



GBG 94 - PATINA

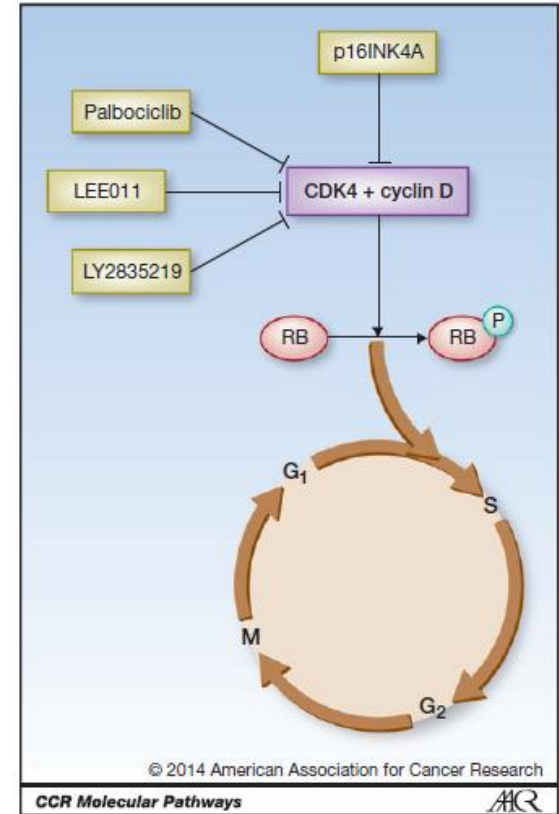
Eine randomisierte, offene, Phase III Studie zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie plus endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Anti-HER2-Therapie plus endokriner Therapie nach Induktionstherapie bei Hormonrezeptor-positiven und HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs (AFT-38)



- Triple positive Mammakarzinome profitieren weniger durch die endokrine Therapie als Her2neu-negative/HR-positive Mammakarzinome
- Der cross-talk zwischen dem Her2neu- und ER/PR-Rezeptoren bedingt eine endokrine Resistenz der triple positiven Mammakarzinome
- In ER+ Brustkrebs beobachtet man eine Überaktivierung des Cyclin D1-CDK4/6 Pathways → unkontrolliertes Wachstum des Tumors



- Palbociclib ist ein oraler, hoch selektiver Inhibitor der CDK4/6-Kinaseaktivität
- Palbociclib verhindert die zelluläre DNA Synthese durch einen Stopp der Zellzyklusprogression von der G1- zur S-Phase hemmt



Studiendesign

n=496

HER2+ HR+ Metastatic Breast Cancer

- No prior treatment beyond induction treatment
- Induction treatment: Anti-HER2 based chemotherapy
- **Screening procedures** (before, during or after induction treatment):
 - Screening Consent
 - Biopsy of metastatic disease strongly recommended (not mandatory)
 - Baseline clinico-pathologic characteristics

**Palbociclib (D1-21 of 28d cycle)
Anti-HER2 Therapy (every 3w)*
Endocrine Therapy****
Until disease progression

**Anti-HER2 Therapy (every 3w)*
Endocrine Therapy****
Until disease progression

Clinical FU***
q12w
until
tumor
progression

Survival FU
q6m
until 5 years
from rando

1:1

Biospecimen Collection and Storage:
AFT
&
Mastering Breast Cancer Initiative (MBCI)

*Anti-HER2 treatment options are Trastuzumab plus Pertuzumab or Trastuzumab only (limited to 20% of the study population). The same anti-HER2-regimen should be used before and post randomization.
**Endocrine therapy options are either an Aromatase Inhibitor or Fulvestrant

*** for patients who discontinue treatment prior to disease progression

Primäres Zielkriterium

- Das primäre Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass die Kombination von Palbociclib mit Anti-HER2-Therapie plus endokriner Therapie der alleinigen Anti-HER2-Therapie plus endokrinen Therapie im Hinblick auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Patienten/Patientinnen mit HR+, HER2+, metastasierten Brustkrebs, die außer einer vorangegangenen Induktionstherapie bisher noch keine weitere Therapie erhalten haben, **überlegen** ist
- Primärer Endpunkt:
Progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf der Erhebung durch den Prüfarzt

