

3. Leipziger Post-SABCS

Neues zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie

Bahriye Aktas

Universitätsklinikum Leipzig

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde

Leipzig 22.01.2019



SABCS

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM
December 10-14, 2019

Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, Texas, USA





Year	Year No.	Registrations	Papers Accepted	Exhibitors	No. of Countries
1990	13th	526	201	15	24
1991	14th	685	237	23	25
1992	15th	749	218	23	25
1993	16th	763	240	23	26
1994	17th	1056	264	28	29
1995	18th	1283	301	20	38
1996	19th	1533	303	22	42
1997	20th	1980	365	40	43
1998	21st	2530	433	40	47
1999	22nd	2749	218	23	25
2000	23rd	3796	438	40	61
2001	24th	3320	432	38	52
2002	25th	4876	543	56	67
2003	26th	5820	590	68	82
2004	27th	6810	721	84	86
2005	28th	7666	805	106	89
2006	29th	8017	893	97	83
2007	30th	8503	813	105	86
2008	31st	8936	1064	98	92
2009	32nd	8493	1169	102	93
2010	33rd	7913	1035	91	93
2011	34th	7724	1264	79	103
2012	35th	7584	1432	68	96
2013	36th	7625	1298	65	107
2014	37th	7913	1333	74	94
2015	38th	7576	1367	82	93
2016	39th	7470	1398	77	93
2017	40th	7453	1250	88	86
2018	41st	7749	1596	88	88



- ☞ Schmid et al: KEYNOTE-522
- ☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)
- ☞ Gavila et al: CORALLEEN
- ☞ Picard et al: APHINITY

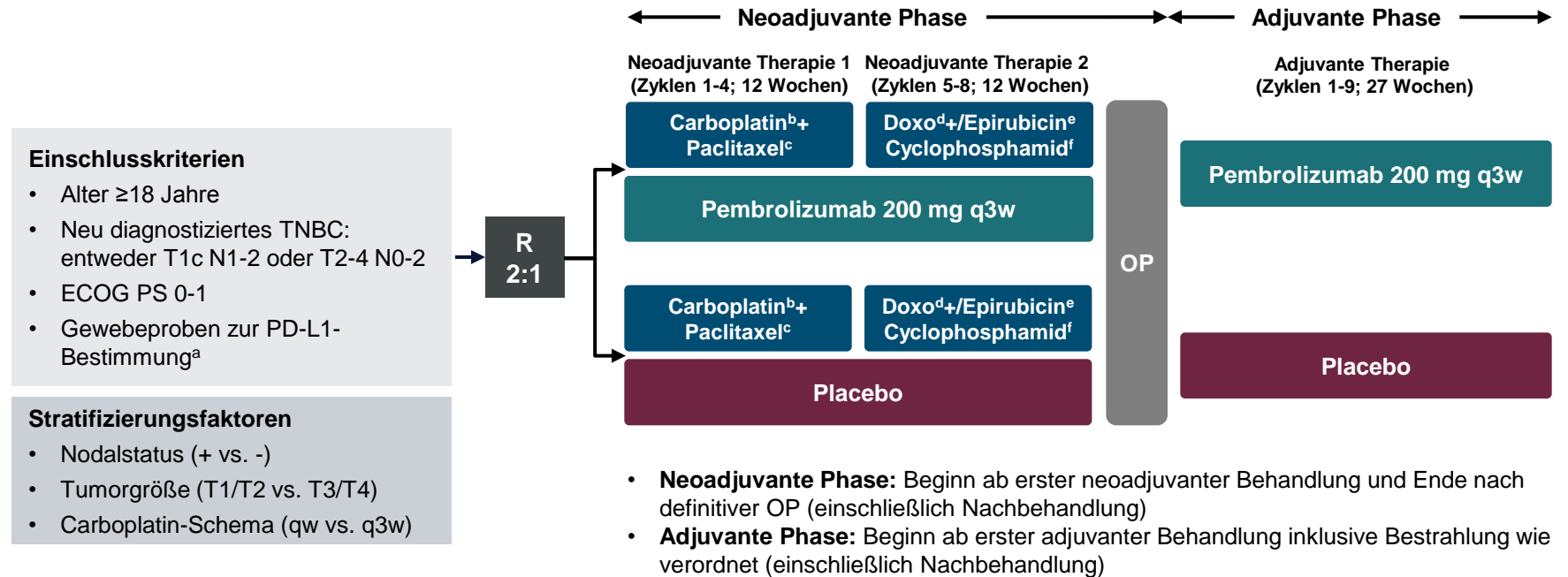
- ☞ **Schmid et al: KEYNOTE-522**
- ☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)
- ☞ Gavila et al: CORALLEEN
- ☞ Picard et al: APHINITY

KEYNOTE-522

KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early triple-negative breast cancer: pathologic complete response in key subgroups and by treatment exposure, residual cancer burden, and breast-conserving surgery

KEYNOTE-522

Design



a: Bestehend aus mindestens 2 separaten Tumorproben des Primärtumors

b: Carboplatin-Dosis AUC 5 q3w oder AUC 1,5 qw

c: Paclitaxel-Dosis 80 mg/m² qw

d: Doxorubicin-Dosis 60 mg/m² q3w

e: Epirubicin-Dosis 90 mg/m² q3w

f: Cyclophosphamid-Dosis 600 mg/m² q3w

KEYNOTE-522

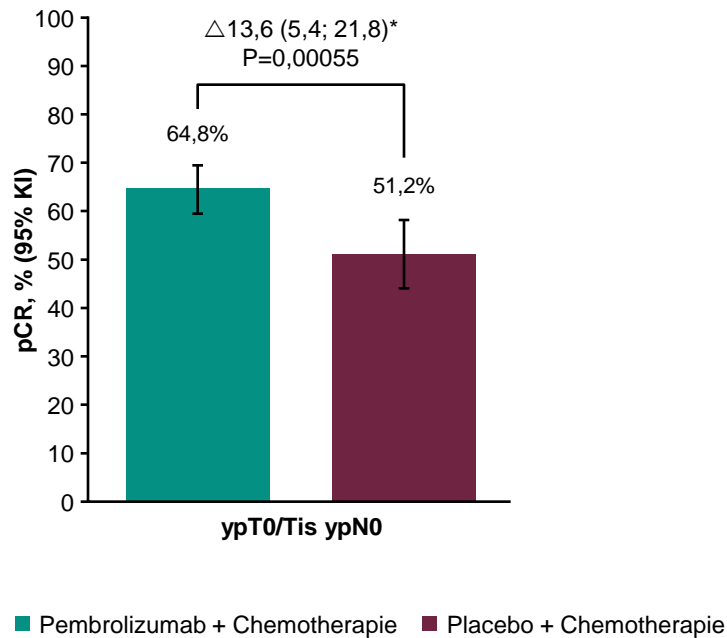
Patientencharakteristika ITT Population

Gesamtpopulation N=1.174	Pembro + Chemo N=784	Placebo + Chemo N=390
Alter in Jahren, Median (Range)	49 (22-80)	48 (24-79)
ECOG PS1	106 (13,5)	49 (12,6)
PD-L1-positiv ^a	656 (83,7)	317 (81,3)
Carboplatin-Schema		
qw	449 (57,3)	223 (57,2)
q3w	335 (42,7)	167 (42,8)
Tumorgröße		
T1/T2	580 (74,0)	290 (74,4)
T3/T4	204 (26,0)	100 (25,6)
Lymphknoten		
positiv	405 (51,7)	200 (51,3)
negativ	379 (48,3)	190 (48,7)

a: PD-L1-Bestimmung im Zentrallabor via PD-L1 ICH 22C3 pharmDx Assay und gemessen mit kombiniertem positiven Score (CPS: Anzahl der PD-L1-positiven Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen geteilt durch die Gesamtanzahl an Tumorzellen x 100); PD-L1-positiv=CPS \geq 1.
Data-Cut-Off: 24. April 2019

