



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

Prof. Dr. med. Marc Thill

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie

AGAPLESION Markus Krankenhaus

Frankfurt am Main

Conflict of Interest

(1) Advisory Board/Beratung

- Amgen, AstraZeneca, Biom'Up, Clovis, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, GSK, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Pfizer, pfm medical, Roche, RTI Surgical, Sysmex, Tesaro

(2) Vortragshonorare

- Amgen, art tempi, AstraZeneca, Celgene, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Hexal, I-Med-Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Novartis, Omniamed, Pfizer, pfm medical, Roche, RTI Surgical, Sysmex, Vifor

(3) Manuskriptunterstützung

- Amgen, Celgene, Clearcut, pfm medical, Roche

(4) Trial Funding

- Endomagnetics, Exact Sciences

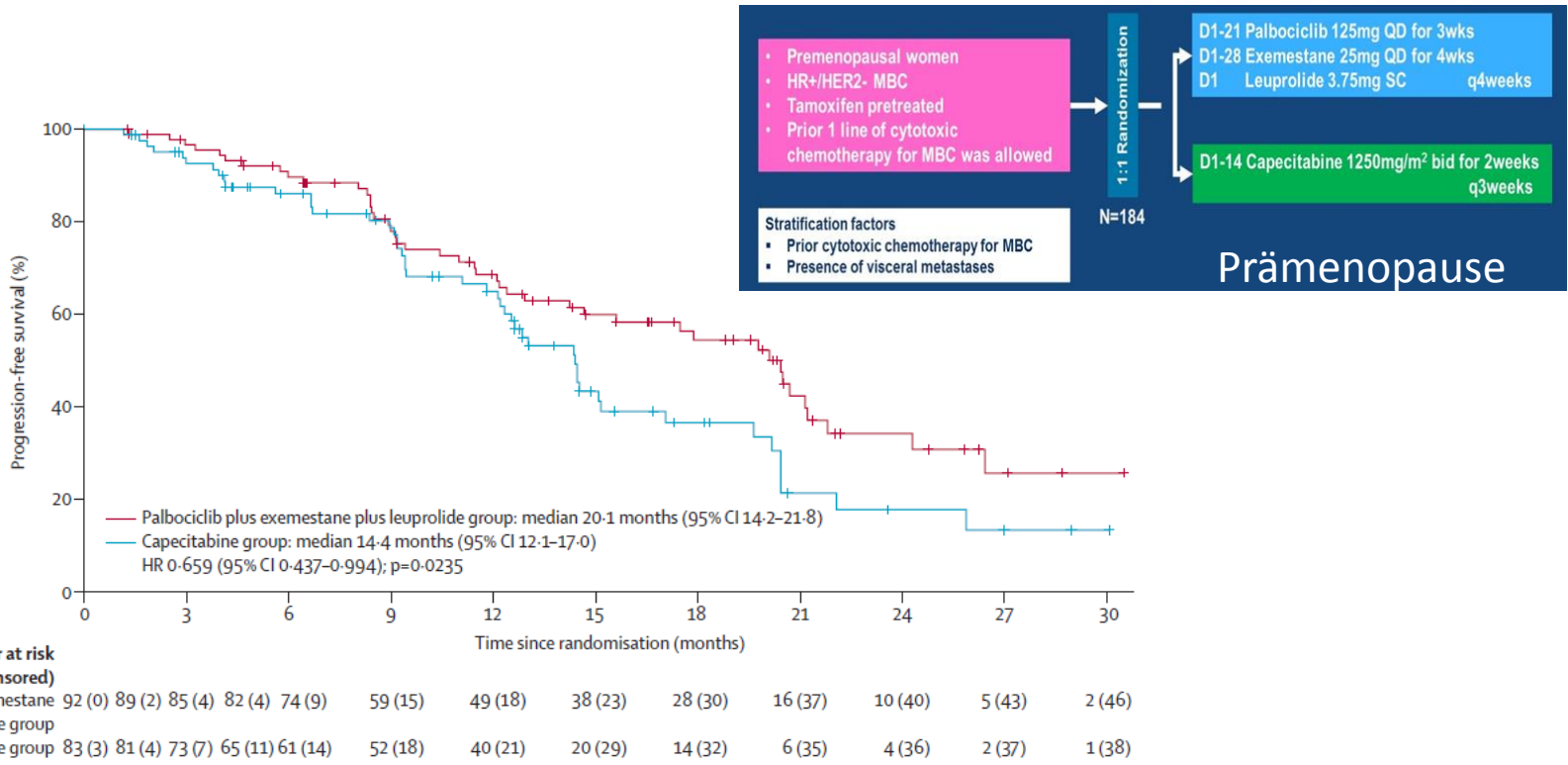


- Für die Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms steht mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ET) eine neue Therapieoption zur Verfügung
