



PenelopeB, Pallas und MonarchE – und nun?

Untertitel

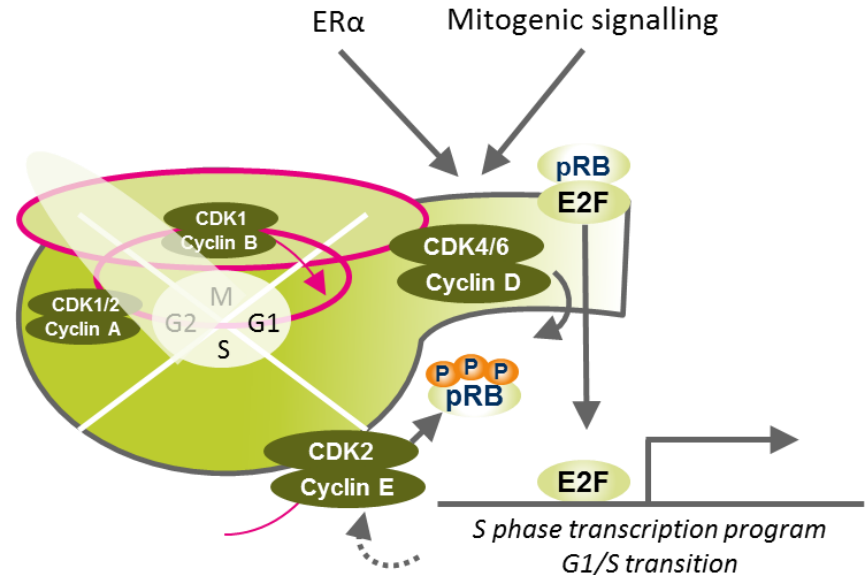
Conflict of Interest

S. Loibl reports grants and honorarium to institution from Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer, Roche and; honorarium to institution from BMS, Eisgenix, Lilly, Merck, MSD; Seattle Genetics, PriME/Medscape, Piere-Fabre, Puma Samsung, and grants to institution from Teva, Vifor and Immunomedics; personal fee from Chugai and has a patent EP14153692.0 pending.

Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) 4/6

Östrogenrezeptor-positiver Brustkrebs:

- Das Wachstum von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs ist von Cyclin D1 abhängig, einem direkten Transkriptionsziel des Östrogenrezeptors
- Cyclin D1 aktiviert CDK 4/6 was zum Übergang in die G1–S Phase und dem Eintritt in den Zellzyklus führt¹
- Resistenz gegen eine endokrine Therapie steht in Verbindung mit einer anhaltenden Abhängigkeit von Cyclin D1 & CDK 4/6

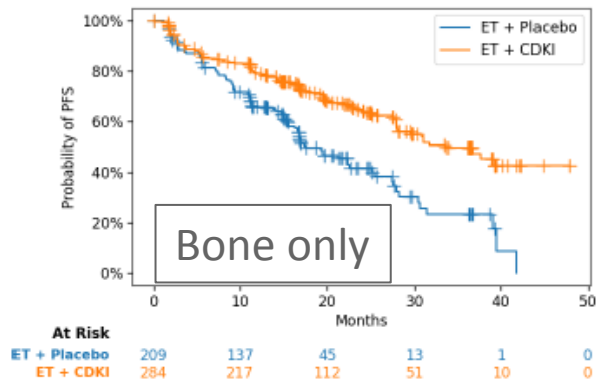
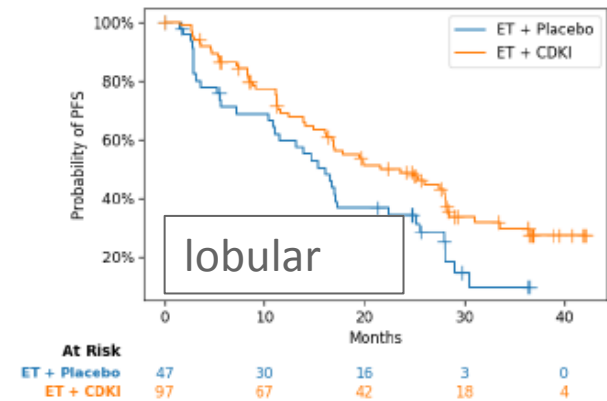
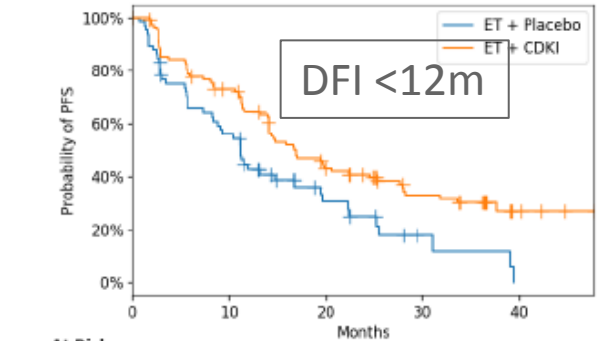
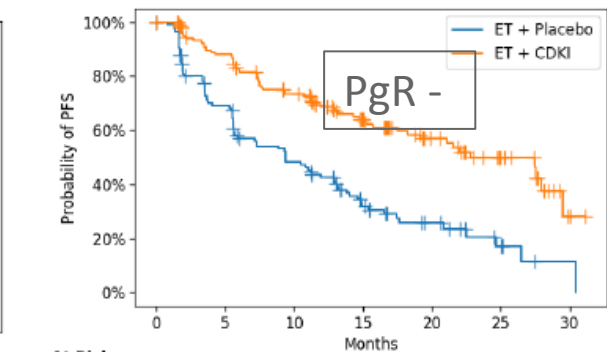
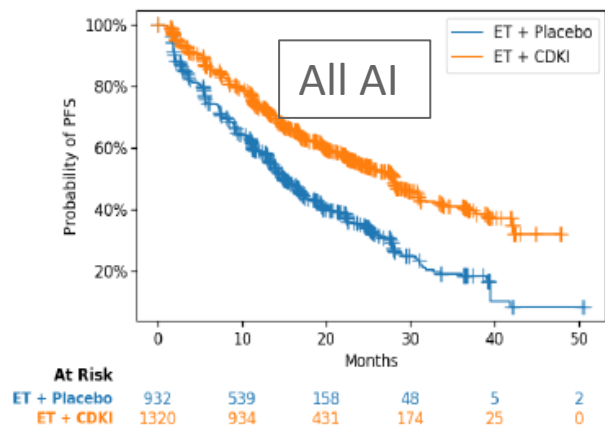




FDA Metaanalyse

	Number of Patients	HR (95% CI)	HR range in individual trials	Median PFS CDK + ET	Median PFS Placebo + ET	Difference in Median PFS	Difference in Median PFS range in individual trials
All Pooled Trials	4200	0.59 (0.54, 0.64)	0.50, 0.61	8.8	6.8, 13.3; 1 trial MNE
AI (1st line setting)	2252	0.55 (0.49, 0.62)	0.54, 0.56	28.0	14.9	13.1	13.0, 13.3; 1 trial MNE
Fulvestrant (1st or 2nd line settings)	1948	0.58 (0.51, 0.65)	0.50, 0.61	7.4	6.8, 7.8