KEYNOTE-522

Definitive pCR-Analyse

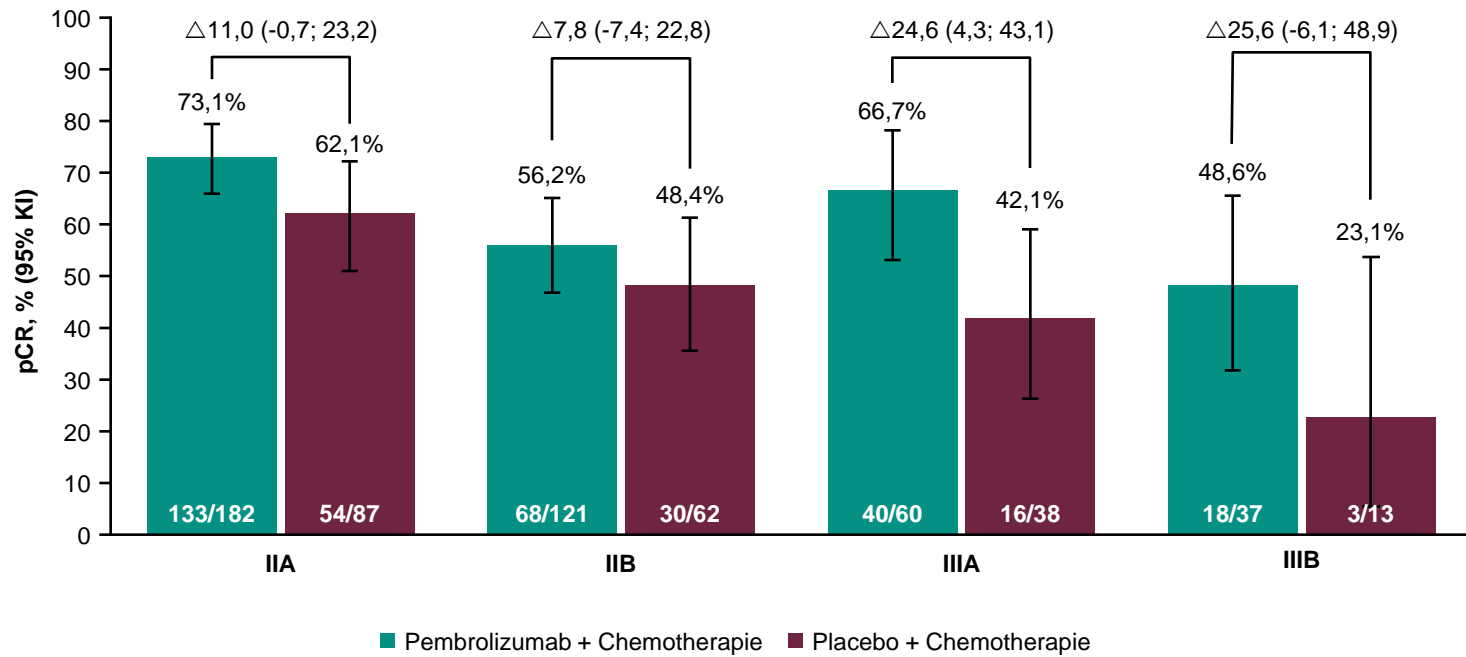


- Definitive pCR-Analyse zur Testung der pCR-Primärhypothese, basierend auf präspezifizierter Population (die ersten 602 Patientinnen; vorberechnete Signifikanzgrenze $P=0,003$)
- Anhaltender Nutzen mit pCR-Definition von ypT0 ypN0 und ypT0/Tis

*Geschätzter Behandlungsunterschied basierend auf Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert bei Randomisierung. Cut-Off-Datum: 24. September 2018.
pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen.

KEYNOTE-522

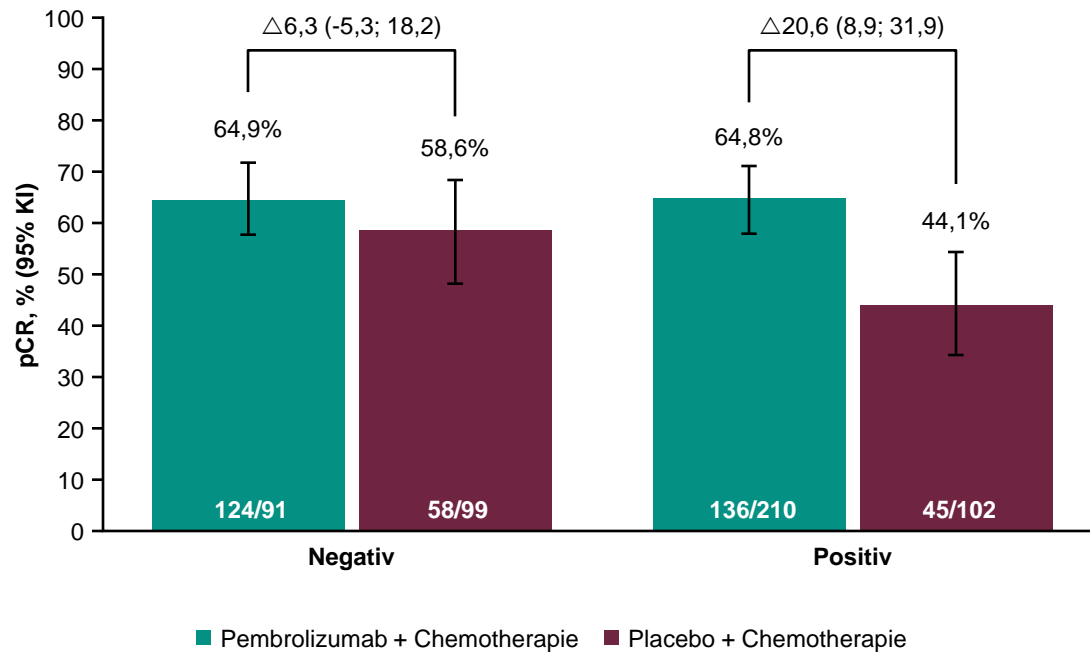
pCR nach Krankheitsstadium



Post-hoc-Analyse. Geschätzter Behandlungsunterschied basierend auf unstratifizierter Miettinen & Nurminen-Methode. Cut-Off-Datum: 24. September 2018.
pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen.