- Für das metastasierte Mammakarzinom kommen derzeit gemäß den Leitlinien sowohl Chemotherapie-basierte Behandlungsregimes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



- Bisher liegen nur limitierte Daten zum Vergleich von endokriner Therapie allein vs. Chemotherapie vor ¹
- 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 ^{2,3}
- Aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien, festgelegter Behandlungsoptionen und vorgeschriebener Visiten bzw. Untersuchungen finden die meisten klinischen Studien in einer realitätsfernen, „künstlichen“ Umgebung statt

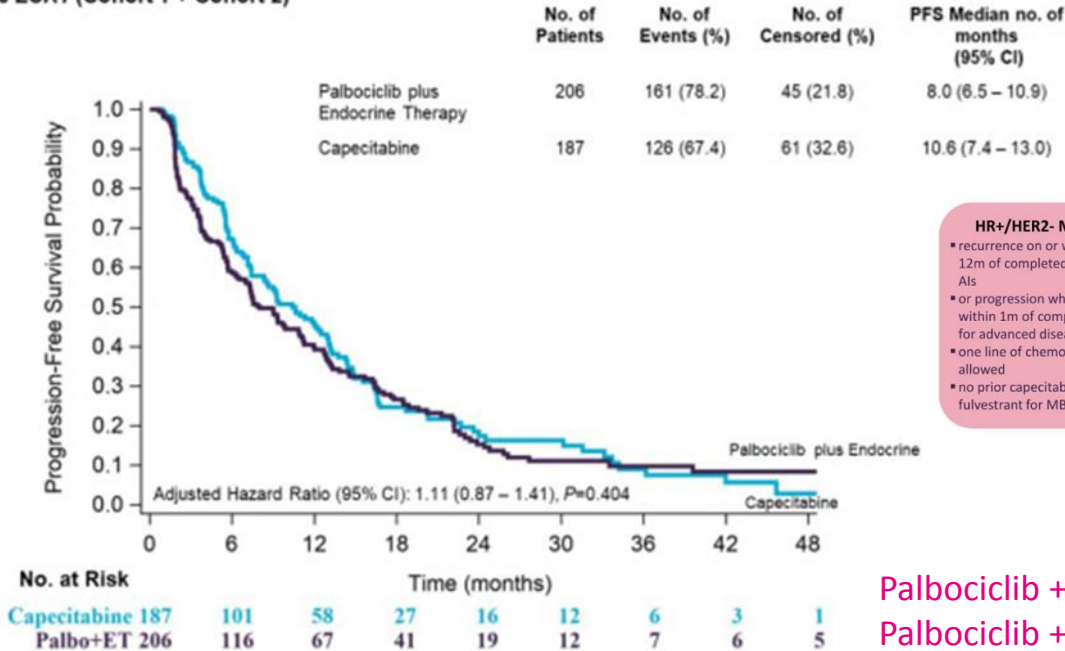
Young-Pearl Study (KCSG-BR15-10), Phase II, N=184



Pearl Study, Phase III, Postmenopause, N=600



Wild-type *ESR1* (Cohort 1 + Cohort 2)



HR+/HER2- MBC

- recurrence on or within 12m of completed adjuvant AIs
- or progression while on or within 1m of completing AIs for advanced disease
- one line of chemo for MBC allowed
- no prior capecitabine or fulvestrant for MBC

N=300

Stratification:

- visceral vs non visceral metastases
- prior sensitivity to hormonal treatment (yes vs no)
- prior chemotherapy for MBC (yes vs no)
- country

