

## GBG 93 - PADMA

Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase IV Studie zur Evaluierung von Palbociclib und endokriner Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie-basierten Behandlungsstrategie bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs in der Real-World-Situation

# Rationale I

- Für die Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms steht mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ET) eine neue Therapieoption zur Verfügung.
- Für das metastasierte Mammakarzinom kommen derzeit gemäß den Leitlinien sowohl Chemotherapie-basierte Behandlungsregimes aber auch rein endokrine oder endokrin-basierte Therapien in Frage.<sup>1,2</sup>
- Obwohl bei metastasierten Patientinnen ohne schnell progrediente, lebensbedrohliche Erkrankung eine ET die empfohlene First-Line-Therapie ist erhalten viele Patienten trotzdem eine Chemotherapie.<sup>3</sup>

1. Rugo HS *et al.* J Clin Oncol 2016.

2. Cardoso F *et al.* Ann Oncol 2017.

3. Q4 2015 Ipsos Oncology Monitor: <https://www.ipsos.com>

## Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer.

Wilson FR<sup>1</sup>, Varu A<sup>1</sup>, Mitra D<sup>2</sup>, Cameron C<sup>3</sup>, Iyer S<sup>2</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**PURPOSE:** To compare palbociclib + letrozole and palbociclib + fulvestrant with chemotherapy agents in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced/metastatic breast cancer (ABC/MBC) who had no prior systemic treatment for advanced disease (first line) or whose disease progressed after prior endocrine therapy or chemotherapy (second line).

**METHODS:** A systematic search identified randomized controlled trials (RCTs) published from January 2000 to January 2016 that compared endocrine-based therapies, chemotherapy agents, and/or chemotherapy agents + biological therapies in the first- and second-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- ABC/MBC. The main outcome of interest was progression-free survival (PFS)/time to progression (TTP). Bayesian network meta-analyses (NMAs) and pairwise meta-analyses were conducted. Heterogeneity and inconsistency were assessed.

**RESULTS:** Sixty RCTs met eligibility criteria and were stratified by line of therapy. In the first line, palbociclib + letrozole showed statistically significant improvements in PFS/TTP versus capecitabine [intermittent: HR 0.28 (95% CrI 0.11-0.72)] and mitoxantrone [HR 0.28 (0.13-0.61)], and trended toward improvements versus paclitaxel [HR 0.59 (0.19-1.96)], docetaxel [HR 0.51 (0.14-2.03)] and other monotherapy or combination agents (HRs ranging from 0.24 to 0.99). In the second line, palbociclib + fulvestrant showed statistically significant improvements in PFS/TTP versus capecitabine [intermittent: HR 0.28 (0.13-0.65)], mitoxantrone [HR 0.26 (0.12-0.53)], and pegylated liposomal doxorubicin [HR 0.19 (0.07-0.50)], and trended toward improvements versus paclitaxel [HR 0.48 (0.16-1.44)], docetaxel [HR 0.71 (0.24-2.13)] and other monotherapy or combination agents (HRs ranging from 0.23-0.89). NMA findings aligned with direct evidence and were robust to sensitivity analyses.

**CONCLUSIONS:** Palbociclib + letrozole and palbociclib + fulvestrant demonstrate trends in incremental efficacy compared with chemotherapy agents for the first- and second-line treatment of HR +/HER2- ABC/MBC.