KEYNOTE-522

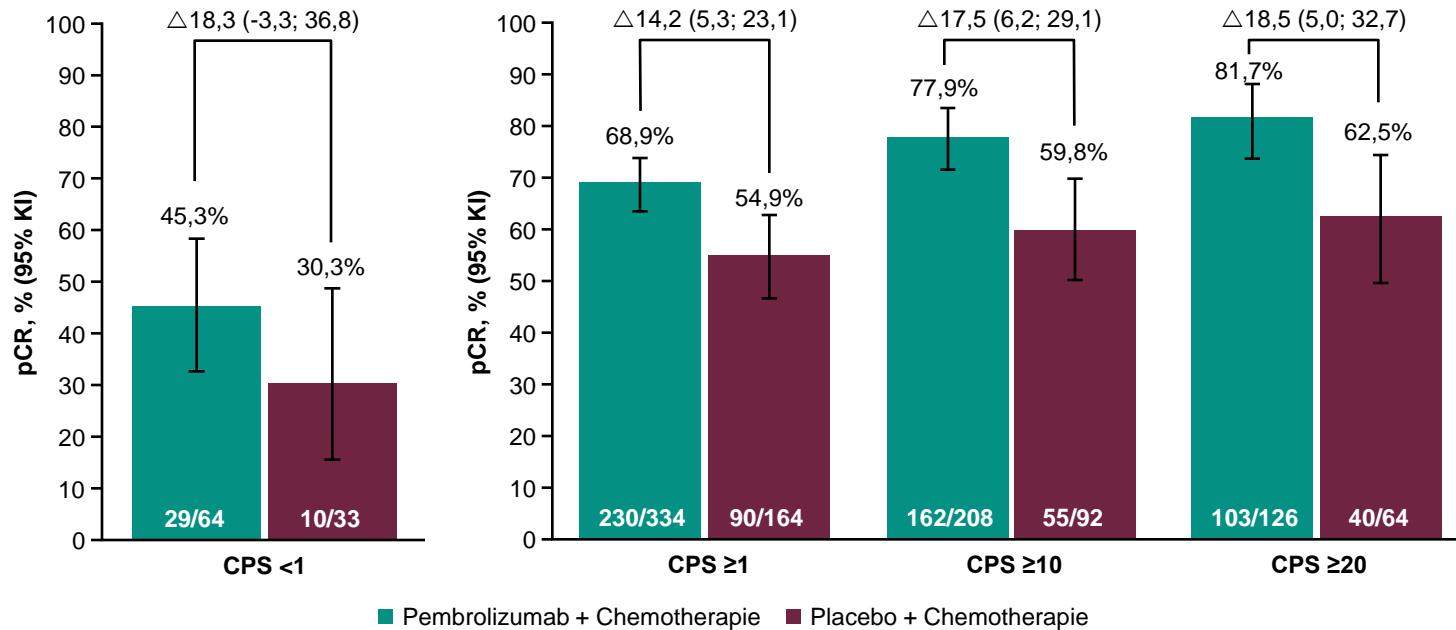
pCR bei Lymphknotenbeteiligung



Präspezifizierte Analyse. Die Beteiligung von Lymphknoten wurde durch den behandelnden Prüfarzt bestimmt, mittels körperlicher Untersuchung, Ultraschall/MRT und/oder Biopsie. Geschätzter Behandlungsunterschied basierend auf unstratifizierter Mietinen & Nurminen-Methode. Cut-Off-Datum: 24. September 2018. pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen.

KEYNOTE-522

pCR nach PD-L1-Expressions Level



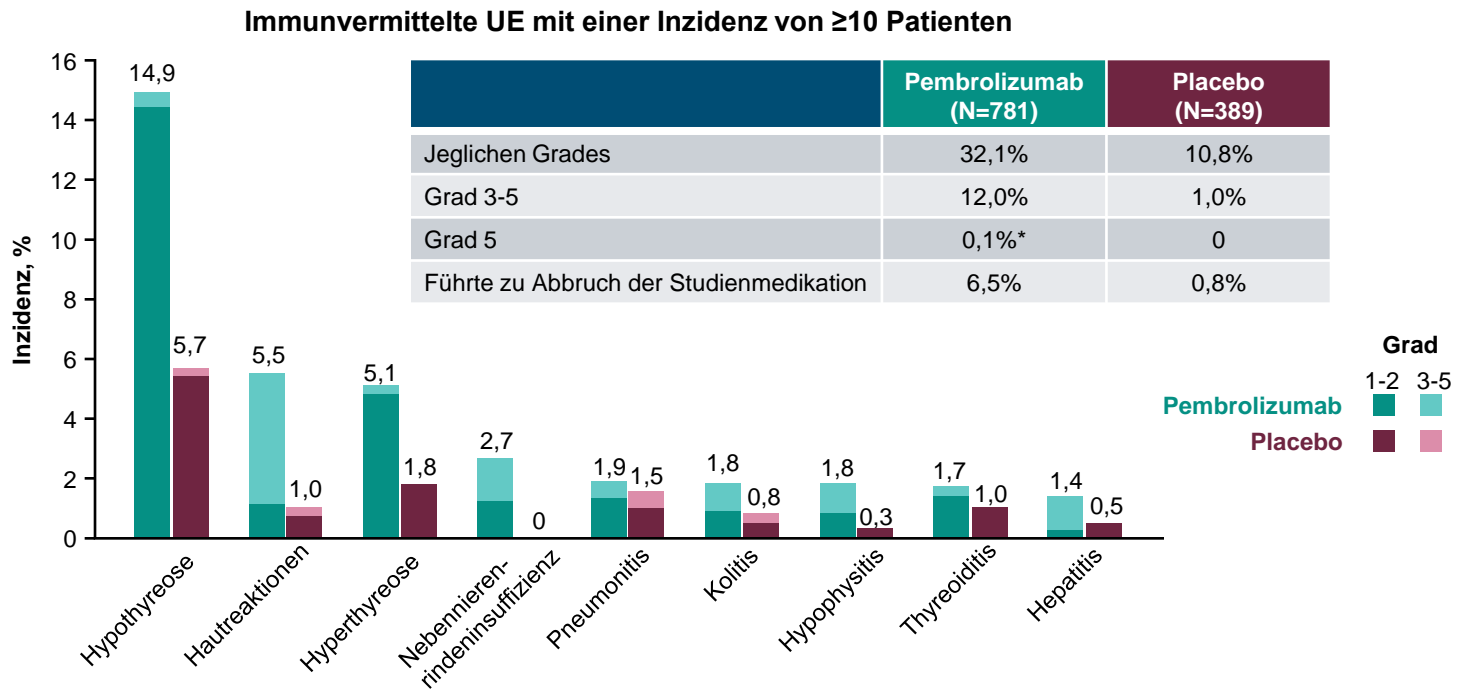
Präspezifizierte Analyse. PD-L1 wurde in einem Zentrallabor mittels PD-L1 IHC 22C3 PharmDx-Assay bestimmt und mittels CPS gemessen (Anzahl PD-L1-positiver Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen geteilt durch die Gesamtzahl der Tumorzellen x 100); PD-L1-positiv = CPS≥1.

