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Arm A	79	63	53	44	36	34	29	21	14	8	8	6	4	4	2	0
Arm B	79	60	49	33	25	23	18	15	11	8	7	6	5	3	1	0
Arm C	79	54	44	27	22	20	17	15	8	7	5	5	2	1	0	0





* Anti-HER2-Behandlungsoptionen: Trastuzumab plus Pertuzumab oder nur Trastuzumab (max. 20% der Patienten)

** Endokrine Therapie (ET): Aromatasehemmer oder Fulvestrant

*** Für Patienten, die die Therapie vor Progress abbrechen; alle 12 Wochen bis Progress

	USA	Australien/ Neuseeland	Spanien	Portugal	Deutschland	Frankreich	Italien	Total
N Patienten (randomisiert)	166	45	113	9	34	129	18	518

PATINA – Status März 2024

First patient in (global)	JUL 2017
First patient in (GER)	MÄR 2019
Last patient in (GER)	APR 2021
Rekrutierung global	N=518
Finale Event Analyse	Q1/2024

**Bitte denken Sie an eine zeitnahe Dokumentation
der ausstehenden Bögen und beantworten Sie
zeitnah die Queries!**



Co-Ordinating Investigator:

Prof. Dr. M. Thill

AGAPLESION Markus-Krankenhaus Frankfurt am Main

E-Mail: marc.thill@agaplesion.de

Projektmanagement:

Konstantin Reissmüller

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: PADMA@gbg.de

PATINA

A COLLABORATIVE STUDY SPONSORED BY
ALLIANCE FOUNDATION TRIALS, LLC

Co-Ordinating Investigator:

Prof. Dr. Mundhenke

Klinikum Bayreuth

E-Mail: christoph.mundhenke@klinikum-bayreuth.de

Projektmanagement:

Ulla Holdefer

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: patina@gbg.de

**Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung**