FDA Metaanalyse zu CDK 4/6 Hemmern



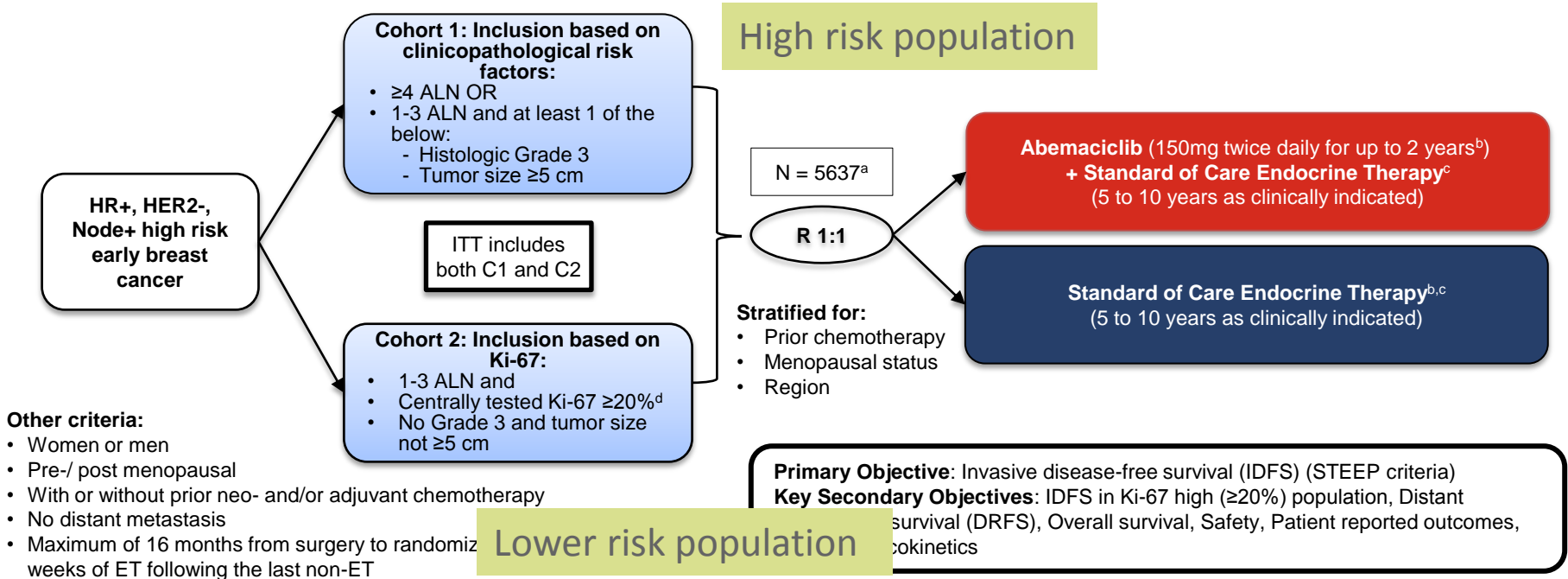
Zusammenfassung metastasierter Brustkrebs

- **CDK4/6 Hemmer verbessern das progressionsfreie Überleben in der 1. und 2. Linie bei metastasiertem Brustkrebs, was sich in einer Verbesserung des Gesamtüberlebens niederschlägt**
- **Das Ergebnis verbessert sich unabhängig von der Vorbehandlung, des Menopausenstatus, der endokrinen Sensitivität und dem Ort der Metastasen**
- **Bisher wurden keine Biomarker identifiziert, um eine Untergruppe mit mehr oder weniger Nutzen auszuwählen**
- **Studien können und sollten nicht verglichen werden**

CDK4/6 Hemmer beim frühen Brustkrebs

	PENELOPE-B	PALLAS	MonarchE	NATALEE
Sponsor/Collaborator	GBG	ABCSG/AFT	Eli Lilly/NSABP	TRIO/Novartis
CDK 4/6 Hemmer	Palbociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
Sample Size	1250	5600	5637	5000
Design	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3
	randomisiert	randomisiert	randomisiert	(nicht) randomisiert
	Placebo-kontrolliert	unverblindet	unverblindet	unverblindet
Patientinnenpopulation	Hochrisiko	Stage II-III	Hochrisiko	Stage II-III
Dauer der Kombinationstherapie	1 Jahr 125mg/m² d1-21 q28 (13 Zyklen) ET mindestens 5 Jahre	2 Jahre 125mg/m² d1-21 q28 (26 Zyklen) mindestens 5 Jahre ET insgesamt	2 Jahre 150mg cont. (26 Zyklen) mindestens 5 Jahre ET insgesamt	400mg d 1-21 q28 3 Jahre; mindestens 5 Jahre ET
Primärer Endpunkt	invasiv-krankheitsfreies Überleben	invasiv-krankheitsfreies Überleben	invasiv-krankheitsfreies Überleben	invasiv-krankheitsfreies Überleben
Erste Ergebnisse berichtet	Dezember 2020	September 2020	September 2020	Dezember 2025

monarchE Studiendesign

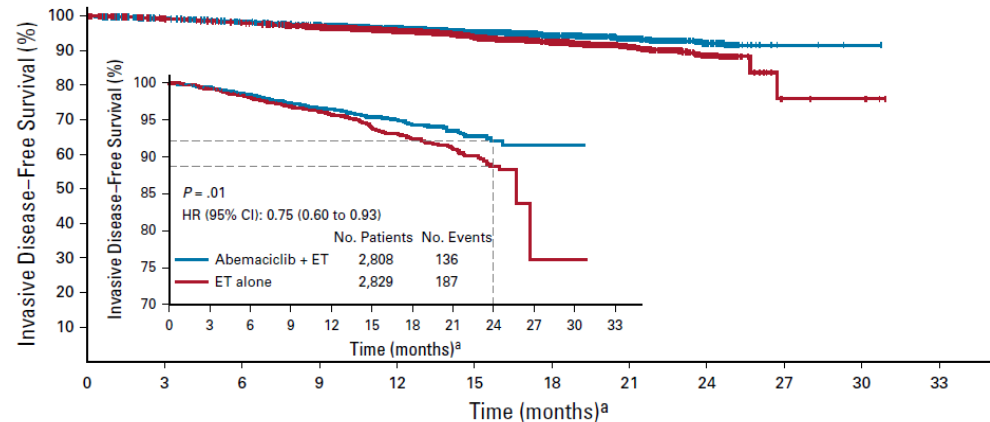


Other criteria:

- Women or men
- Pre-/ post menopausal
- With or without prior neo- and/or adjuvant chemotherapy
- No distant metastasis
- Maximum of 16 months from surgery to randomization
- Maximum of 16 weeks of ET following the last non-ET

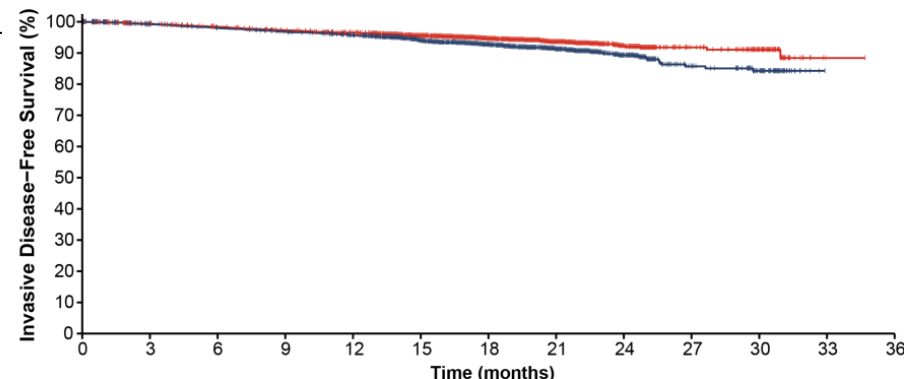
^aRecruitment from July 2017 to August 2019; ^bTreatment period = first 2 years on study treatment after randomization; ^cEndocrine therapy of physician's choice [e.g. aromatase inhibitors, tamoxifen, LHRH agonist]; ^dKi-67 expression assessed in all patients from both cohorts with suitable untreated breast tissue using Ki-67 immunohistochemistry Assay by Dako/Agilent
Abbreviations: ALN, positive axillary lymph nodes; R, randomized

monarchE Primäres Studienziel iDFS



No. at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Abemaciclib + ET	2,808	2,676	2,613	2,543	1,996	1,371	918	566	245	3	1	0
ET alone	2,829	2,699	2,649	2,562	2,013	1,405	932	586	262	7	6	0