Geschätzter Behandlungsunterschied basierend auf Miettinen & Nurminen-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Carboplatin-Protokoll (Q3W vs. QW). Cut-Off-Datum: 24. September 2018.

CPS: kombinierter positiver Score; pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen.

KEYNOTE-522

Immunvermittelte UE in kombinierten Phasen



*1 Patientin verstarb an Pneumonitis.

Unabhängig von Zuordnung zu einer Behandlung oder Bewertung des Zusammenhangs mit dem Immunsystem durch den Prüfarzt. Zusätzlich zu den bevorzugten Begriffen wurden zugehörige Begriffe eingeschlossen. Daten aus zweiter Interimsanalyse (IA2). Cut-Off-Datum: 24. April 2019.

pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen.

- ☛ Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab kann beim TNBC in der Neoadjuvanz eine Steigerung der pCR-Rate um 13,6% ($p = 0,00055$) erreicht werden.
- ☛ Weiteres Follow Up erforderlich zur Erfassung des Effektes auf das Gesamtüberleben, Biomarkeranalysen laufen.
- ☛ Die Nebenwirkungen müssen früh erkannt und behandelt werden, was nicht zu vernachlässigen ist.

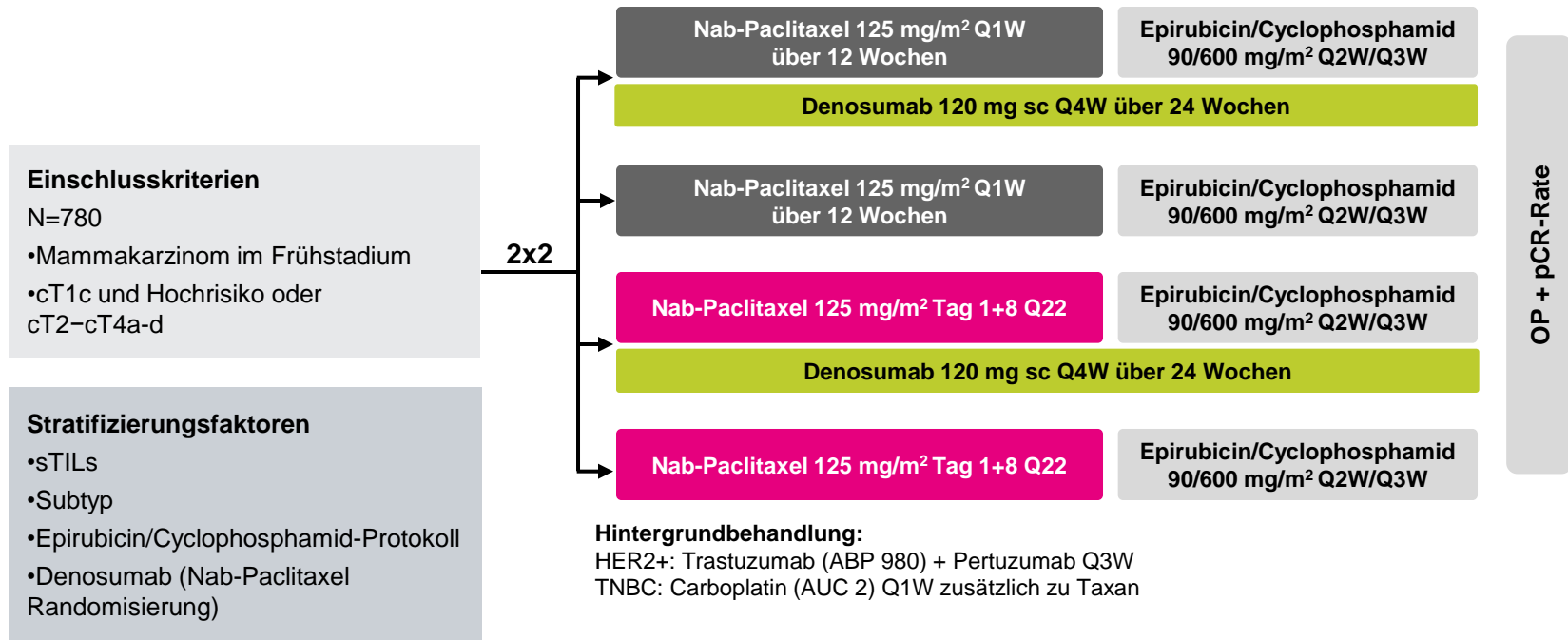
- ☞ Schmid et al: KEYNOTE-522
- ☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)
- ☞ Gavila et al: CORALLEEN
- ☞ Picard et al: APHINITY

GeparX (GBG 88)

**Investigating denosumab as an add-on treatment to neoadjuvant chemotherapy and two different nab-paclitaxel schedules in a 2x2 design in primary breast cancer –
First results of the GeparX study**

GeparX

Design



Zum Vergleich der pCR-Rate (**ypT0 ypN0**) von:

- Neoadjuvanter Chemotherapie **plus Denosumab oder allein** und
- **Nab-Paclitaxel 125 mg/m² wöchentlich** mit **Nab-Paclitaxel 125 mg/m² an Tag 1+8 Q22**

GeparX

Patientencharakteristika (N=780)

Charakteristika, N (%)*	Plus Denosumab	Ohne Denosumab	Nab-Paclitaxel wöchentlich	Nab-Paclitaxel Tag 1+8 Q22	Gesamt
Medianes Alter, Jahre (Bereich)	49,0 (23,0–78,0)	48,5 (22,0–80,0)	49,0 (23,0–78,0)	49,0 (22,0–80,0)	49,0 (22,0–80,0)
Prä-/Perimenopausal	218 (55,9)	235 (60,3)	229 (58,7)	224 (57,4)	453 (58,1)
cT1/cT2	357 (92,5)	369 (95,6)	362 (94,3)	364 (93,8)	726 (94,0)
cT3/cT4	29 (7,5)	17 (4,4)	22 (5,7)	24 (6,2)	46 (6,0)
cN+	155 (40,1)	154 (39,8)	152 (39,0)	157 (40,8)	309 (40,0)
HER2–/HR+	153 (39,2)	157 (40,3)	155 (39,7)	155 (39,7)	310 (39,7)
TNBC	160 (41,0)	157 (40,3)	159 (40,8)	158 (40,5)	317 (40,6)
HER2+	77 (19,7)	76 (19,5)	76 (19,5)	77 (19,7)	153 (19,6)
Ki-67 >20%	317 (81,3)	331 (84,9)	327 (83,8)	321 (82,3)	648 (83,1)
sTILs >50%	31 (7,9)	31 (7,9)	31 (7,9)	31 (7,9)	62 (7,9)
Epirubicin/Cyclophosphamid Q2W	206 (52,8)	208 (53,3)	207 (53,1)	207 (53,1)	414 (53,1)

*gültige Prozent.