## Rationale II

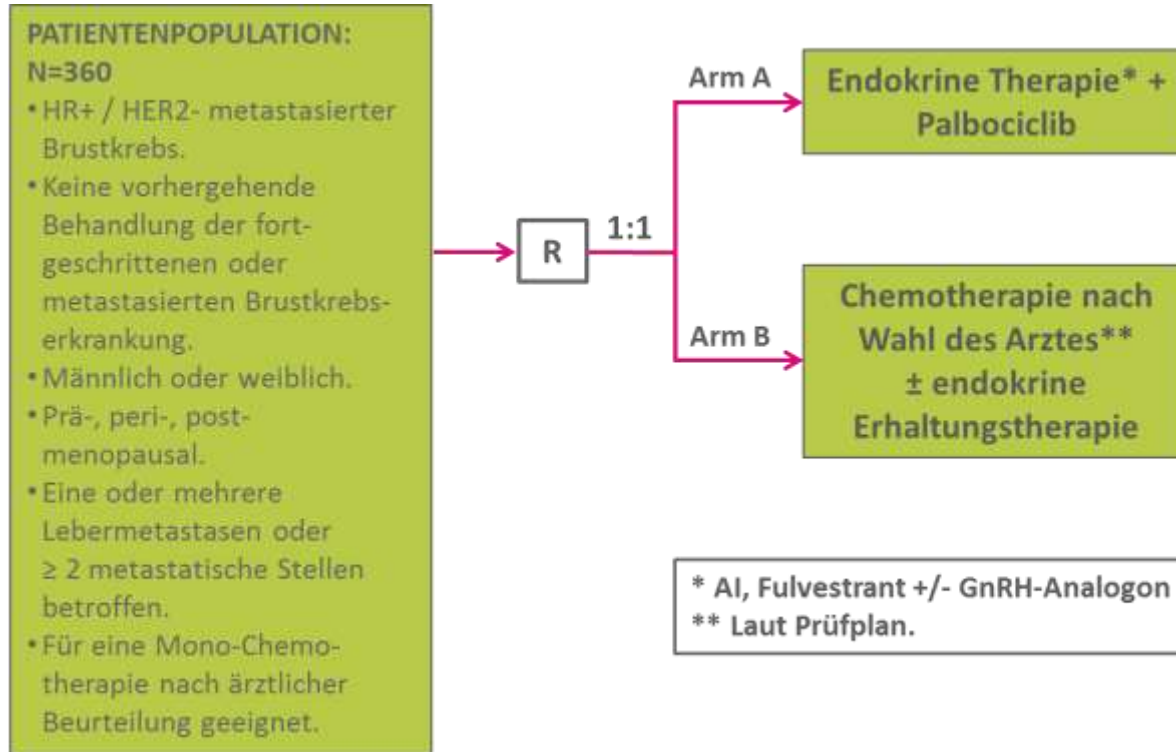
- Bisher liegen nur limitierte Daten zum Vergleich von endokriner Therapie allein vs. Chemotherapie vor.<sup>1</sup>
- Da Palbociclib die Effektivität der endokrinen Therapie um ca. 50% erhöht, ist es möglich, dass die Kombination Palbociclib und endokrine Therapie der Mono-Chemotherapie überlegen ist.<sup>2,3</sup>
- Aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien, festgelegter Behandlungsoptionen und vorgeschriebener Visiten bzw. Untersuchungen finden die meisten klinischen Studien in einer realitätsfernen, „künstlichen“ Umgebung statt.

1. Wilcken N *et al.* Cochrane Database Syst Rev 2003.

2. Finn RS *et al.* Lancet Oncol 2015.

3. Finn RS *et al.* N Engl J Med 2016.

# Studiendesign



# Primäres Zielkriterium

- **Vergleich der Dauer bis zum Behandlungsversagen (Time-to-Treatment Failure, TTF) bei Patienten, die entweder eine vordefinierte Chemotherapie oder Palbociclib und endokrine Therapie erhalten haben.**
- **Dieser „real-world-basierte“ Endpunkt ist definiert als die Zeit von Randomisation bis Abbruch der Therapie aufgrund von Progression, Nebenwirkungen der Therapie, Patientenwunsch oder Tod des Patienten.**
- **Das Studienziel ist es zu beweisen, das Palbociclib plus ET zu einer Verlängerung der TTF im Vergleich zu einer Monochemotherapie führt.**

# Sekundäre Zielkriterien (I)

- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS).
- Vergleich der Dauer bis zur nächstfolgenden Behandlung (TFST).
- Vergleich der Dauer bis zur nächstfolgenden Chemotherapie (TFSCt).
- Vergleich des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt 36 Monate nach Randomisation der ersten Patientin.
- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit.

## Sekundäre Zielkriterien (II)

- Vergleich des Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen von Patientinnen anhand des Daily Monitoring Treatment Impact (DMTI):
  - Schlaf- und Aktivitätsverhalten: **Actiwatch2**
  - Quality-of-Life Daten: **PADMA Phone ePRO App**
  - Erfassung der Anzahl und Dauer von Anrufen: **PADMA Phone Call Tracking**
  - Erfassung der Patientenbesuchen am Zentrum: **PADMA Phone Geofencing**



# Einschlusskriterien

- Weibliche oder männliche Patienten.
- Alter  $\geq 18$  Jahre.
- Metastasierter, invasiver, HR+/HER2- Brustkrebs (histologisch bestätigt).
- Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung für eine Mono-Chemotherapie geeignet sind.
- Symptomatischer oder asymptomatischer metastasierter Brustkrebs.
- Eine oder mehrere Lebermetastasen oder  $\geq 2$  metastatische Stellen betroffen.
- Lebenserwartung  $> 6$  Monate.