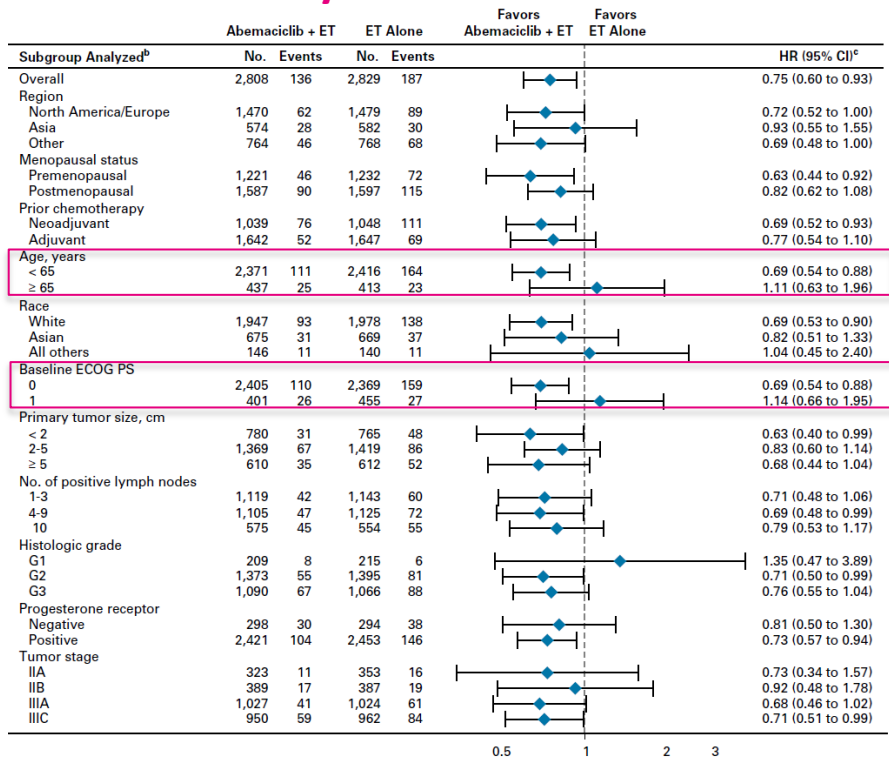


Number at risk

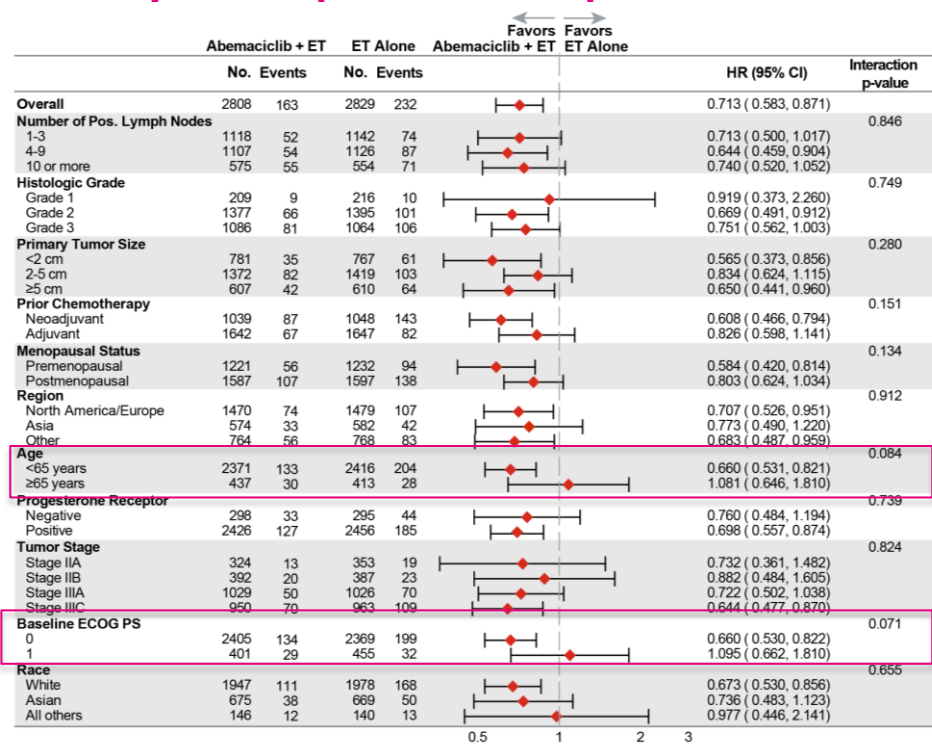
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Abemaciclib + ET	2808	2680	2619	2573	2519	2076	1487	1029	619	133	94	1	0
ET Alone	2829	2700	2653	2609	2548	2093	1499	1033	627	131	102	0	0