RANDOMIZATION

1:1

Fulvestrant 500 mg (days 1 & 15 of cycle 1 and then once every 28 days) + Palbociclib 125 mg 3 weeks on/1 week off, q 28-days

Capecitabine 1250 mg/m² (1000 mg/m² in patients >70 years old) twice daily 2 weeks on/1 week off, q 21-days

Palbociclib + Exemestan vs. Capecitabin ohne sign. Diff.
 Palbociclib + Fulvestrant

Studiendesign - Amendment 2

PATIENTENPOPULATION: N=150

- HR-positiver / HER2-negativ
- Keine vorhergehende Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs-erkrankung
- Männlich oder weiblich
- Prä-, peri-, post-menopausal
- Mono-Chemotherapie nach ärztlicher Beurteilung geeignet

R

1:1

Arm A

Endokrine Therapie* +
Palbociclib

Arm B

Chemotherapie nach
Wahl des Arztes**
± endokrine
Erhaltungstherapie⁺

Strata:

- Hormonresistent vs sensitiv
- symptomatisch vs asymptomatisch

* Exemestan, Letrozol oder Fulvestrant ± LHRH-Agonist.

** Epirubicin iv, Paclitaxel iv, Vinorelbin iv oder Capecitabin po

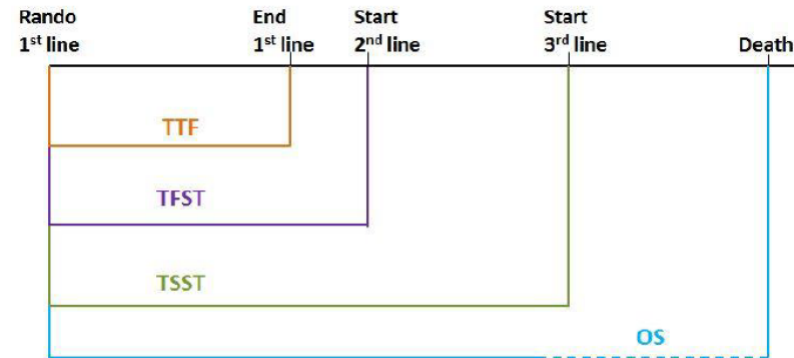
+ Letrozole, Exemestan, Fulvestrant oder Tamoxifen ± LHRH-Agonist

Primäres Studienziel

- 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, dass Palbociclib plus ET zu einer Verlängerung der TTF im Vergleich zu einer Monochemotherapie führt

Sekundäre Studienziele 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 des ersten Patienten
- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit



Sekundäre Studienziele II

- Vergleich des Gesundheitszustandes und der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen von Patienten anhand des Daily Monitoring Treatment Impact (DMTI):
 - 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 (Auswahl)