Sekundäre Zielkriterien

- Vergleich des Tumoransprechens (einschließlich PFS, OR, CBR, DOR) zwischen den Behandlungsarmen
- Vergleich des medianen Gesamtüberlebens (OS) und der Gesamtüberlebenschance nach 3 Jahren und 5 Jahren
- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit
- Vergleich der Inzidenz von ZNS- Metastasen
- Vergleich der vom Patienten/von der Patientin berichteten Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome der Erkrankung ermittelt mittels FACT-B, TOI-PFB sowie der Lebensqualität (HRQOL) und des allgemeinen Gesundheitszustandes

Translationale Zielkriterien

Vorrangig soll das progressionsfreie Überleben basierend auf der Erhebung der Progression durch den Prüfarzt zwischen den Patienten/Patientinnen der beiden Behandlungsarme in der Untergruppe der Patienten/der Patientinnen mit Tumoren mit einer PIK3CA Mutation verglichen werden.

Der PIK3CA Genotyp wird anhand von zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) erhoben werden.

Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Histologisch gesicherter HER2+ , HR+ invasiver Brustkrebs, der metastasiert oder nicht für eine Resektion oder Bestrahlung mit kurativen Ansatz geeignet ist. Eine histologische Bestätigung des metastasierten/ wiederaufgetretenen Brustkrebs ist nicht erforderlich, sofern es sich zweifelsfrei um ein Wiederauftreten von Brustkrebs handelt**
- **Patienten müssen einwilligen einen repräsentativen, in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorblock (FFPE) vom Primärtumor der Brust (bevorzugt) oder von einer Metastase (archiviert) zur Verfügung zu stellen**
- **Sofern eine Biopsie klinisch durchführbar ist, sollte der Patient/die Patientin bereit sein, geeignetes Tumormaterial von einer Metastase bereitzustellen.**

Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Die Patienten/Patientinnen müssen vor Studieneinschluss eine akzeptable, angemessene Standardchemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie als Induktionstherapie für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs erhalten haben:**
 - Im Rahmen dieser Studie ist Chemotherapie begrenzt auf ein Taxan oder Vinorelbin (gilt nur für ein Trastuzumab-basiertes Regime)
 - Von einschussfähigen Patienten/Patientinnen wird erwarten, dass sie 6 Zyklen einer Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie erhalten haben
 - Mindestens 4 Zyklen sind dann akzeptabel, wenn der Patient/die Patientin signifikante therapieassoziierte Nebenwirkungen ohne Hinweise für eine Progression der Erkrankung (eine CR, PR oder SD sollten vorliegen) hat

Ausschlusskriterien - Randomisierung

- Vorherige Therapie mit einem CDK 4/6 - Inhibitor
- Patienten/Patientinnen, die innerhalb 7 Tage vor Randomisation mit einem Medikament (bzw. Substanz) behandelt werden, welches ein starker Inhibitor oder Induktor der CYP3A Isoenzyme ist
- QTc Interval >480 msec, Brugada Syndrom oder bekannte Vorgeschichte einer Verlängerung der QTc-Zeit oder Torsade de Pointes

Ausschlusskriterien - Randomisierung

- **Unkontrollierte interkurrente Krankheit inklusive, aber nicht limitiert auf, andauernde oder aktive Infektion, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, Herzarrhythmien, Diabetes oder psychiatrische Erkrankungen und soziale Begebenheiten, die die Compliance bezüglich der Studienprozeduren verringern können**
- **Patienten/Patientinnen mit einer klinisch signifikanten Vorgeschichte einer Lebererkrankung einschließlich einer viralen oder anderen bekannten Hepatitis, derzeitigen Alkoholabusus oder einer Leberzirrhose**



Folgende Biomaterialproben werden in der PATINA gesammelt:

