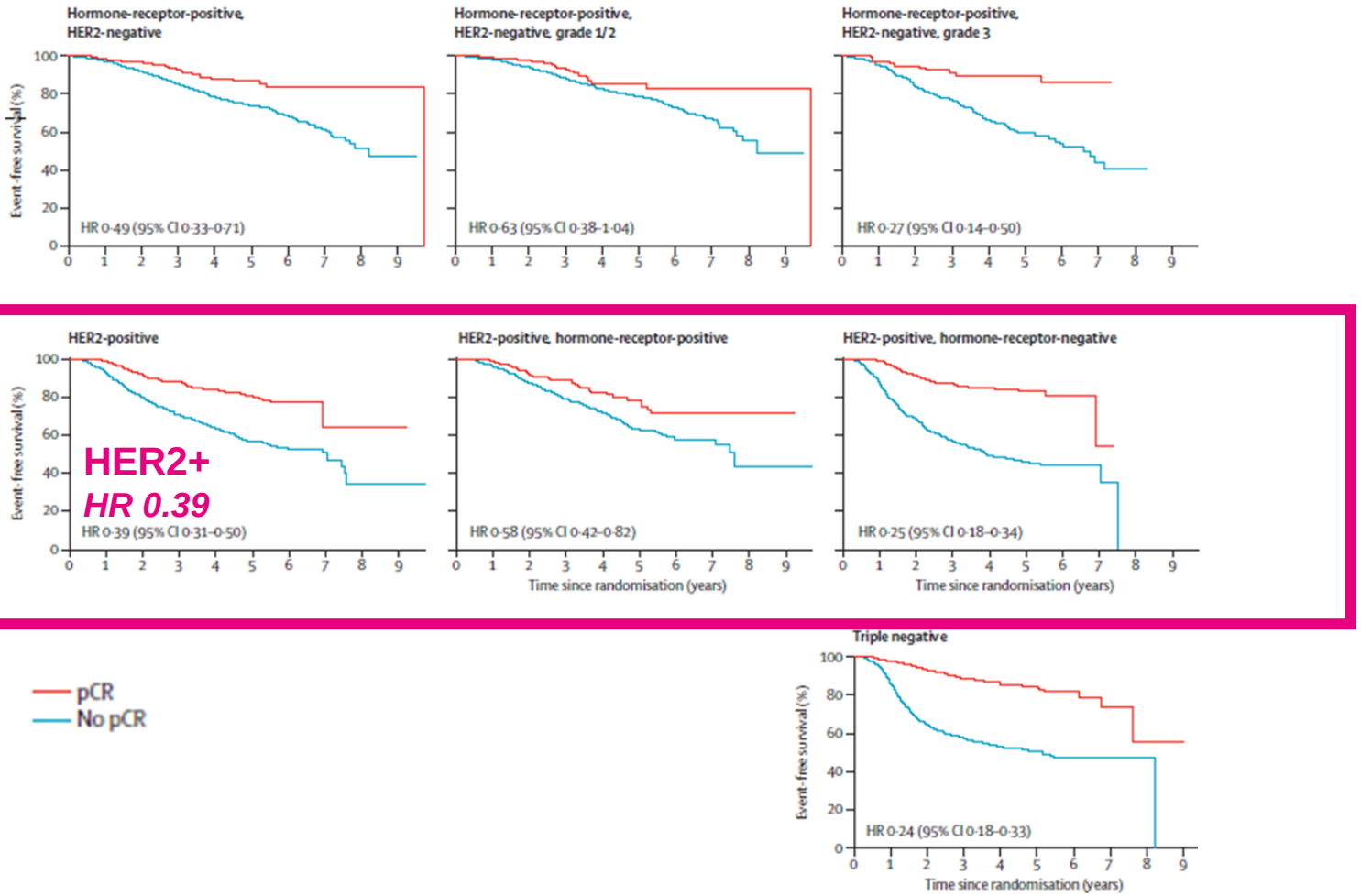
Response-adaptierte Therapie bei HER2 - positivem Karzinom- Katherine und APHINITY

Dr. Claus Hanusch
Rotkreuz-Klinikum, München

A randomized, multicenter, open label phase III study to evaluate the efficacy and safety of Trastuzumab Emtansine versus Trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy.

