

## GBG 94 - PATINA

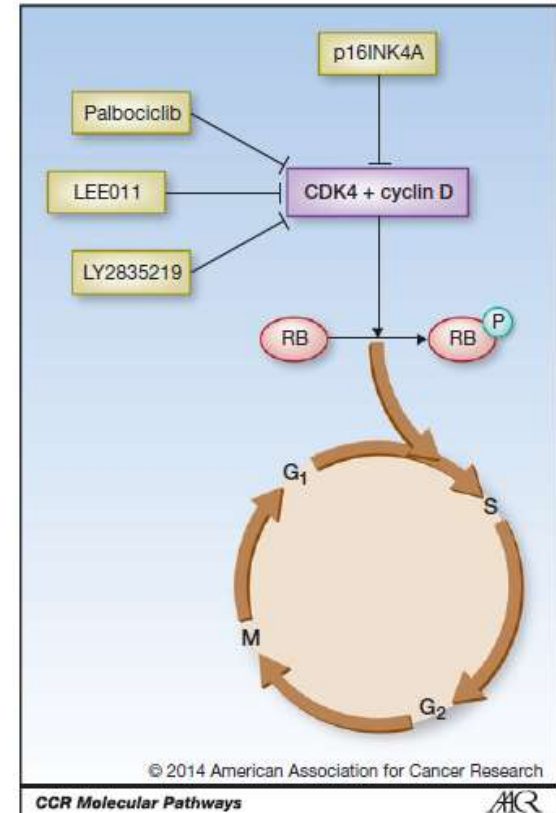
Eine randomisierte, offene, Phase III Studie zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie plus endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Anti-HER2-Therapie plus endokriner Therapie nach Induktionstherapie bei Hormonrezeptor-positiven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



- Triple positive Mammakarzinome profitieren weniger durch die endokrine Therapie als Her2-negative/HR-positive Mammakarzinome
- Der cross-talk zwischen dem Her2- und ER/PR-Rezeptoren bedingt eine endokrine Resistenz der triple positiven Mammakarzinome
- In ER-positive Brustkrebs beobachtet man eine Überaktivierung des Cyclin D1-CDK4/6 Pathways → unkontrolliertes Wachstum des Tumors

## Rationale II

- 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

**Biospecimen Collection and Storage:**

AFT  
&

Mastering Breast Cancer Initiative (MBCI)

1:1

**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

\*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 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 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
- 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

**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**



# Biomaterialsammlung

## 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

# Mastering Breast Cancer Initiative

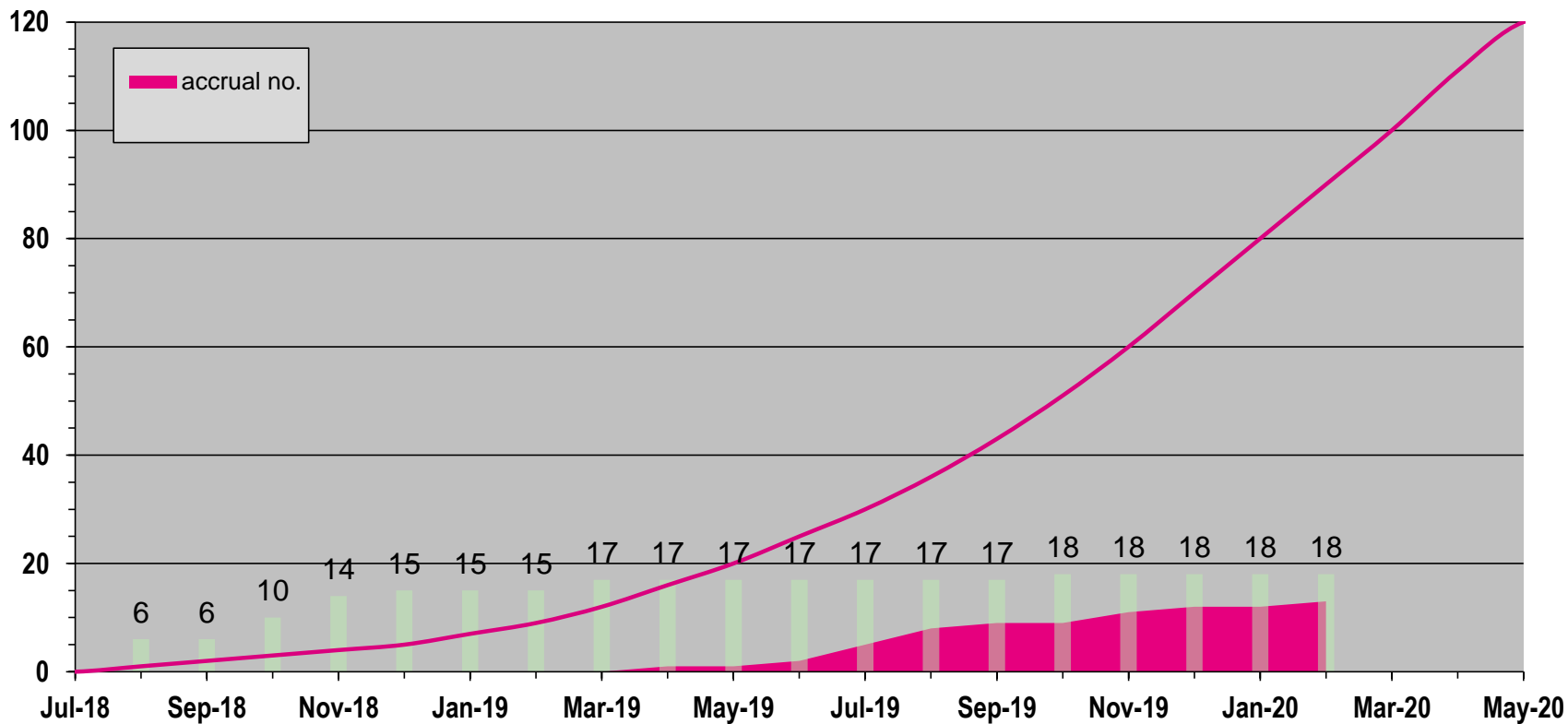
- Kooperationsprojekt mit dem Ziel, die Ergebnisse für Frauen mit metastasierendem Brustkrebs zu verbessern
- Ziel der Mastering Breast Cancer Initiative:
  - Verständnis des natürlichen Verlaufs von metastasierendem Brustkrebs verbessern
  - longitudinal untersuchte tumorspezifische Marker und Behandlungseffekte sollen katalogisiert werden
- 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