monarchE Primäres Studienziel iDFS

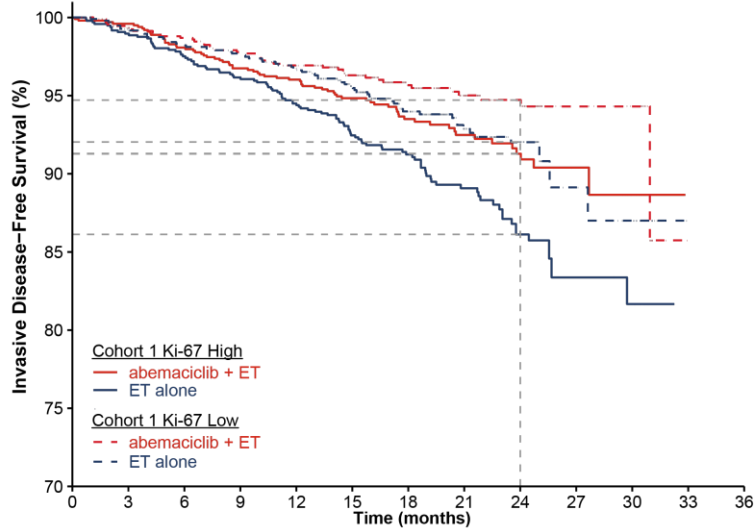
Zwischenanalyse



Analyse zum primären Endpunkt



monarchE: prognostischer Wert von Ki-67



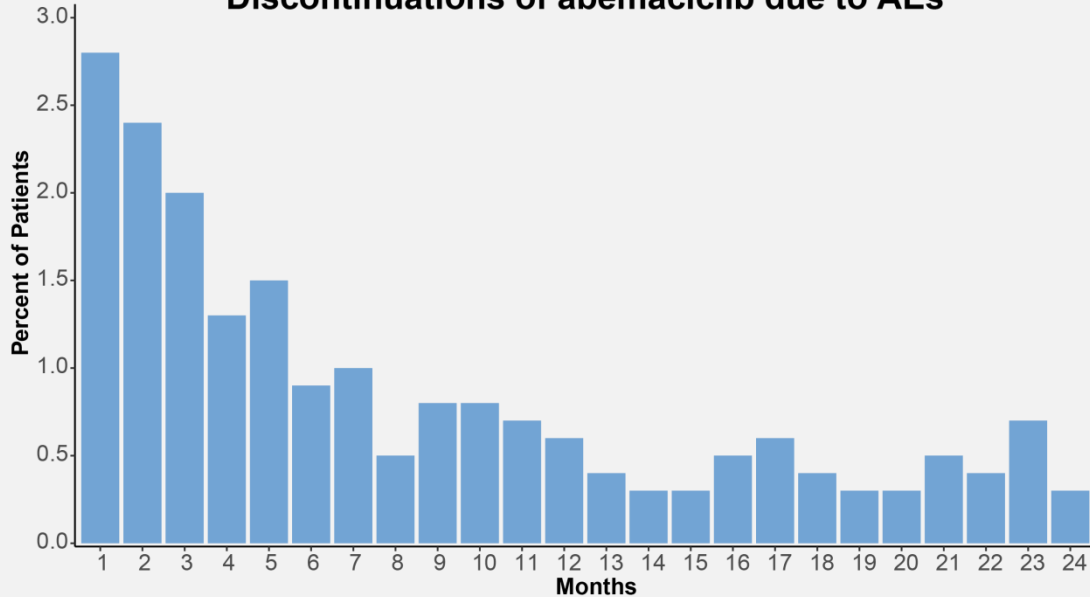
Populations	Treatment Arm	Patients n	Events n	2-Year IDFS rates (%; 95% CI)
Cohort 1 Ki-67 High	Abemaciclib + ET	1017	71	91.3 (88.9, 93.2)
	ET alone	986	106	86.1 (83.1, 88.7)
Cohort 1 Ki-67 Low	Abemaciclib + ET	946	43	94.7 (92.8, 96.1)
	ET alone	968	63	92.0 (89.7, 93.9)

2-Jahres iDFS-Raten in den reinen ET-Armen veranschaulichen den prognostischen Wert von Ki-67

monarchE: Abemaciclib Abbrüche

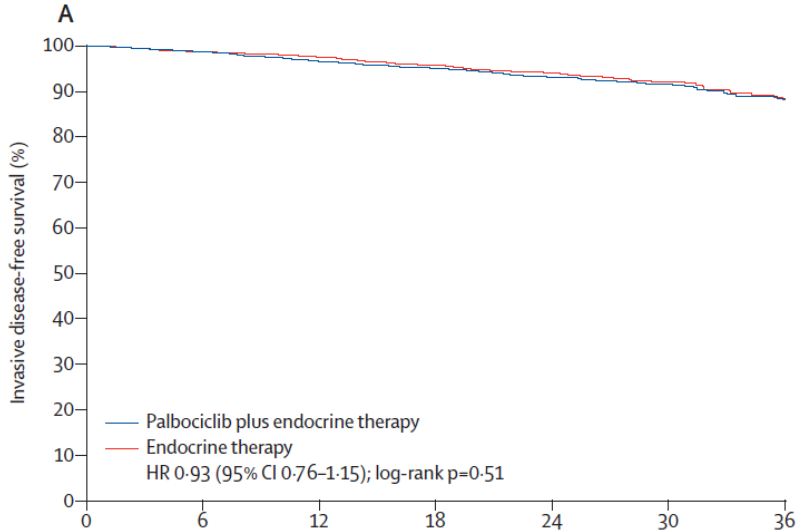
- Mehr als die Hälfte der frühen Abbrüche aufgrund von AEs traten innerhalb der ersten 5 Monate der Behandlung auf

Discontinuations of abemaciclib due to AEs



Treatment Discontinuation	Abemaciclib + ET N=2791, n (%)	ET alone N=2800, n (%)
For any reason	773 (27.7) ^a	410 (14.6)
Due to AEs, including deaths due to AEs	481 (17.2) ^c	23 (0.8)
Diarrhea	141 (5.1)	0
Fatigue	53 (1.9)	0
Neutropenia	26 (0.9)	0
Withdrawal by subject	156 (5.6)	160 (5.7)
IDFS/DRFS events	136 (4.9)	204 (7.3)
Deaths due to study disease	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Noncompliance	8 (0.3)	0
Other ^b	32 (1.1)	21 (0.8)

PALLAS: Primäres Studienziel iDFS



Number at risk (number censored)

	0	6	12	18	24	30	36
Palbociclib plus endocrine therapy	2883 (0)	2684 (163)	2563 (253)	1946 (827)	1257 (1488)	583 (2145)	163 (25)
Endocrine therapy	2877 (0)	1649 (192)	2535 (250)	1953 (796)	1275 (1444)	574 (2131)	172 (25)

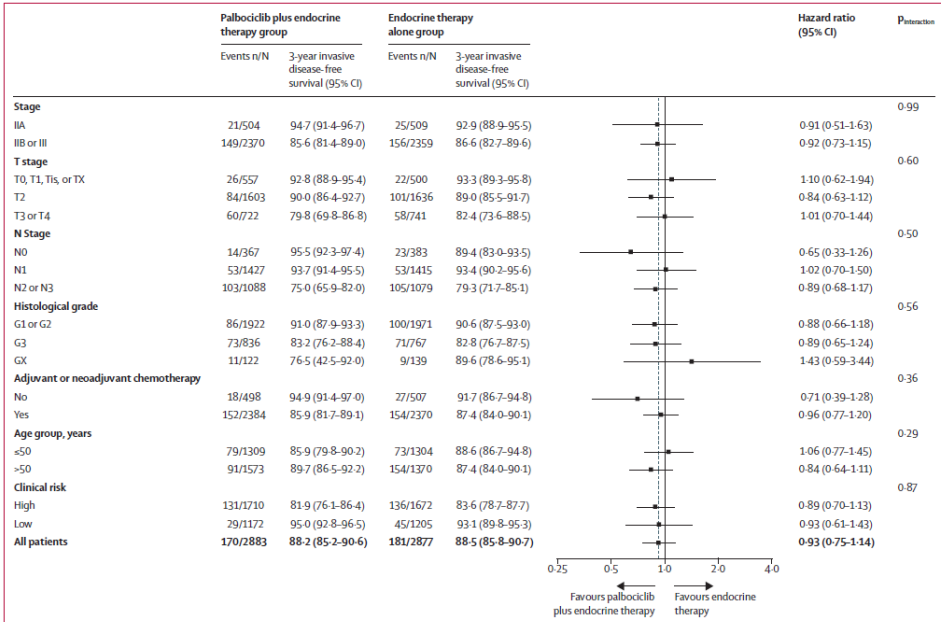


Figure 2: HR for palbociclib intake duration (\geq or $<$) up to 6, 12, 18, 24 months.

(HR $<$ 1 suggests longer palbociclib duration correlates with improved iDFS.)