GeparX

Unterbrechungen der Chemotherapie

N (%)	Plus Denosumab	Ohne Denosumab	Nab-Paclitaxel wöchentlich	Nab-Paclitaxel Tag 1+8 Q22
Alle Behandlungen abgeschlossen	297 (78,2)	319 (82,2)	283 (72,9)	333 (87,6)
Abbruch Nab-Paclitaxel	56 (14,7)	48 (12,4)	80 (20,6)	24 (6,3)
Lokale Progression	5 (1,3)	4 (1,0)	1 (0,3)	8 (2,1)
Fernrezidiv/Sekundärer Tumor	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Tod	1 (0,3)	-	-	1 (0,3)
Unerwünschtes Ereignis	42 (11,1)	40 (10,3)	68 (17,5)	14 (3,7)
Durch Patientin/Studienarzt entschieden	7 (1,8)	3 (0,8)	10 (2,6)	0 (0,0)
Epirubicin/Cyclophosphamid Beginn	350 (92,1)	371 (95,6)	359 (92,5)	362 (95,3)
Epirubicin/Cyclophosphamid Abbruch	24 (6,3)	25 (6,4)	27 (7,0)	22 (5,8)
Lokale Progression	2 (0,5)	1 (0,3)	-	3 (0,8)
Fernrezidiv/Sekundärer Tumor	-	-	-	-
Tod	-	-	-	-
Unerwünschtes Ereignis	14 (3,7)	13 (3,4)	21 (5,4)	6 (1,6)
Durch Patientin/Studienarzt entschieden	8 (2,1)	11 (2,9)	6 (1,6)	13 (3,4)

GeparX

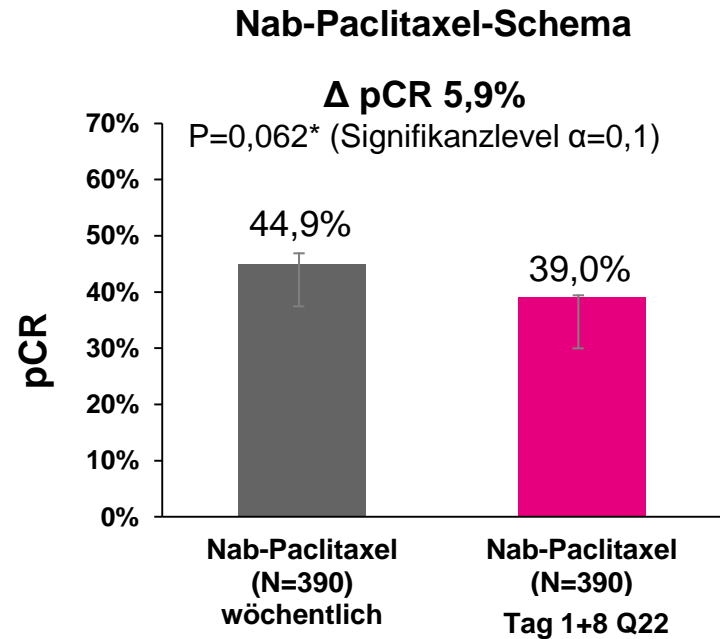
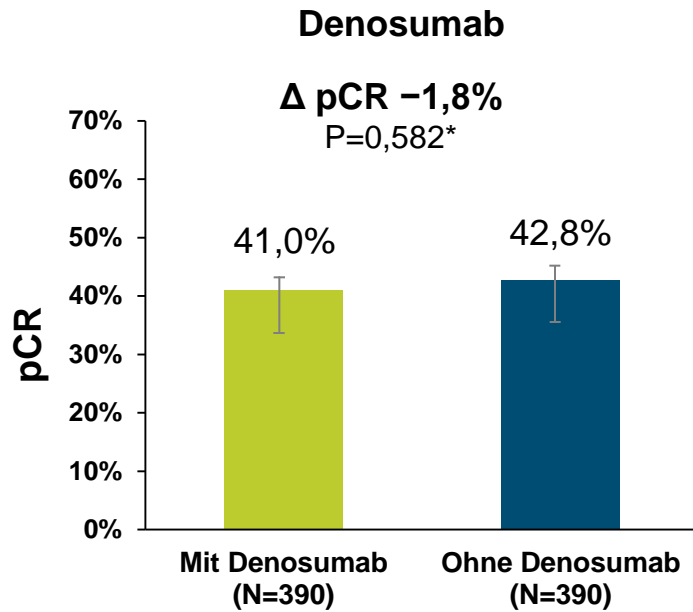
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE)

	Plus Denosumab N=380	Ohne Denosumab N=388	Nab-Paclitaxel wöchentlich N=388	Nab-Paclitaxel Tag 1+8 Q22 N=380
Gesamtanzahl schwerwiegender UE	179	179	216	142
Patientinnen mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	109 (28,0%)	109 (28,0%)	123 (31,5%)	95 (24,4%)
Ausgewählte SOCs				
Infektionen und Infestationen	24	32	35	21
Erkrankungen des Blut-/lymphatischen Systems	53	53	57	49
Erkrankungen des ZNS	1	5	4	2
Kardiologische Erkrankungen	1	8	3	6
Vaskuläre Erkrankungen	8	7	6	9
Gastrointestinale Erkrankungen	12	19	21	10
Erkrankungen des respiratorischen Systems	12	5	4	1
Allgemeine Erkrankungen	48	38	25	13

Osteonekrose des Kiefers trat in 2 Fällen unter Denosumab auf.

GeparX

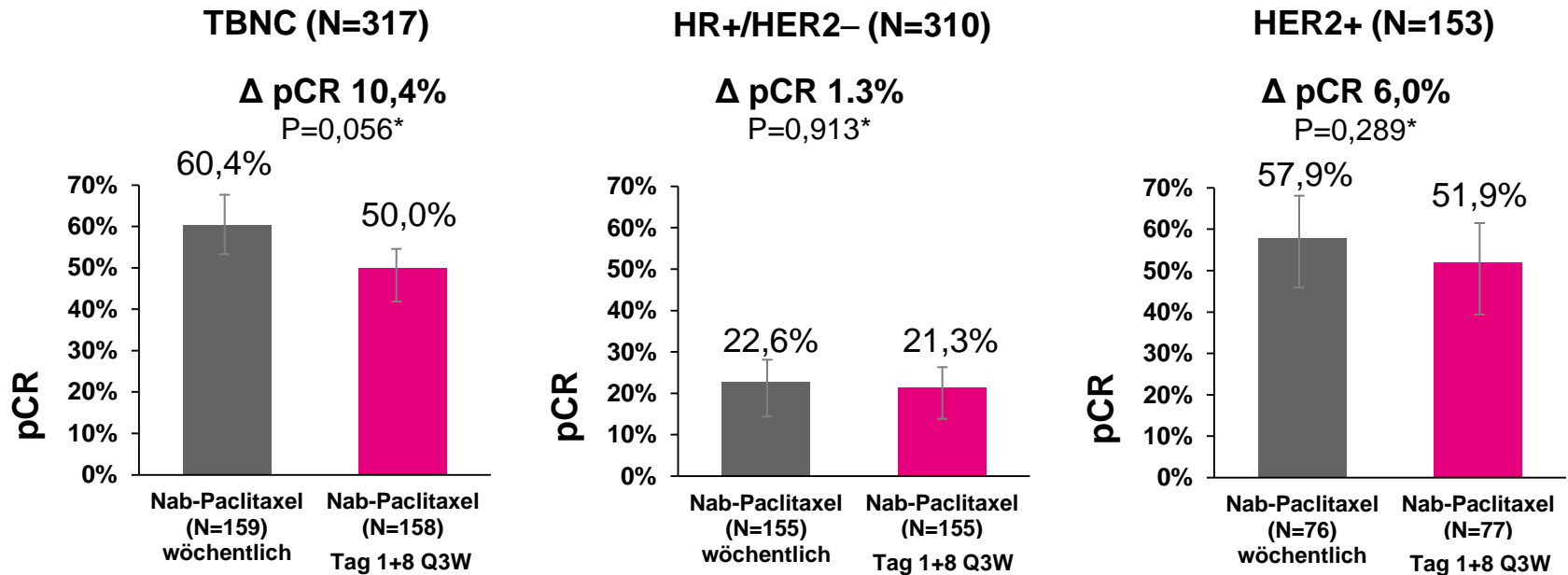
Pathologisch komplettes Ansprechen (pCR)-Rate (ypT0 ypN0)