# Globaler Status

- **Erster Patient gescreent: 21-JUN-2017 (US)**
- **Erster Patient randomisiert: 26-JUL-2017 (US)**
- **Stand 27-Feb-2020:**

|                     | Site       | Screened   | Screen Failed | Randomized | In Screening |
|---------------------|------------|------------|---------------|------------|--------------|
| <b>Study Totals</b> | <b>156</b> | <b>391</b> | <b>63</b>     | <b>300</b> | <b>28</b>    |
| <b>Germany</b>      | <b>18</b>  | <b>17</b>  | <b>0</b>      | <b>13</b>  | <b>4</b>     |
| <b>Spain</b>        | <b>18</b>  | <b>92</b>  | <b>11</b>     | <b>78</b>  | <b>3</b>     |
| <b>U.S.A.</b>       | <b>39</b>  | <b>151</b> | <b>33</b>     | <b>112</b> | <b>6</b>     |
| <b>Australia</b>    | <b>10</b>  | <b>24</b>  | <b>3</b>      | <b>21</b>  | <b>0</b>     |
| <b>France</b>       | <b>25</b>  | <b>87</b>  | <b>14</b>     | <b>58</b>  | <b>15</b>    |
| <b>Italy</b>        | <b>5</b>   | <b>9</b>   | <b>0</b>      | <b>8</b>   | <b>0</b>     |

# Rekrutierung Deutschland N=13



# Top Rekrutierer Deutschland

| Site                                    | Leiter/in der Prüfgruppe | Number of patients |
|---|--------------------------|--------------------|
| Kliniken Essen-Mitte                    | Mattea REINISCH          | 4                  |
| Universitätsklinikum Münster            | Joke TIO                 | 2                  |
| Universitätsklinikum Freiburg           | Beate RAUTENBERG         | 1                  |
| Diakovere Henriettenstift Frauenklinik  | Kristina LÜBBE           | 1                  |
| Universitätsklinikum Schleswig-Holstein | Marion VAN MACKELBERGH   | 1                  |
| AGAPLESION Markus Krankenhaus           | Marc THILL               | 2                  |
| Universitätsklinikum Oldenburg          | Claus-Henning KÖHNE      | 1                  |
| Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt GmbH | Michael WEIGEL           | 1                  |



## Amendment Protokoll 11-Nov-2019, V6.0

- **Änderung des Einschlusskriteriums #6:** es werden zukünftig Biopsien, die kürzlich entnommen wurden, gestattet sein – um Patienten weitere Biopsien zu ersparen.
- **Änderung des Einschlusskriteriums #16:** Patienten mit einer ZNS Metastasierung können eingeschlossen werden, vorausgesetzt diese ist asymptomatisch.
- **Eine Änderung der Zeitspanne vor/nach Visite 4,** um dies mit den Gaben von Palbociclib in Einklang zu bringen, da sonst die zeitliche Spanne dieser Gaben zu groß gewesen wäre.



- **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
  - Unicancer (France) 25 Zentren
- **First Patient Randomized:** 26-JUL-2017 (US)
- **Geplanter LPFV:** Q2-2020



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP Deutschland):**  
**Prof. Dr. Christoph Mundhenke (Klinikum Bayreuth)**  
**E-Mail: [christoph.mundhenke@klinikum-bayreuth.de](mailto:christoph.mundhenke@klinikum-bayreuth.de)**
  
- **Projektmanagement**  
**Ursula Holdefer (GBG Forschungs GmbH)**  
**E-Mail: [Patina@GBG.de](mailto:Patina@GBG.de)**

HERZLICHEN  
**DANK!**