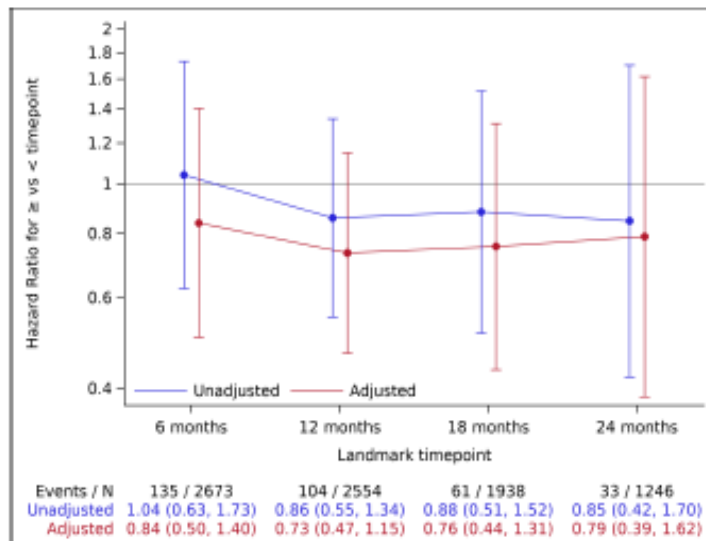
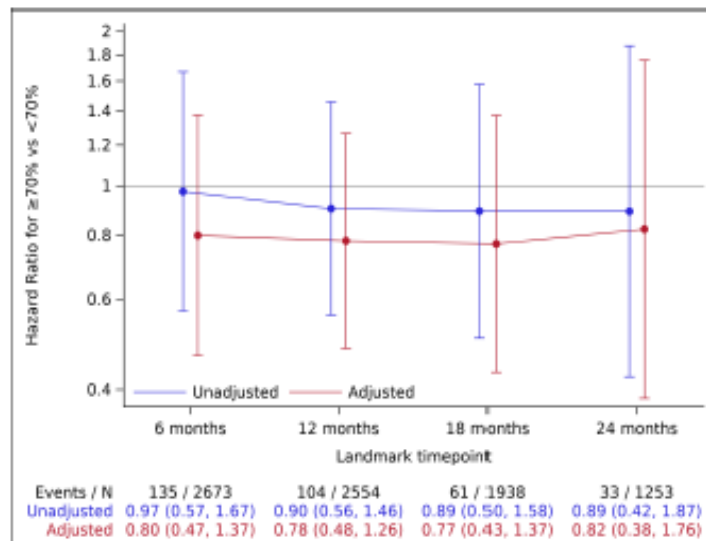


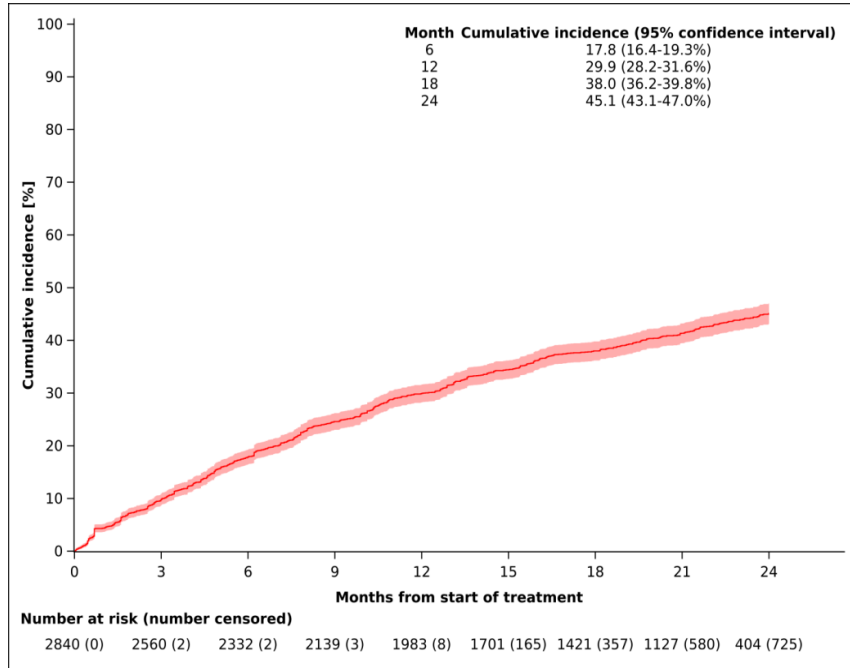
Figure 3: HR for palbociclib exposure intensity (\geq or $<$ 70%) up to 6, 12, 18, 24 months.

(HR $<$ 1 suggests \geq 70% exposure intensity correlates with improved iDFS.)

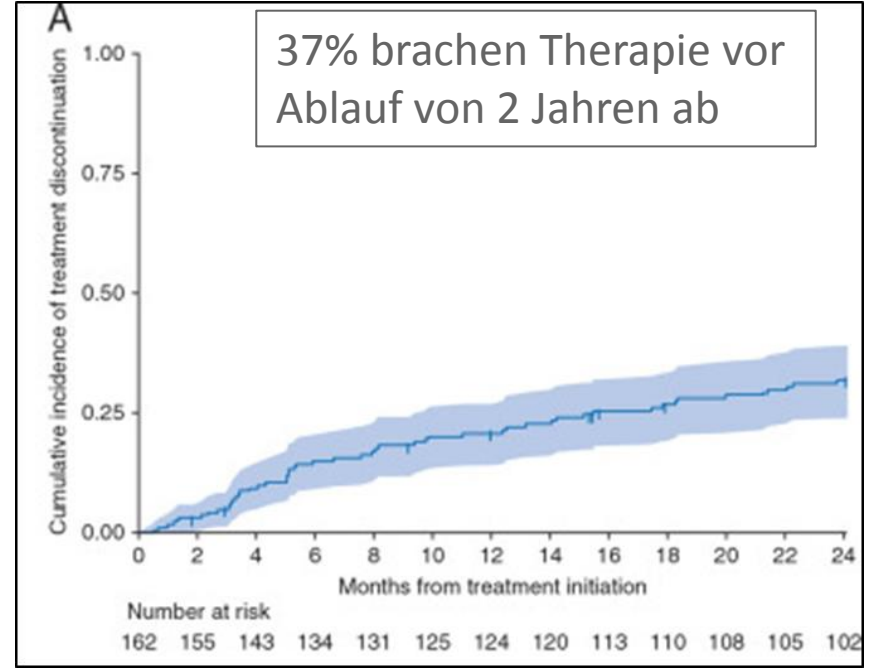


Kumulative Inzidenz des vorzeitigen Absetzens von Palbociclib

PALLAS



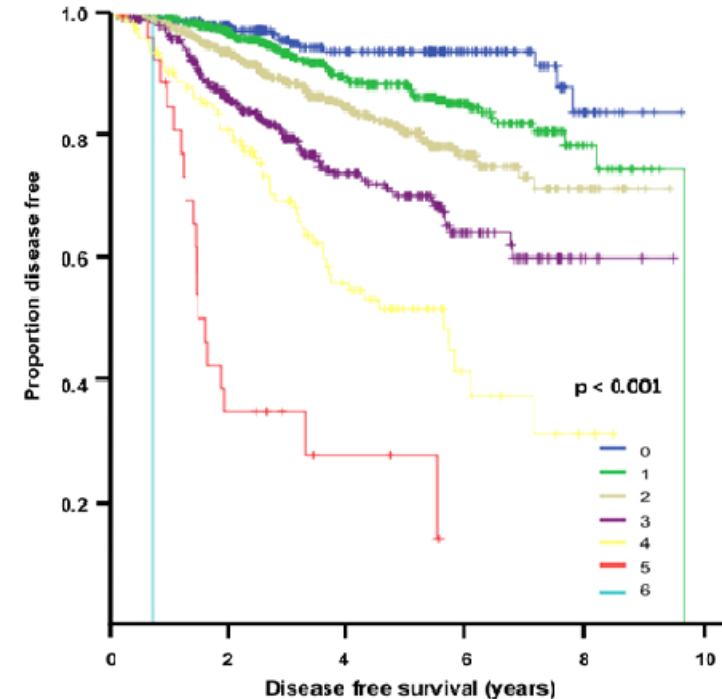
Phase II



Hintergrund

- Patientinnen ohne pCR haben eine schlechte Prognose¹
- CPS-EG score identifiziert Patientinnen mit hohem Risiko nach der NACT.²
- Die Ergebnisse konnten in der GBG gepoolten Analyse bestätigt werden für die HR+/HER2- Gruppe.³
- Patients mit einem CPS-EG score 3 von 2 mit ypN+ (ca. 25% Gesamtpopulation) haben ein 3Jahres DFS von 77%
- Der CDK4/6 Inhibitor Palbociclib in Kombination mit ET verlängert das PFS und OS beim mBC ^{4,5}
- Das Ziel der PENELOPE-B Studie war zu untersuchen, ob die Hinzunahme von Palbociclib das Überleben verbessert.
- The trial started in December 2013