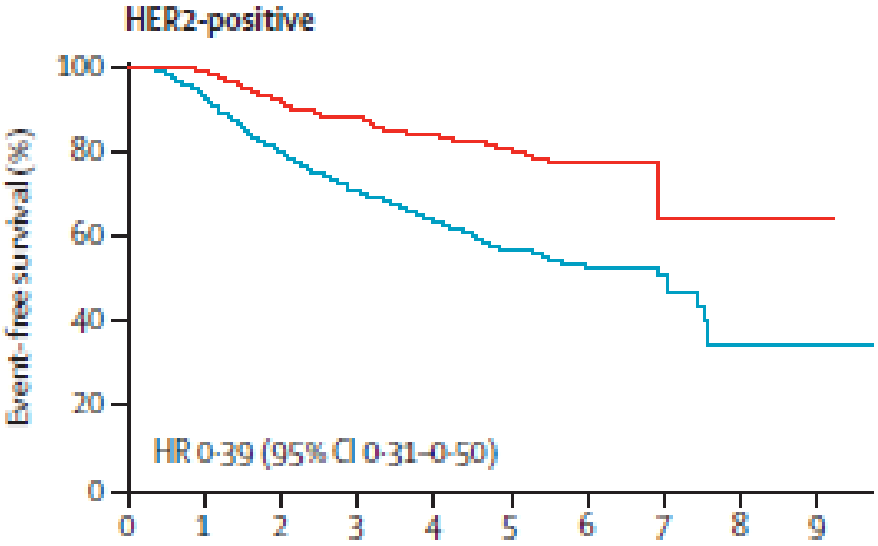
BO27938 / NSABP B-50-I / GBG 77

pCR (ypT0/is ypN0) und Ereignis-freies Überleben nach NACT(±Trastuzumab) beim EBC (N=11.955)



Cortazar P, et al. Lancet 2014

Prinzip der post-neoadjuvanten Studien



Keine pCR

R

Standard

Experimentelle Therapie

Katherine: Study Design and Objectives

SURGERY

cT1-4, cN0-3, M0 HER2+
Preoperative therapy:
Anti-HER2/ Taxane ±
Anthracycline

Residual invasive tumor

14 x Trastuzumab 6mg/kg i.v. q3w

14 x T-DM1 3,6mg/kg i.v. q3w

Radiation per standard guidance; hormone therapy if ER or PgR pos

Primary Efficacy Objective: Invasive disease-free survival (IDFS);
3y-IDFS 70%→76,5% (HR 0,75)

Secondary Efficacy Objectives: IDFS, including second non-breast cancers; DFS; OS; distant recurrence-free interval (DRFI)

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Main Inclusion Criteria

- **cT1-4, cN0-3, M0 HER2 positive**, centrally confirmed invasive breast cancer (IHC 3+ or ISH + on pre-chemotherapy biopsy material; if not available, on surgical specimen)

- At least **6 cycles and 16 weeks** of preoperative therapy with at least **9 weeks each of HER2-directed therapy and taxane-based** chemotherapy (may overlap)

- **Pathologic evidence of residual invasive carcinoma in the breast or axillary lymph nodes** following completion of preoperative therapy

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Main Exclusion Criteria

- **Metastatic disease** or **progressive disease** during preoperative therapy
- Grade ≥ 2 **peripheral neuropathy**
- History of a **decrease in LVEF to <40% with prior trastuzumab**
- **Current known active liver disease**, e.g. due to HBV, HCV, autoimmune hepatic disorders or sclerosing cholangitis

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Top Recruitment Global

Country	Screened	Screen Failures	Randomized
GERMANY	355	63	**292**
UNITED STATES	252	75	**274**
FRANCE	167	28	**139**
ITALY	140	30	**110**
SPAIN	113	11	**92**

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Top Recruitment Germany

PI	Site	Randomized
Prof. Schneeweiss	Heidelberg	**19**
Fischer	Gelsenkirchen	**16**
Prof. Jackisch	Offenbach	**15**
PD Dr. Schrauder	Erlangen	**14**
Dr. Gerteis	Stuttgart	**12**
Prof. Salat	München	**11**
Prof. Untch	Berlin	**10**
Dr. Kuemmel	Essen	**10**
Dr. Wuelfing	Hamburg	**10**