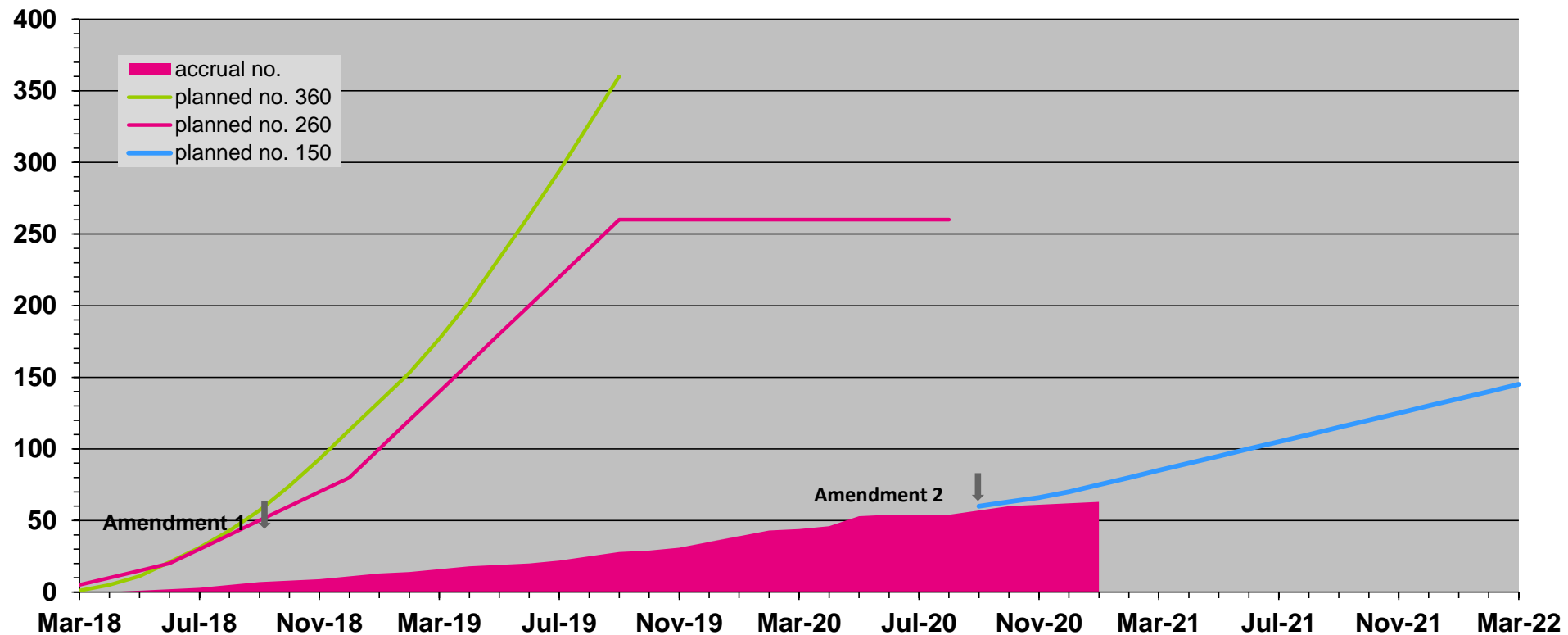
- Weibliche oder männliche Patienten.
- Alter \geq 18 Jahre.
- Metastasierter, invasiver, HR+/HER2- Brustkrebs (histologisch bestätigt).
- Patienten, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet sind.
- Symptomatischer oder asymptomatischer metastasierter Brustkrebs.
- Lebenserwartung $>$ 6 Monate.

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Indikation nur für Poly-Chemotherapie oder nur für endokrine Therapie allein oder Bevacizumab.
- Asymptomatische Knochenmetastasen als einzige metastasierte Stellen.
- Unkontrollierte/unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem.
- Patienten, die bereits eine Behandlung des metastasierten bzw. rezidivierenden Brustkrebs erhalten haben
- Einnahme von Produkten, die Johanniskraut enthalten.

Real World!

Rekrutierung (Stand 01.02.2021) n = 63





Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsmedizin Mainz	Prof. M. Schmidt	12
Helios Universitätsklinikum Wuppertal	Prof. V. Bjelic-Radisic	8
Gemeinschaftspraxis Bad Neuenahr	Dr. A. Nacke	4
Klinikum Frankfurt Höchst	Prof. J. Rom	4
Onkologische Praxis Bielefeld	Dr. M. Just	3
Markus KH Frankfurt	Prof. M. Thill	3
UFK Freiburg	Dr. B. Rautenberg	3
Klinikum Pforzheim	Dr. R. Buss-Steidle	3
Klinikum Worms	Dr. M. Kögel	3

SAEs (Stand 01.02.2021)

SOC	Anzahl: 25 (18 Patienten)
Infections and infestations	4
Blood and Lymphatic System Disorders	1
Nervous system disorders	1
Vascular Disorders	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3
Gastrointestinal disorders	4
Hepatobiliary disorders	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2
Renal and urinary disorders	1
General disorders and administration site conditions	3
Injury, poisoning and procedural complications	1
Surgical and medical procedures	2

SUSARs (Stand 01.02.2021)

Event	Anzahl: 2 (2 Patienten)
Pulmonary embolism	2



- **Rekrutierungsphase:** 48 Monate (Q-I 2018 - Q-I 2022)
- **Studiendauer:** 60 Monate
- **First Patient In:** 17-APR-2018



▪ **Leiter der Klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. Marc Thill

AGAPLESION Markus-Krankenhaus Frankfurt am Main

E-Mail: marc.thill@fdk.info

▪ **Projektmanagement:**

Konstantin Reißmüller

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: padma@gbg.de

HERZLICHEN
DANK!