Clinical pathological stage–estrogen/grade Staging System (CPS-EG) as Selection Criterion²



Studiendesign der PenelopeB Studie

N=1250

- HR+/HER2- breast cancer
- no pCR after NACT
- CPS-EG score ≥ 3 or ≥ 2 with ypN+

Primary Endpoint: iDFS

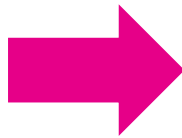
Stratification factors

- Nodal status: ypN 0-1 vs ypN2-3
- Age: ≤ 50 vs > 50 yrs
- Ki-67: $> 15\%$ vs $\leq 15\%$
- Region: Asian vs non Asian
- CPS-EG Score: ≥ 3 vs 2 and ypN+

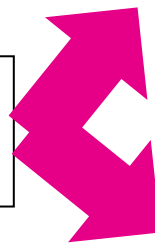
**Neoadjuvant
Chemotherapy**



**Surgery +/-
Radiotherapy**



**R
1:1**



Palbociclib

125 mg once daily p.o.
d1-21, q28d for 13 cycles

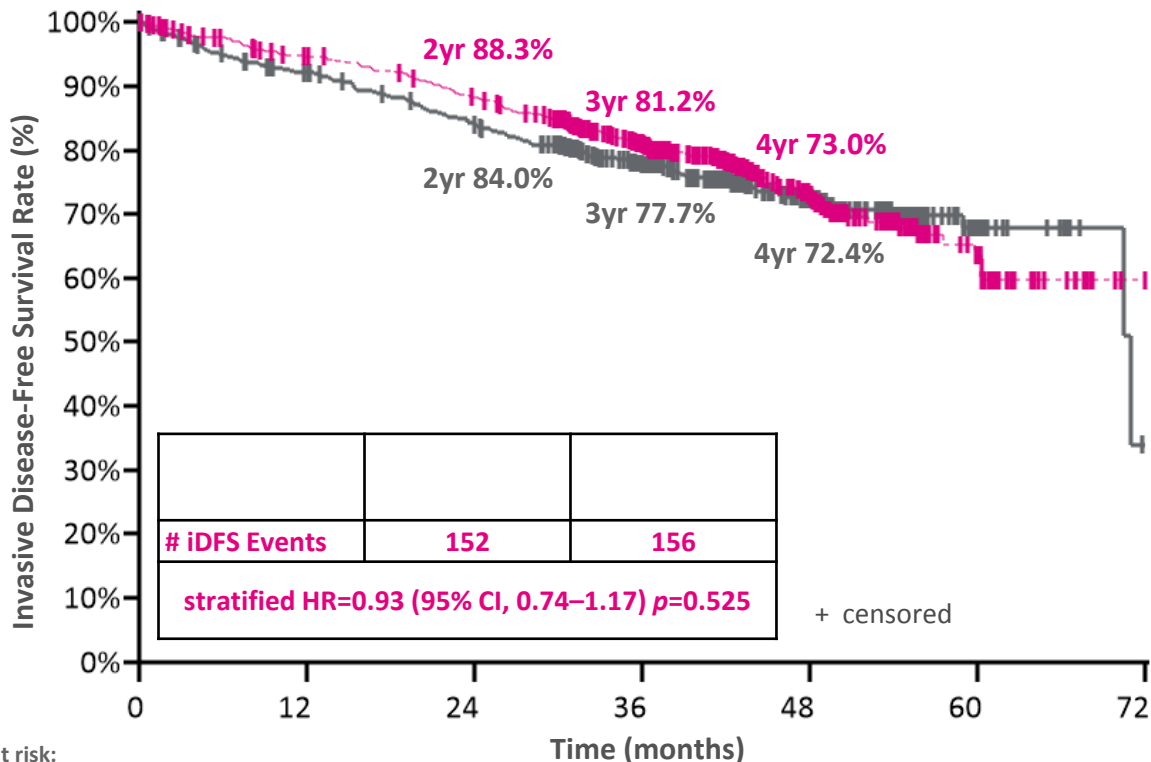
Placebo

d1-21, q28d for 13 cycles

All patients will receive concomitantly endocrine therapy according to local standards

Penelope-B: [ClinicalTrials.gov NCT01864746](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01864746)