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Timelines

- FPI March 2013
- LPI December 2015
- N=1487, 328 sites (in Germany 47 sites)
- First interim analysis after 257 events (ca. 2017)
- Final analysis after 384 events

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

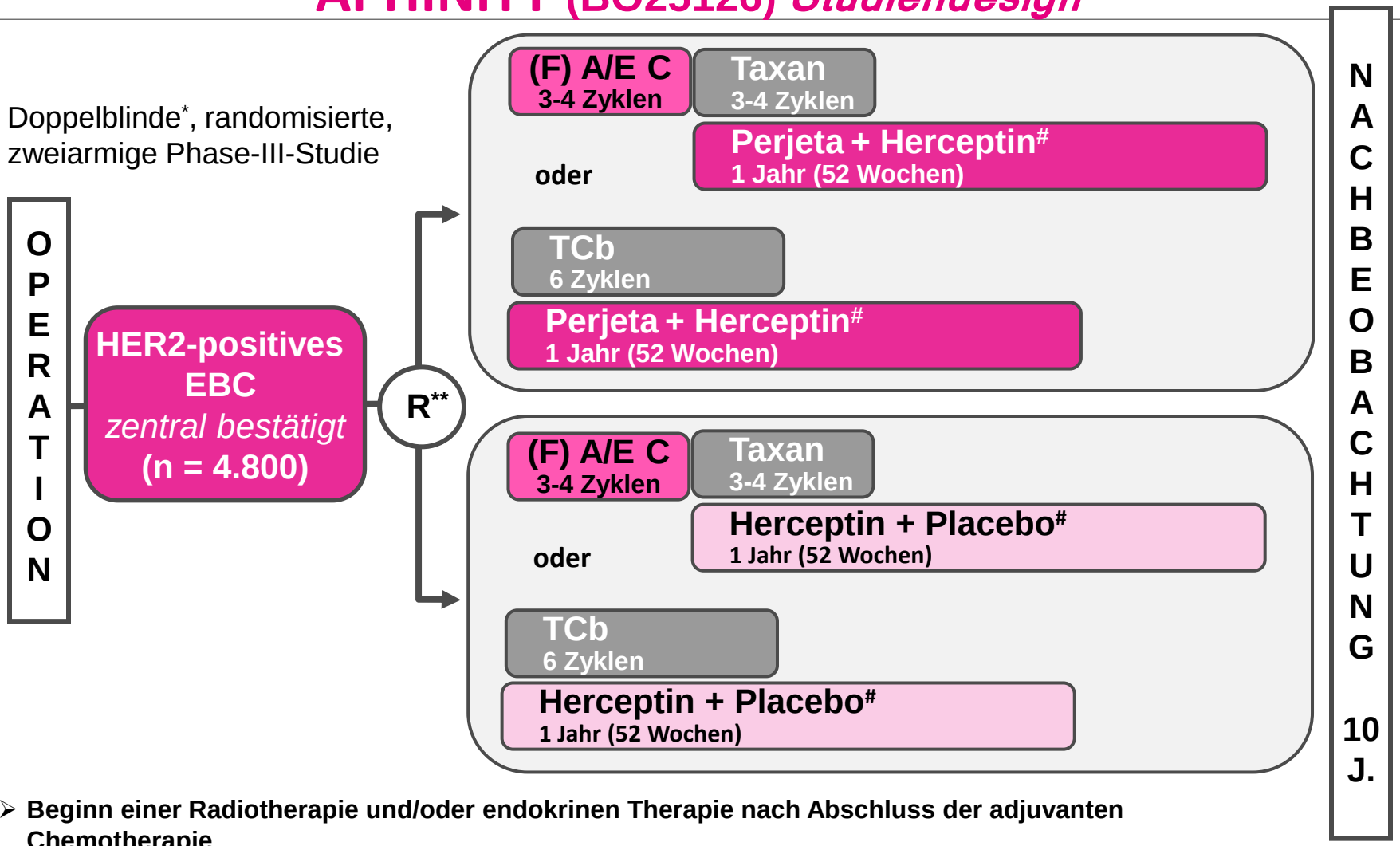
APHINITY

A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer.