*Real World!*

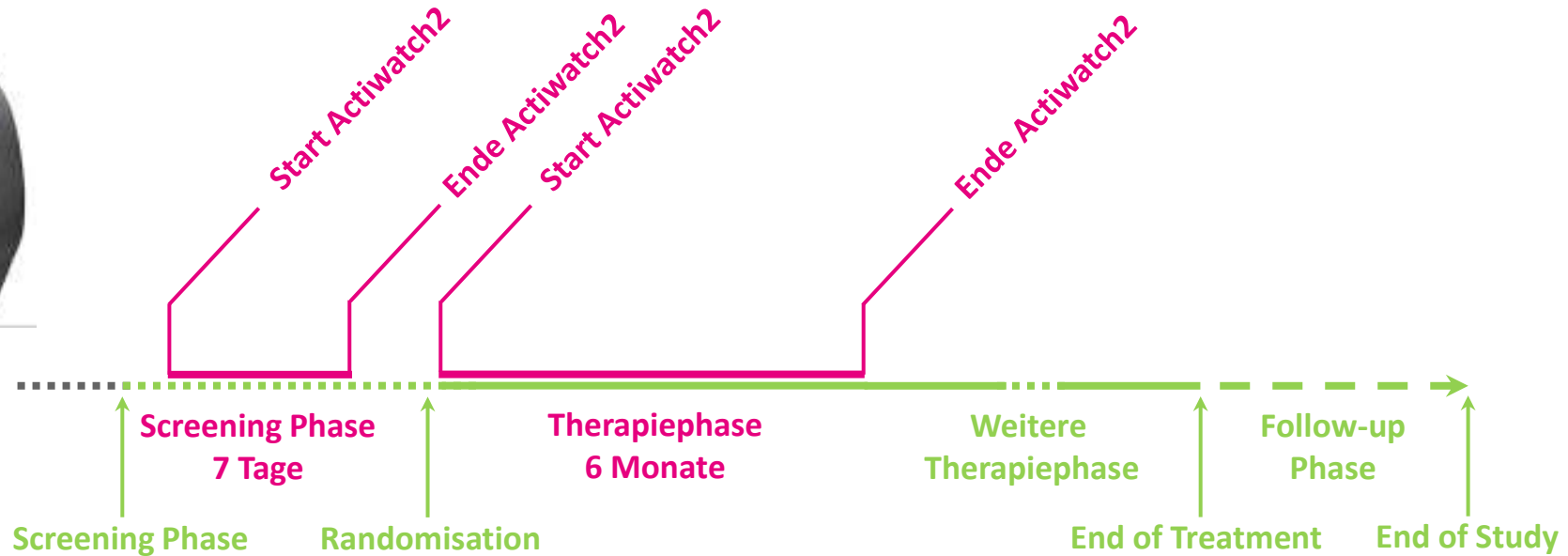
# Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Indikation nur für Poly-Chemotherapie oder nur für endokrine Therapie allein oder Bevacizumab.
- Asymptomatische Knochenmetastasen als einzige metastasierte Stelle.
- Unkontrollierte/unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem.
- Patienten, die bereits eine Behandlung des metastasierten bzw. rezidivierenden Brustkrebs erhalten haben
- Einnahme von Produkten, die Johanniskraut enthalten.
- Weibliche Patienten, die schwanger sind bzw. stillen oder während der Studie bzw. sechs Monate nach Behandlungsende schwanger werden möchten.

*Real World!*

# Daily Monitoring Treatment Impact - Actiwatch2 (I)

- Erfassung des Schlaf- und Aktivitätsphasen während der Screening Phase und der Therapiephase der Patientin:



## Daily Monitoring Treatment Impact - Actiwatch (II)



- Actiwatch2 ist obligat und soll am nicht-dominanten Handgelenk getragen werden (wasserdicht).
- Der Datenspeicher der Actiwatch2 ist limitiert, sodass während der Therapiephase jeweils nach 30 Tagen ein Uhrenwechsel erfolgen muss.
- Technische Voraussetzung am Zentrum: Actiwatch Software muss installiert sein.
- Patienten-individuelle Konfiguration und Aufladen der Actiwatch2 sowie der Datentransfer direkt zum Hersteller (Philips Respironics) erfolgen durch das Zentrum.
- Actiwatch2 Training während der Initiierung.

## Daily Monitoring Treat. Impact - PADMA Phone (I)

- Erhebung der ePRO Daten anhand von zwei täglichen QoL-Fragen und des monatlichen FACT-B Fragebogens obligat via PADMA Phone.
- Fakultative Teilnahme an der Erhebung von Call Tracking bzw. Geofencing Daten via PADMA Phone.  
Falls die Patientin der Teilnahme an Call Tracking bzw. Geofencing via PADMA Phone nicht zustimmt, erfolgt die entsprechende Dokumentation via MedCODES CRFs.
- Auslieferung Patienten-individuell konfigurierter PADMA Phones nach Randomisation der Patientin.
- PADMA Phone Training während der Initiierung.