Verpflichtende Blutproben:

- **D1C1 & D1C4: 10 ml Blut (EDTA-Röhrchen) zur Bestimmung der Keimbahn DNA zur Evaluierung von Markern in Tumor und Blut**
- **D1C1, D1C4 und innerhalb von 28 Tagen nach End-of Treatment Visit zur Bestimmung der zirkulierenden zellfreier DNA**



Verpflichtende Tumorproben:

- FFPE Probe des archivierten Primärtumors oder der Metastase
- Falls kein existierender FFPE Block geschickt werden kann, muss eine neue Probe entnommen werden

Optionale Tumor Proben:

- Screening Phase:
Biopsie des rezidierten Tumors oder der Metastase
End of Treatment:
de novo Tumor Biopsy des Rezidivs oder der Metastase



Biomaterialsammlung - MBCI

- **Mastering Breast Cancer Initiative**

The Mastering Breast Cancer Initiative (MBC) is a multi-institutional, collaborative project aimed at improving outcomes for women with metastatic breast cancer. The overarching purpose of the Mastering Breast Cancer Initiative is to create a mechanism for understanding the natural history of metastatic breast cancer by cataloguing longitudinally studied tumor-specific markers and treatment effects. Participation in the Mastering Breast Cancer Initiative allows hosting of limited study data in the Mastering Breast Cancer Initiative Data Repository.

The MBC Initiative Repository is located at Washington University, Missouri, USA



Biomaterialsammlung - MBCI

- Die Patienten werden mittels eines Optionalen ICFs gefragt, ob Sie bereit sind, nicht verbrauchte Biomaterialproben an die MBCI zu spenden, sowie der Übermittlung bestimmter Daten an die MBCI zu zustimmen
- Die Patienten können auch an der Studie teilnehmen, wenn Sie dem nicht zustimmen



- **Sponsor:** Alliance Foundation Trials
- **Rekrutierungsziel (global):** 496
- **Teilnehmende Studiengruppen:**
 - AFT: 40 Zentren
 - ANZBCTG (Australia and New Zealand): 10 Zentren
 - Fondazione Michelangelo (Italy): 7 Zentren
 - GBG (Germany) 30 Zentren
 - prECOG (US) 20 Zentren
 - SOLTl (Spain) 20 Zentren
- **First Patient Randomized:** 26 Jul 2017 (US)
- **Last Patient Randomized:** April 2019

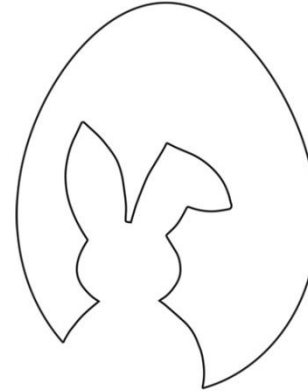


- **Status 05.03.2018:**
 - 28 screened**
 - 21 randomized**
 - 2 Screen-Failure**

- US: 15 screened, 12 randomized, 2SF
- Australia: 1 screened, 1 randomized
- Spain: 12 screened, 8 randomized
- New-Zealand: 0 screened, 0 randomized
- Italy: 0 screened, 0 randomized
- Germany: 0 screened, 0 randomized



- Das Mängelschreiben des BfArM wurde am 01.März und das der Ethik wurden am 06. März beantwortet.
⇒ Vollständige zustimmende Bewertung:



- ⇒ Initiierung der Zentren ab April!
(24/30 Zentren waren Bestandteil der ersten Einreichung)
- ⇒ Finalisierung der Trainings & Zentren Aktivierung
- ⇒ First Patient Screened: April!



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP Deutschland):**
Prof. Dr. Christoph Mundhenke (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein)
E-Mail: christoph.mundhenke@uksh.de

- **Projektmanagement**
Dr. Barbara Tzschaschel ⇨ Anja Lomnitz (GBG Forschungs GmbH)
E-Mail: Patina@GBG.de

HERZLICHEN
DANK!