BIG 4-11 / BO25126/ TOC4939G / GBG 67

GBG GERMAN BREAST GROUP

APHINITY (BO25126) *Studiendesign*



➢ **Beginn einer Radiotherapie und/oder endokrinen Therapie nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie**

* Personal im Studienzentrum, Patienten, Study Management Teams und Sponsor sind bezüglich der Therapiezuordnung verblindet.
** Randomisierung innerhalb von 8 Wochen nach OP; Therapiebeginn innerhalb von 1 Woche nach Randomisierung.
# Anti-HER2-Therapiezyklus alle 3 Wochen: Herceptin Dosierung 6 mg/kg i.v.; Perjeta Dosierung 420 mg i.v.; die Initialdosis von Perjeta in Zyklus 1 beträgt 840 mg; die Initialdosis von Herceptin in Zyklus 1 beträgt 8 mg/kg.
A = Doxorubicin; C = Cyclophosphamid; Cb = Carboplatin; E = Epirubicin; F = 5-Fluorouracil; T = Docetaxel o. Paclitaxel, q3w, alle 3 Wo. q2w alle 2 Wo.

GBG GERMAN BREAST GROUP

APHINITY (BO25126) *Einschlusskriterien*

Wesentliche Einschlusskriterien

- ✓ ≥ 18 Jahre
- ✓ ECOG ≤ 1
- ✓ Operables, invasives Mammakarzinom mit adäquater Exzision und entweder
  - nodalpositiv: jedes pT zulässig außer T0
  - nodalnegativ: > 1cm oder >0,5 – 1cm bei Risikofaktoren (G3 *oder* ER- und ER- und PgR-negativ *oder* Alter < 35 Jahre)

  Protokollamendment: seit Jan. 2013 kein weiterer Einschluss nodalnegativer nodalnegativer Patienten
- ✓ Hormonrezeptorstatus bekannt
- ✓ HER2-Überexpression IHC3+ und/oder -Amplifikation
- ✓ ISH+ (zentraler Test)
- ✓ LVEF ≥ 55 %
- ✓ Intervall Operation - Therapiebeginn: max. 8 Wochen
- ✓ Behandlungsbeginn innerhalb 1 Woche nach Randomisierung

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G Grading; ER Östrogenrezeptor; PgR Progesteronrezeptor; IHC Immunhistochemie; ISH In-Situ-Hybridisierung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877 - Produkt oder Anwendung noch nicht zugelassen -

APHINITY (BO25126)
Endpunkte

Primärer Endpunkt	Sekundäre Endpunkte
• Invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS)	• Invasives krankheitsfreies Überleben einschließlich sekundärer maligner außerhalb der Brust • Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Gesamtüberleben (OS) • Rezidiv-freies Intervall (RFI) • Kardiale Sicherheit • Sicherheit und Gesundheits-assoziierte Lebensqualität (HRQL: EORTC QLQ-EORTC QLQ-BR23, EQ-5D)

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877;
von Minckwitz G, *et al*. SABCS 2011 (Abstract OT1-02-04; poster presentation);

- Produkt oder Anwendung noch nicht zugelassen -

APHINITY (BO25126)
Statistische Annahmen Primäranalyse

- **Primäranalyse (ITT) wenn 379 iDFS-Ereignisse aufgetreten sind, jedoch mindestens 30 Monate nach Einschluss des letzten Patienten*.**

- Annahmen **basieren auf Ergebnissen der Studie BCIRG 006** und einer Nodal-negativ/Nodal-positiv-Verteilung von 35%/65%.