*P-Wert: stratifizierter Test; stratifiziert nach sTILs, Subtyp, Epirubicin/Cyclophosphamid-Protokoll und Denosumab (nur Nab-Paclitaxel-Schema).

GeparX

pCR-Raten der Subgruppen nach Nab-Paclitaxel-Schema



P-Wert: stratifizierter Test; stratifiziert nach sTILs, Subtyp, Epirubicin/Cyclophosphamid-Protokoll und Denosumab.

Fazit:

- Die Hinzunahme von Denosumab neoadjuvant zur CTX kann die pCR-Rate nicht steigern.
- Die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel führt zu einer signifikant höheren pCR-Rate im Vergleich zur nab-Paclitaxel-Gabe nach dem Schema d1,d8 q3w → 45% vs. 39%
 - Bei TNBC-Patientinnen konnte eine Steigerung der pCR-Rate um 10,4% auf 60,4% mit der wöchentlichen Gabe erreicht werden.
 - CAVE: Zulassung und Toxizitätsprofil

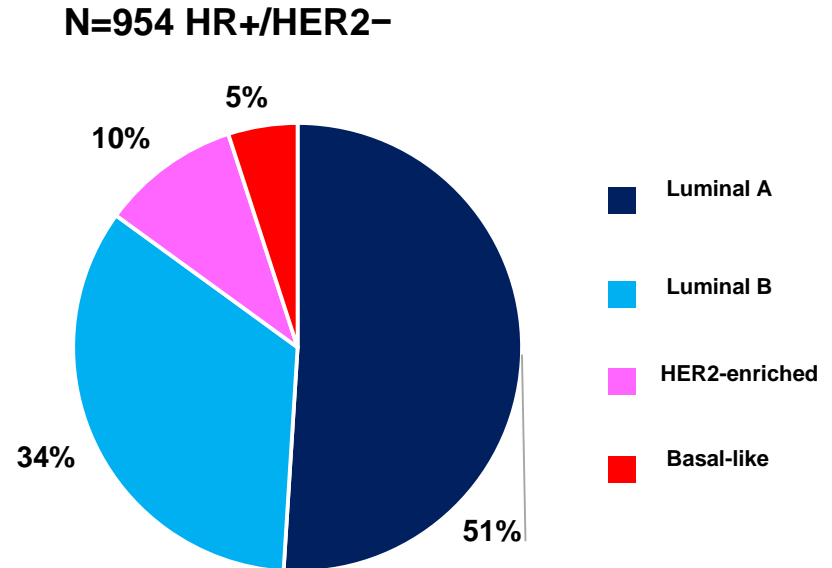
- ☞ Schmid et al: KEYNOTE-522
- ☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)
- ☞ **Gavila et al: CORALLEEN**
- ☞ Picard et al: APHINITY

CORALLEEN

**Primary results of SOLTI-1402/CORALLEEN phase 2 trial
of neoadjuvant ribociclib plus letrozole versus chemotherapy
in PAM50 Luminal B early breast cancer:
An open-label, multicenter, two-arm, randomized study**

CORALLEEN

Hintergrund



- Das Hormonrezeptor-positive und HER2-negative (HR+/HER2-) Mammakarzinom ist klinisch und biologisch heterogen
- Der luminal B-Subtyp (mittels PAM50 identifiziert) stellt ungefähr 30-40% aller HR+/HER2- Mammakarzinome dar
- Patientinnen mit Luminal-B-Karzinomen haben ein Risiko von >10% für Fernrezidive nach 10 Jahren
- Derzeit erhalten die meisten Patientinnen mit Luminal-B-Karzinomen (neo-)adjuvante Chemotherapie

- **Hypothese:** CDK4/6-Inhibition mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol führt zu hoher biologischer und klinischer Wirksamkeit bei frühem Luminal-B-Mammakarzinom (mittels PAM50 identifiziert)

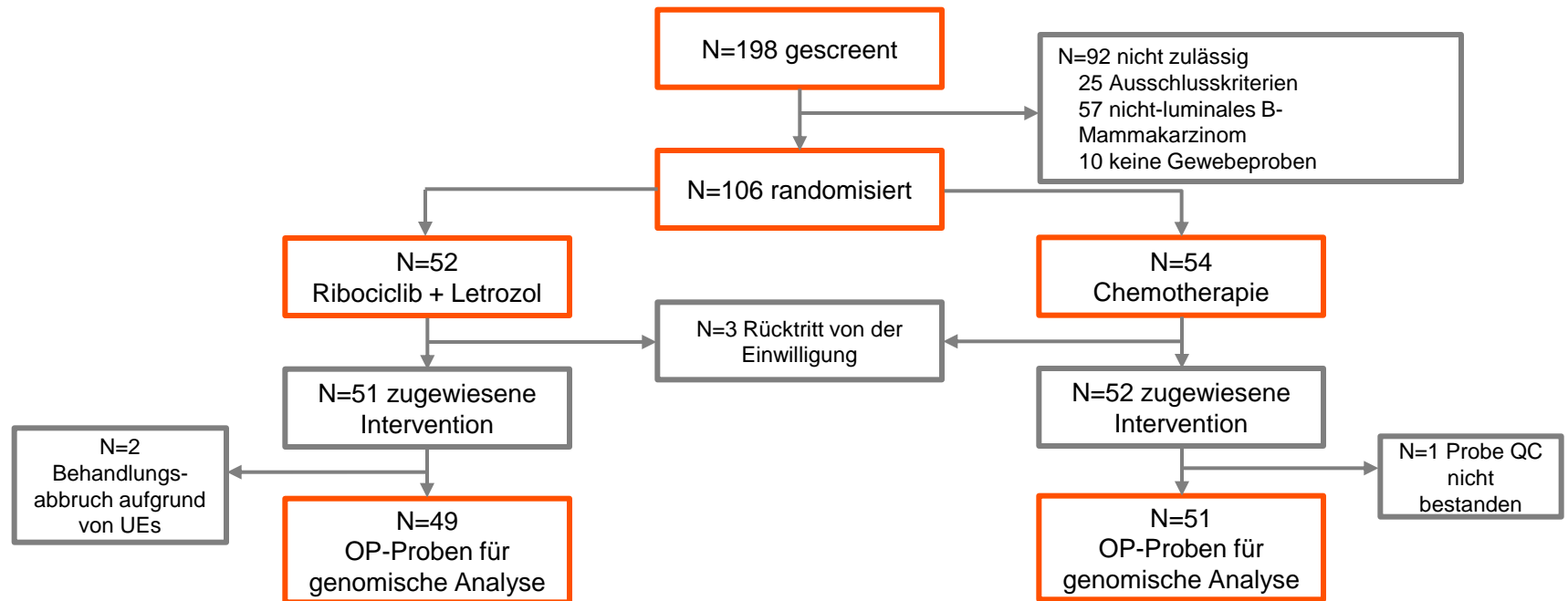
Der potenzielle Nutzen von CDK4/6-Inhibitoren zur Deeskalation der Chemotherapie ist noch ungeklärt