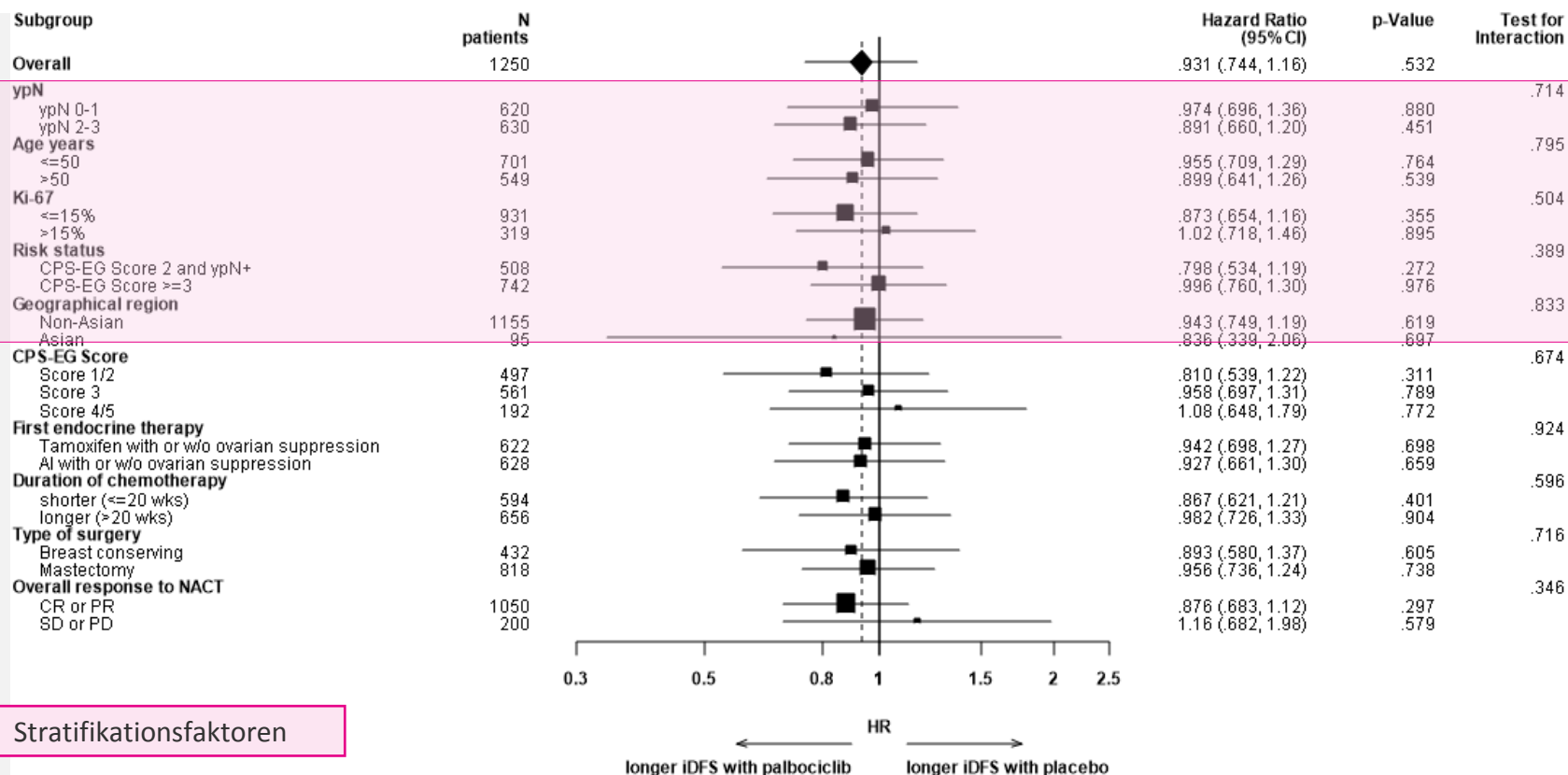
PenelopeB: Primärer Endpunkt iDFS



Medianes Follow-Up
42.8 Monate

* Weighted log-rank test based on the CHW method, taking into account the adaptive sample size re-estimation and group-sequential nature of the design

PenelopeB: Subgruppen iDFS



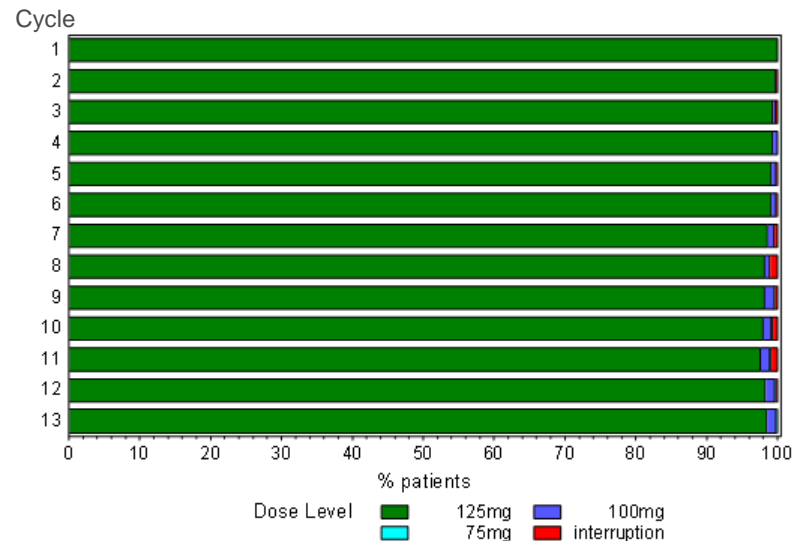
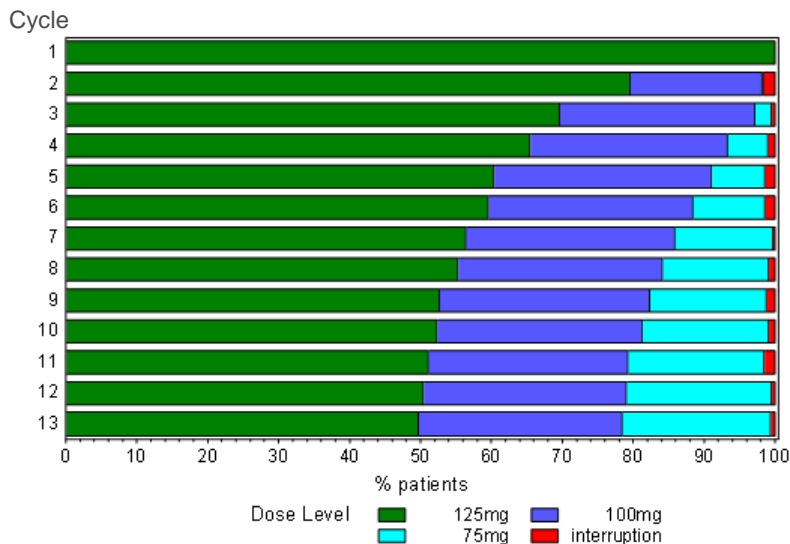
Stratifikationsfaktoren

This presentation is the intellectual property of GBG.

PenelopeB: Dosisreduktionen

Palbociclib, N=633

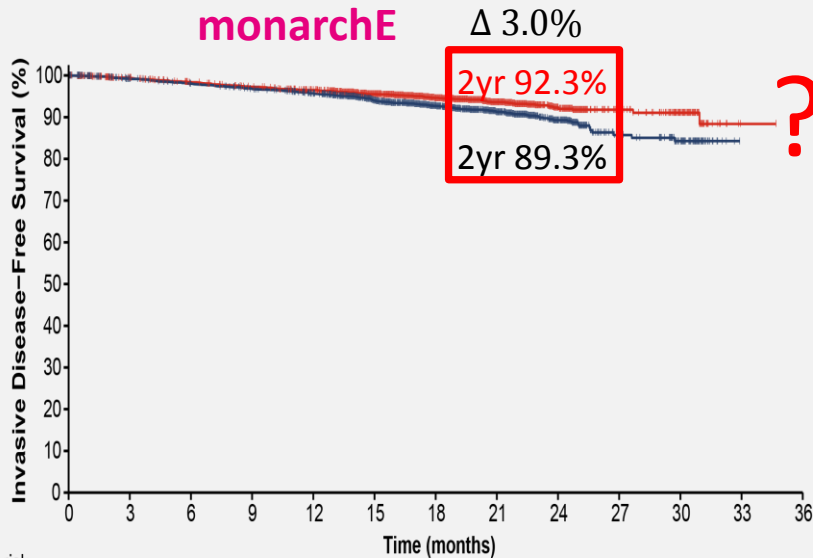
Placebo, N=611



Unterbrechung= Zyklus nicht komplett erhalten / Zyklus gestartet und innerhalb der ersten 5 Tage unterbrochen

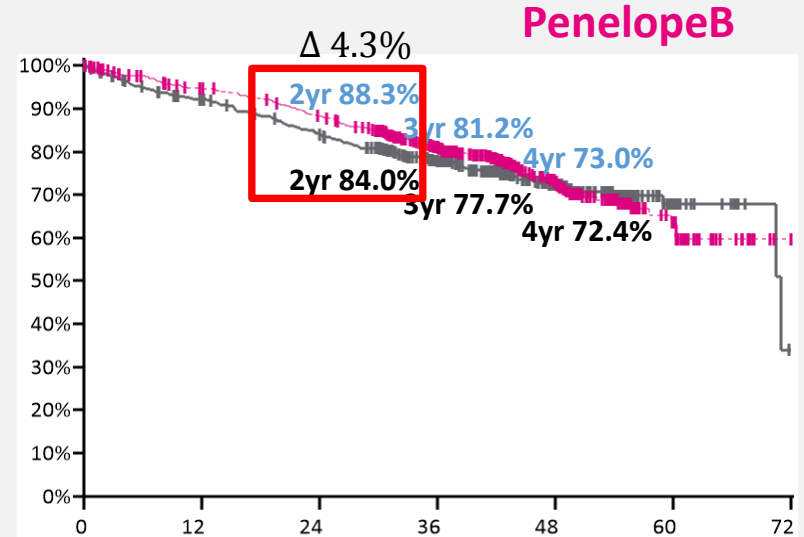
Studienvergleich: monarchE vs. PenelopeB

- Warum unterschiedliche Ergebnisse in diesen Studien (oder gibt es keine) ?
- Behandeln wir nur okkulte Metastasen?