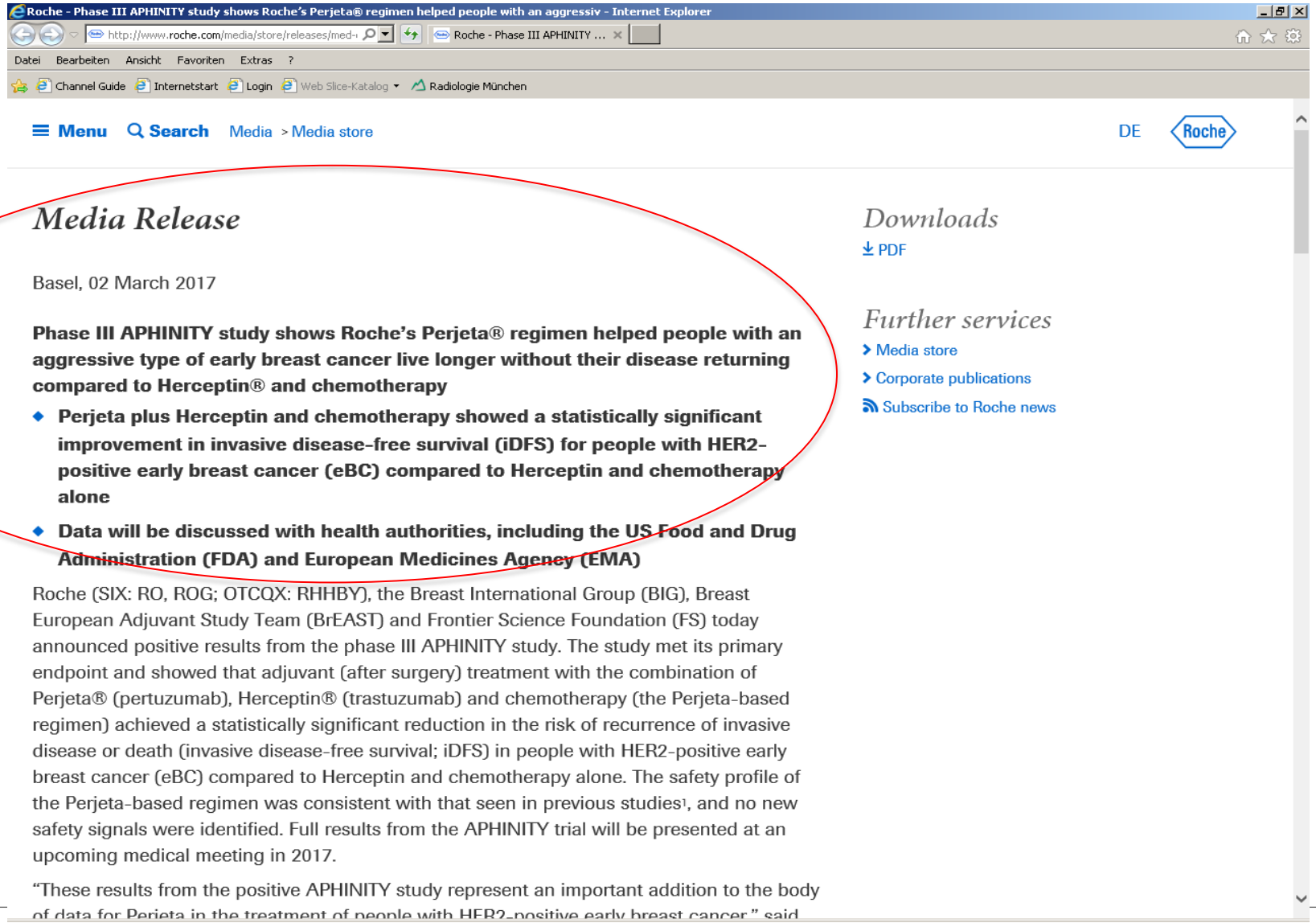
	3-year iDFS Rate Kontrollarm vs. PERJETA-Arm
HR = 0.75	89.2% vs. 91.8% (Δ = 2.6%)
Kleinster nachweisbarer Unterschied HR = 0.818	89.2% vs. 91.1%) (Δ=1.9%)

*Es konnten weibliche und männliche Patienten eingeschlossen werden.