1. Prat A, et al. Breast 2015; 24 Suppl 2:S26-35; 2. Prat A, et al. Ann Oncol 2012; 23:2866-73; 3. Cejalvo JM, et al. Cancer Treat Rev 2018; 67:63-70; 4. Cottu P, et al. Ann Oncol 2018; 29:2334-40.

CORALLEEN

Studienflussdiagramm

- Von Juli 2017 bis Dezember 2018 wurden 106 Patientinnen an 21 Zentren rekrutiert



CORALLEEN

Patientencharakteristika

Charakteristika	Randomisierte Population	
	Chemotherapie N=54	Ribociclib + Letrozol N=52
Medianes Alter, Jahre (IQR)	64 (58,3–71,8)	63 (56,5–70,3)
Klinische TumorgroÙe, N (%)		
T1	3 (5,5)	3 (5,8)
T2	43 (79,6)	40 (76,9)
T3	8 (14,8)	9 (17,3)
Klinische Achsellymphknoten, N (%)		
N0	31 (57,4)	31 (59,6)
N1	22 (40,8)	19 (36,6)
N2	1 (1,8)	2 (3,8)
Ki67-Expression (lokal)		
Medianes Ki67 (IQR)	35 (27,0–40,0)	30 (21,8–40,0)
PROSIGNA		
Medianer ROR-Score (IQR)	77 (66,6–82,0)	70 (64,6–80,3)
ROR-Risikoklasse, N (%)		
Mittel	6 (11,1)	8 (15,4)
Hoch	48 (88,9)	44 (84,6)

ROR: PAM50-Rezidivrisiko.

CORALLEEN

Primärer Endpunkt und wichtigste sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt	Chemotherapie N=52		Ribociclib + Letrozol N=49	
	N (%)	95%-KI	N (%)	95%-KI
ROR niedrig	24 (46,1)	32,9; 61,5	23 (46,9)	32,5; 61,7
ROR mittel	16 (30,8)	19,1; 45,9	15 (30,6)	18,2; 45,4
ROR hoch	11 (21,2)	11,2; 35,2	11 (22,5)	11,8; 36,7
Fehlend	1 (1,9)	NA	NA	NA

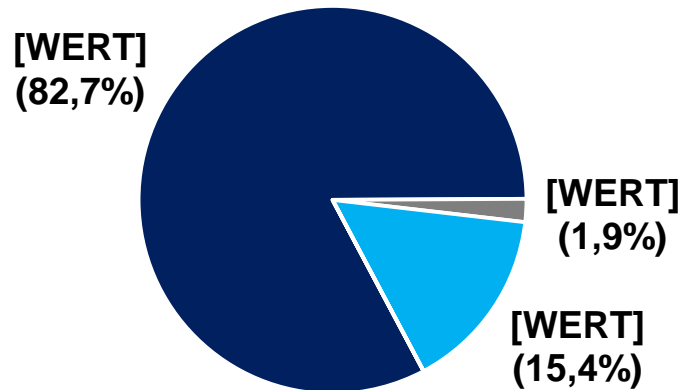
Sekundäre Endpunkte bei OP	Chemotherapie N=52		Ribociclib + Letrozol N=49		
	N (%)	95%-KI	N (%)	95%-KI	
Medianer ROR-Score (IQR)	25 (12,0–45,0)		18 (12,0–35,0)		
Medianer zentraler Ki67-Wert mittels IHC (IQR)	10 (3,0–20,0)		3 (1,0–8,0)		
RCB-Rate 0–1	6 (11,8)	4,5; 27,8	3 (6,1)	1,3; 16,8	
pCR-Rate	3 (5,8)	1,4; 16,6	0 (0)	0; 7,2	
PEPI	0	9 (17,3)	8,6; 31,4	11 (22,4)	11,7; 36,6
	1–3	24 (46,1)	33,6; 62,6	25 (51,0)	36,3; 65,6
	≥4	17 (32,7)	21,2; 48,7	13 (26,6)	15,0; 41,2
	Fehlend	2 (3,9)		0	

pCR: pathologisch vollständiges Ansprechen; NA: nicht verfügbar; PEPI: *Preoperative Endocrine Prognostic Index*; ROR: PAM50-Rezidivrisiko; RCB: *Residual Cancer Burden*.