Number at risk

Abemaciclib + ET	2808	2680	2619	2573	2519	2076	1487	1029	619	133	94	1	0
ET Alone	2829	2700	2653	2609	2548	2093	1499	1033	627	131	102	0	0



Vergleich von Nebenwirkungen/Compliance hinsichtlich der Vorbehandlung

	monarchE %	PALLAS %	Penelope-B %
Early disc other than event	23%	39%	15%
Dose reduction	41% (overall)	49% (at 1year)	50% (at 1year)
Prior chemotherapy	95%	88%	100%
Neutropenia G3-4	18.6%	63.1% with CHT vs 53% (no CHT)	70%
Anaemia	24.6%	23.4%	74%
Thrombocytopaenia	13.1%	21.4%	56.6%
Fatigue	41.2%	38.5%	66.4%
Hot flushes*	14%	24.2%	43.8%
Nausea	28.4%	19.2%	23.7%
Alopecia	9.1%	17.5%	14.7%
Diarrhea	82.2 (7.6%)	16.4% vs.5%	18.3% vs 15.7%
Interstitial lung disease	2.7%	0.5%	?

Johnston S et al. J Clin Oncol 2020;
Mayer EL et al. Lancet Oncol 2021;
Loibl S et al. J Clin Oncol 2021 accepted

This presentation is the intellectual property of GBG.

* Lower with the CDK4/6 inhibitor

Zusammenfassung

MonarchE zeigte ein signifikant verbessertes iDFS mit Abemaciclib zusätzlich zu ET HR 0.75/0.71

- Nicht alle Patientinnen hatten ein sehr hohes Risiko - Einschluss mit Ki-67 > 20%; pN1 unabhängig von Grading und Tumorgröße möglich - 95% erhielten eine Chemotherapie
- Nur 12,5% beendeten die Abemaciclib-Therapie
- Follow-up kurz: 15 Monate und 19 Monate
- Ki-67 ist ein Prognosefaktor, aber nicht prädiktiv für den Effekt von Abemaciclib
- Akzeptables Toxizitätsprofil und Abbruchrate
- Wie viele Patientinnen mit niedrigem Ki-67 haben keine Chemotherapie erhalten?

PALLAS zeigte kein signifikant verbessertes iDFS mit Palbociclib zusätzlich zu ET HR 0.93 - Zwischenanalyse „futile“

- 80% erhielten eine Chemotherapie, trotz 1000 Patientinnen mit Stage I - größte Kohorte ohne Chemotherapie-Vorbehandlung
- Nur 25% hatten die Palbociclib-Therapie zum Zeitpunkt der Analyse beendet, hohe Abbruchrate
- Follow-up kurz <24 Monate

Zusammenfassung

PenelopeB zeigte kein signifikant verbessertes iDFS mit Palbociclib zusätzlich zu ET HR 0.93

- **2-Jahres und 3-Jahres iDFS zeigten einen Unterschied von 3-4% zugunsten von Palbociclib**
- **Alle Patientinnen hatten nach neoadjuvanter Chemotherapie ein sehr hohes Risiko**
- **Nur ~ 25% hatten einen Ki-67 > 15% nach der Op**
- **Alle Patientinnen beendeten die Studientherapie**
- **Follow-up 43 Monate**
- **Toxizitätsprofil nach Chemotherapie höher**
- **Ein Jahr Therapie scheint zu kurz zu sein - selbst bei der Behandlung von Mikrometastasen; die mediane Dauer der Erstlinientherapie beträgt mindestens 24 Monate**

Fazit Fragen?

- **Längeres Follow-Up für alle Studien erforderlich, insbesondere für monarchE, um nachzuweisen, ob der frühe Unterschied anhält.**
- **Patientinnen mit mittlerem bis hohem Risiko wurden in monarchE aufgenommen. Wie können diese Patientinnen am besten ausgewählt werden?**
- **Patientinnen mit hohem Ki-67 haben relativ gleichen Nutzen, aber höheren medizinischen Bedarf.**
- **Profitieren auch Patientinnen mit mittlerem Risiko? Brauchen sie alle Chemotherapie - monarchE nur Chemotherapie vorbehandelte Patientinnen und PALLAS noch nicht reif für diese Kohorte.**
- **Heilen wir Patientinnen wirklich? Oder behandeln wir nur mikrometastatische Erkrankungen?**
- **Sind 2 Jahre lang genug? NATALEE verwendet 3 Jahre und eine Dosis von 400 mg (niedriger als bei metastasiertem Brustkrebs).**
- **Müssen wir kontinuierlich behandeln? Neoadjuvante Studien legen dies nahe und monarchE ist die einzige Studie, die eine Verbesserung mit kontinuierlich verabreichtem Abemaciclib zeigt.**
- **Gibt es einen Unterschied zwischen Abemaciclib und Palbociclib oder Ribociclib? Studien im metastasierten Brustkrebs sagen NEIN.**



- Längeres Follow-Up für alle Studien erforderlich, insbesondere für monarchE, um nachzuweisen, ob der frühe Unterschied anhält.
- Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die nicht auf Chemotherapie ansprechen, sind im Vergleich zu Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, mit einer geringeren Überlebensdauer verbunden. Wie können diese Patientinnen von CDK4 / 6 gehofft werden?
- Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, sind im Vergleich zu Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die nicht auf Chemotherapie ansprechen, mit einer höheren Überlebensdauer verbunden. Die Rolle in der Zukunft ist derzeit nicht klar.
- Profitieren auch Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, von einer zusätzlichen Behandlung mit CDK4 / 6? Langzeit-Follow-up dringend erforderlich !!
- Heilen wir Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, mit einer zusätzlichen Behandlung mit CDK4 / 6? Laufende Studien müssen abgewartet werden, um eine genauere Antwort zu erhalten.
- Sind 2 Jahre langzeitige Follow-up für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, notwendig? Bis dahin ist Abemaciclib zusätzlich zur ET für 2 Jahre eine Option für Hochrisikopatientinnen nach Chemotherapie - aber Nutzen und Nebenwirkungen müssen abgewogen werden.
- Müssen wir kontinuierlich CDK4 / 6 für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, weiter untersuchen? Müssen wir kontinuierlich CDK4 / 6 für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, weiter untersuchen? monarchE ist die einzige Studie, die die Wirksamkeit von Abemaciclib zeigt. Weitere Studien im metastasierten Brustkrebs sind erforderlich.
- Gibt es einen Unterschied in der Überlebensdauer zwischen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die auf Chemotherapie ansprechen, und Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die nicht auf Chemotherapie ansprechen? metastasierten Brustkrebs sagen NEIN.

Acknowledgements

External Partners

GBG

Cooperating partners



Carsten Denkert
Paul Jank
Wolfgang Schmitt

GBG



Rita Schmutzler
Kerstin Rhiem
Eric Hahnen



GBG Subboard Members

GBG Team