Studienprotokoll APHINITY; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877;
von Minckwitz G, *et al*. SABCS 2011 (Abstract OT1-02-04; poster presentation);

GBG

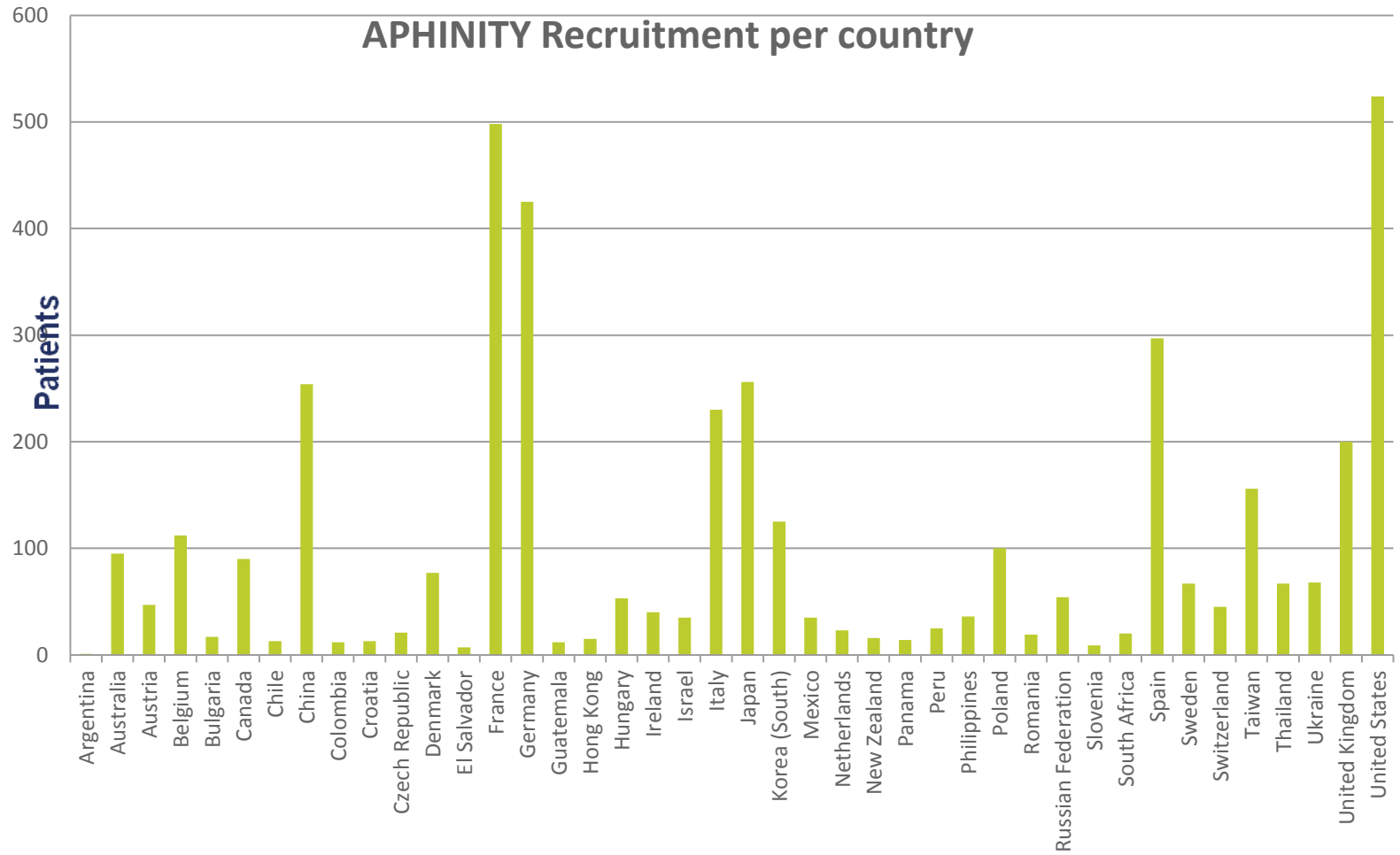
GERMAN BREAST GROUP



http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-03-02.htm

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Rekrutierung

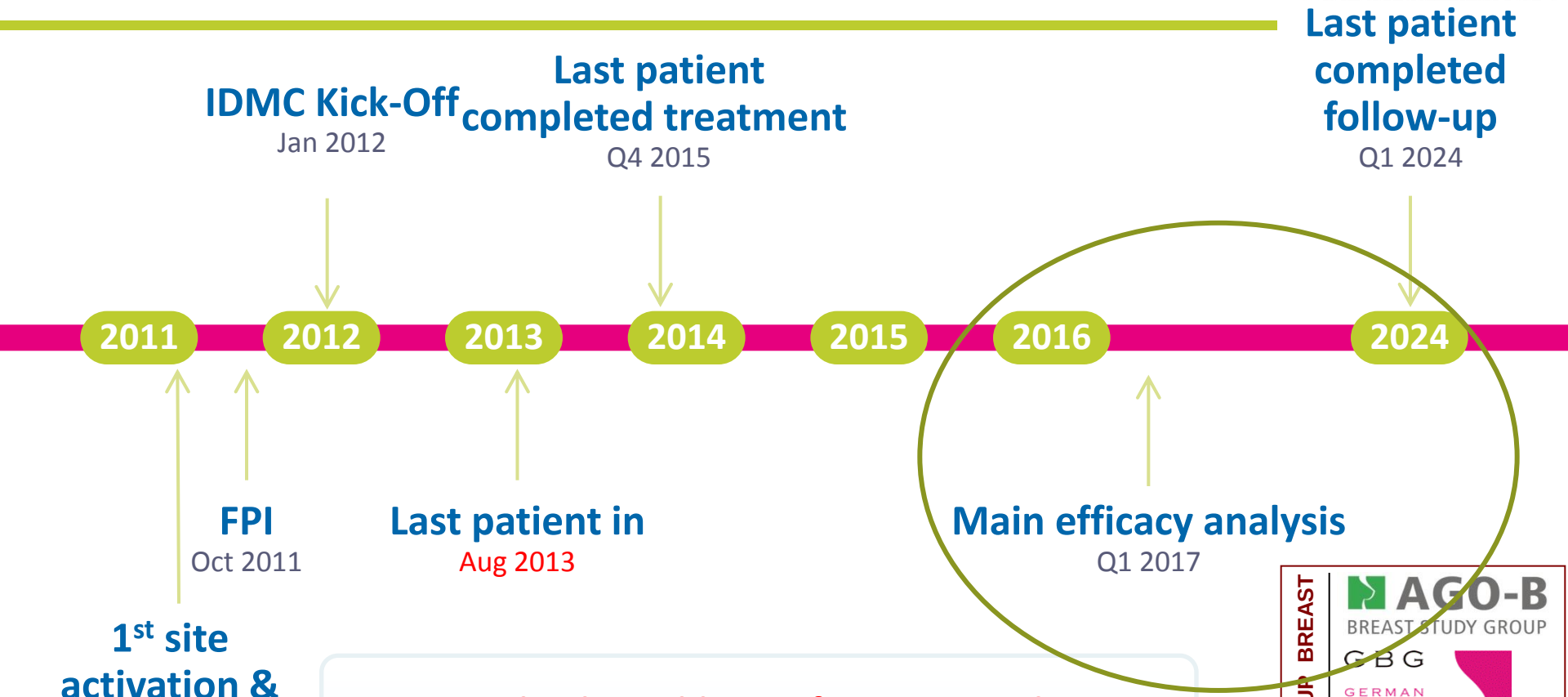


GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Rekrutierung deutsche Studiengruppen

NETWORK	Screening_Group.GROUP	TOTAL_PTS_SCREENED	TOTAL_PTS_RANDOMISED
BIG	ABCSG	65	47
BIG	AGO-B	106	86
BIG	ANZ BCTG	142	111
BIG	BOOG	24	23
BIG	CEEOG	26	18
BIG	DBCG	99	77
BIG	EORTC BCG	77	68
BIG	GAICO	2	1
BIG	GBG	307	225
BIG	GECO PERU	19	15
BIG	GEICAM	306	209
BIG	GOCCHI	15	13
BIG	GOIRC	59	48
BIG	IBCSG	300	249
BIG	ICORG	44	40
BIG	NCIC-CTG	129	90
BIG	ICR-CTSU/NCRI-BCSG partnership	265	200
BIG	SOLTI	118	88
BIG	SUCCESS	96	66
BIG	SweBCG	52	43
BIG	TCOG	189	140
BIG	UCBG	578	470
BIG	WSG	62	48
Independent site		2752	1848

APHINITY Study Timelines



Datenbank geschlossen für Primäranalyse 20.Feb2017 – Follow up Daten können wieder in BREAST eingetragen werden

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

HERZLICHEN DANK!