# Daily Monitoring Treat. Impact - PADMA Phone (II)



Samsung Galaxy A3

# PADMA Phone - Call Tracking

- Vorababfrage von maximal 3 Telefonnummern des Zentrums behandlungsrelevanter oder sonstiger Patientenkontakt-Orte und Programmierung dieser Telefonnummern in das PADMA Phone.
- Erfassung der **Dauer** der Telefonate Patientin-Zentrum bzw. Zentrum-Patientin (**keine Aufzeichnung!**).
- Falls die Patientin der Call Tracking Teilnahme via PADMA Phone nicht zustimmt, erfolgt die Dokumentation via MedCODES CRFs.

# PADMA Phone - Geofencing

- Vorababfrage der Geokoordinaten (Latitude/Longitude) behandlungsrelevanter oder sonstiger Patientenkontakt-Orte eines Zentrums (maximal 5).
- Programmierung der Geokoordinaten in das PADMA Phone.
- Areal mit 100 Meter Radius pro definiertem Geokoordinaten-Ort.
- Erfassung der **Zeitdauer** zwischen Eintritt der Patientin in bzw. Austritt aus diesem Areal (**keine Erstellung eines Bewegungsprofils!**).
- Falls die Patientin der Geofencing Teilnahme via PADMA Phone nicht zustimmt, erfolgt die Dokumentation via MedCODES CRFs.

*Jetzt sind wir alle hier:*



Latitude: 50.051969°

Longitude: 8.572675°



# ePRO PADMA Phone Portal

- Zentrenzugang zu ePRO Daten (zwei tägliche Fragen und FACT-B Fragebogen) sowie Call Tracking bzw. Geofencing Daten (falls die Patientin via PADMA Phone daran teilnimmt).

# Datenschutz

- Die Studie wurde auf Ersuchen der federführenden Ethikkommission auch dem Hessischen Landesdatenschutzbeauftragten als zuständiger Institution vorgelegt.
- Der Hessische Landesdatenschutzbeauftragte hat nach intensiver Begutachtung **keinerlei datenschutzrechtliche Einwände** bezüglich des Einsatzes von Actiwatch2 und PADMA Phone.
- Diese Stellungnahme gilt deutschlandweit.

# Medikamenten-Support

- **Palbociclib wird gestellt:**



**125mg**  
(caramel)



**100mg**  
(caramel/orange)



**75mg**  
(orange)

- **Verpackungsform: Karton mit 3 Blister á 7 Hartkapseln für 21 Tage.**
- **Bestellung von 3 Kartons via GBG. Auslieferung von CSM.**



- Rekrutierungsphase: 18 Monate (Q-I 2018 - Q-III 2019)
- Studiendauer: 36 Monate
- Erste Zentreninitiierung: 21-FEB-2018
- *First Patient screened:* **07-03-2018**

# Zentrenanzahl und internationale Kooperation

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ■ Zentrenanzahl:     | 130 |
| - Canada (CCTG):     | 10  |
| - Deutschland (GBG): | 60  |
| - Italien (GIM):     | 10  |
| - Polen (CEEEOG):    | 10  |
| - Spanien (GEICAM):  | 25  |
| - UK (ADS Group):    | 15  |

# Sie haben Fragen ...

*Wann kommt das bestellte Palbociclib?*

*Wo ist der Geräte-PIN des PADMA Phone?*

*Unser Zentrum braucht eine neue Actiwatch2!*

*Das PADMA Phone ist kaputt!*

*Die Patientin hat die Actiwatch2 verloren!*

*Was muss ich machen, damit die Patientin das PADMA Phone nach Therapieende behalten kann?*

**... und wir die Antwort: [PADMA@GBG.de](mailto:PADMA@GBG.de)**



- **Pfizer**

**Palbociclib**

- **AMS Advanced Medical Services**

**PADMA Phone: Programmierung, Logistik, Technical Support,  
Datenaufbereitung**

- **CSM Clinical Supplies Management Europe**

**Palbociclib: Labelling, Lagerung und Auslieferung**

- **Philips Respironics**

**Actiwatch2: Programmierung, Technical Support, Datenaufbereitung (Scoring)**



- **International Study Chair**  
Prof. Dr. Sibylle Loibl (GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg)  
[Sibylle.Loibl@GBG.de](mailto:Sibylle.Loibl@GBG.de)
- **Leiter der Klinischen Prüfung (Deutschland)**  
PD Dr. Marc Thill (Agaplesion Markus-Krankenhaus Frankfurt am Main)
- **Project Manager**  
Dr. Mathias Uhlig (GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg)  
[PADMA@GBG.de](mailto:PADMA@GBG.de)



HERZLICHEN  
DANK!