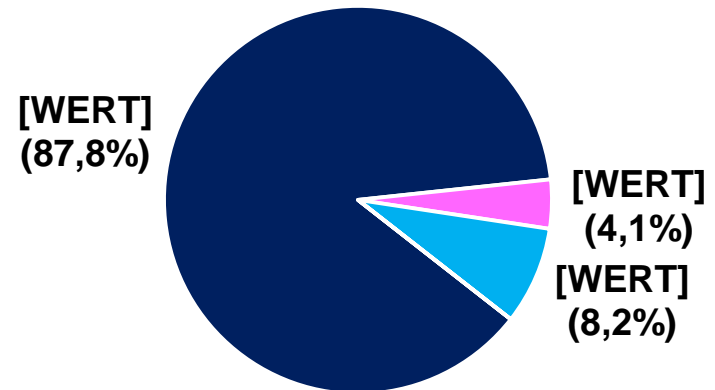
CORALLEEN

Intrinsische Subtypen bei Operation

Chemotherapie



Ribociclib + Letrozol

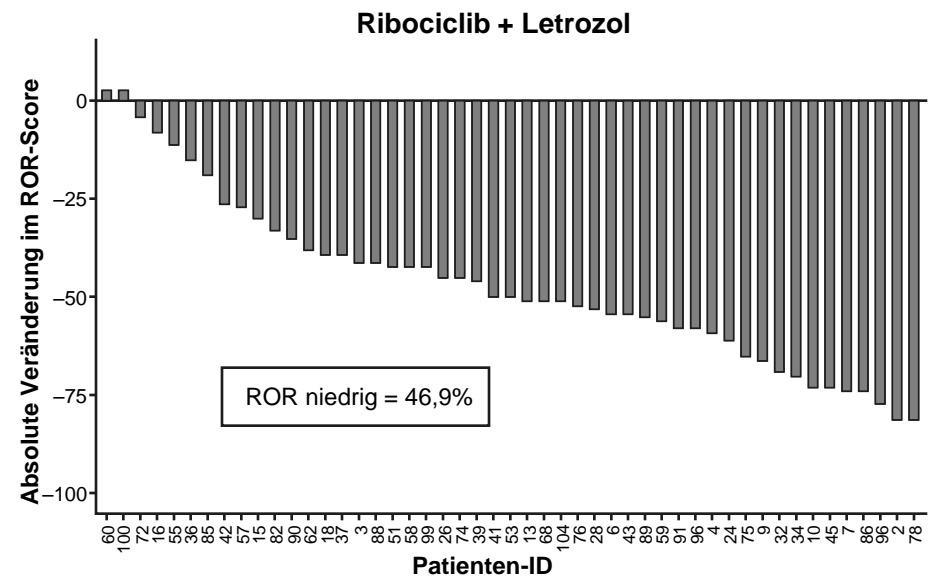
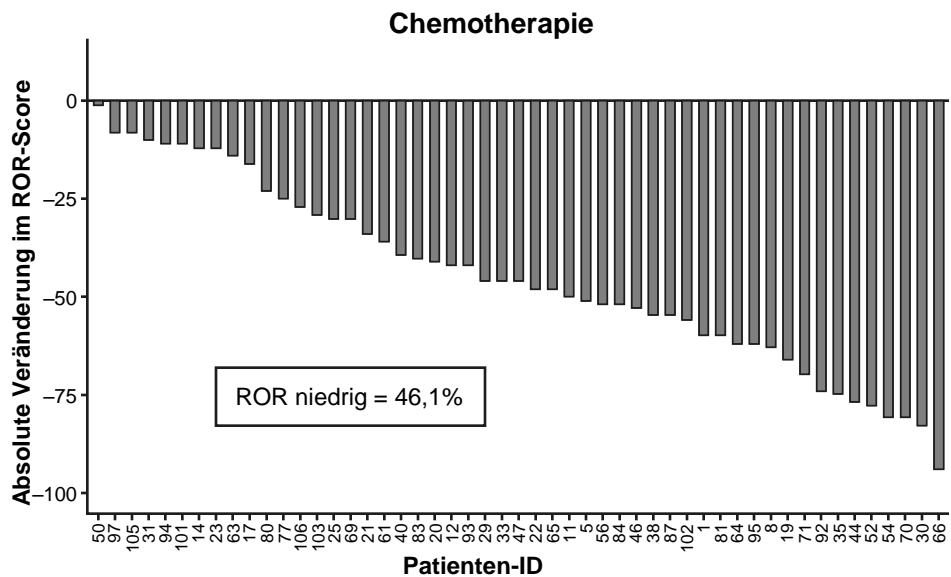


■ Luminal A ■ Luminal B ■ HER2-enriched ■ Fehlend

CORALLEEN

Absolute Veränderung des ROR-Scores

$$\Delta \text{ROR-Veränderung} = \text{ROR-Score bei Operation} - \text{ROR zu Studienbeginn}$$



ROR: PAM50-Rezidivrisiko.

- ☛ CORALLEEN ist die erste Studie zur Überprüfung der Effektivität von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber einer Standardchemotherapie.
- ☛ Die neoadjuvante Gabe von Ribociclib in Kombination mit Letrozol erzielt hohe Raten an ROR-niedrig-Befunden zum Zeitpunkt der OP wie auch die Standardchemotherapie, allerdings mit geringerer Toxizität.
- ☛ Weitere Studien sind erforderlich, um den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting bei Hochrisiko-Luminal-B-Mammakarzinomen zu untersuchen.

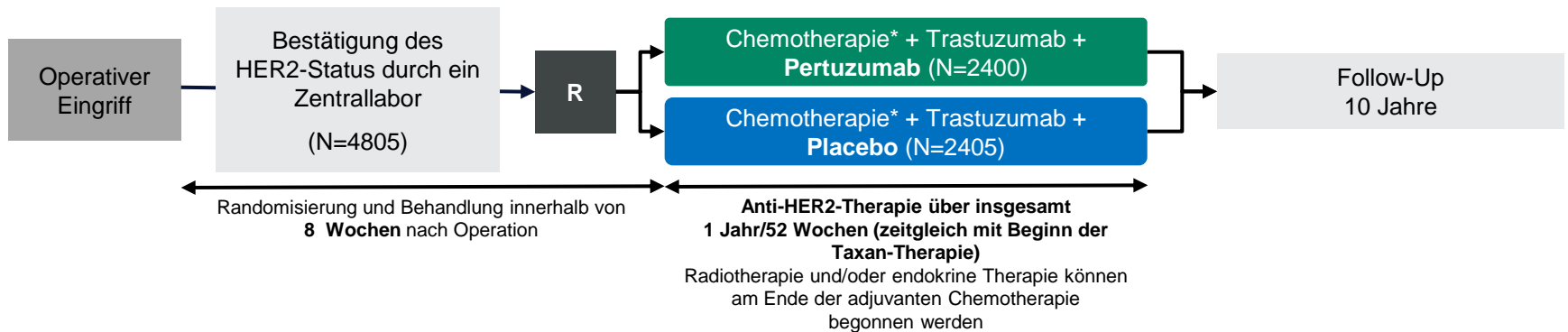
- ☞ Schmid et al: KEYNOTE-522
- ☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)
- ☞ Gavila et al: CORALLEEN
- ☞ Picard et al: APHINITY

APHINITY

Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer

APHINITY

Studiendesign



Primärer Endpunkt: Überleben ohne invasive Erkrankung (IDFS)**

Sekundärer Endpunkt: IDFS mit zweiten, primär nicht-Mammakarzinom-Primärtumoren einschließlich DFS, OS, RFI, DRFI, Verträglichkeit und HRQoL

Stratifizierungsfaktoren: Status der Lymphknoten und Hormonrezeptoren, Chemotherapie, geographischer Region, Protokollversion (A vs B)

Klinisches Cut-off-Datum zum Zeitpunkt der Primäranalyse war der 19. Dezember 2016 mit einem medianen Follow-Up von 45,4 Monaten

*Standard-Therapiealgorithmen mit oder ohne Anthrazyklin waren erlaubt: 3-4x FEC (oder FAC) → 3-4x TH; 4x AC (oder EC) → 4x TH; 6x TCH. **Definition in APHINITY weicht von der STEEP-Definition ab.

DFS: krankheitsfreies Überleben; DRFI: Intervall ohne weit entferntes Rezidiv; IDFS: Überleben ohne invasive Erkrankung; RFI: Rezidiv-freies Intervall.

APHINITY

Methodik



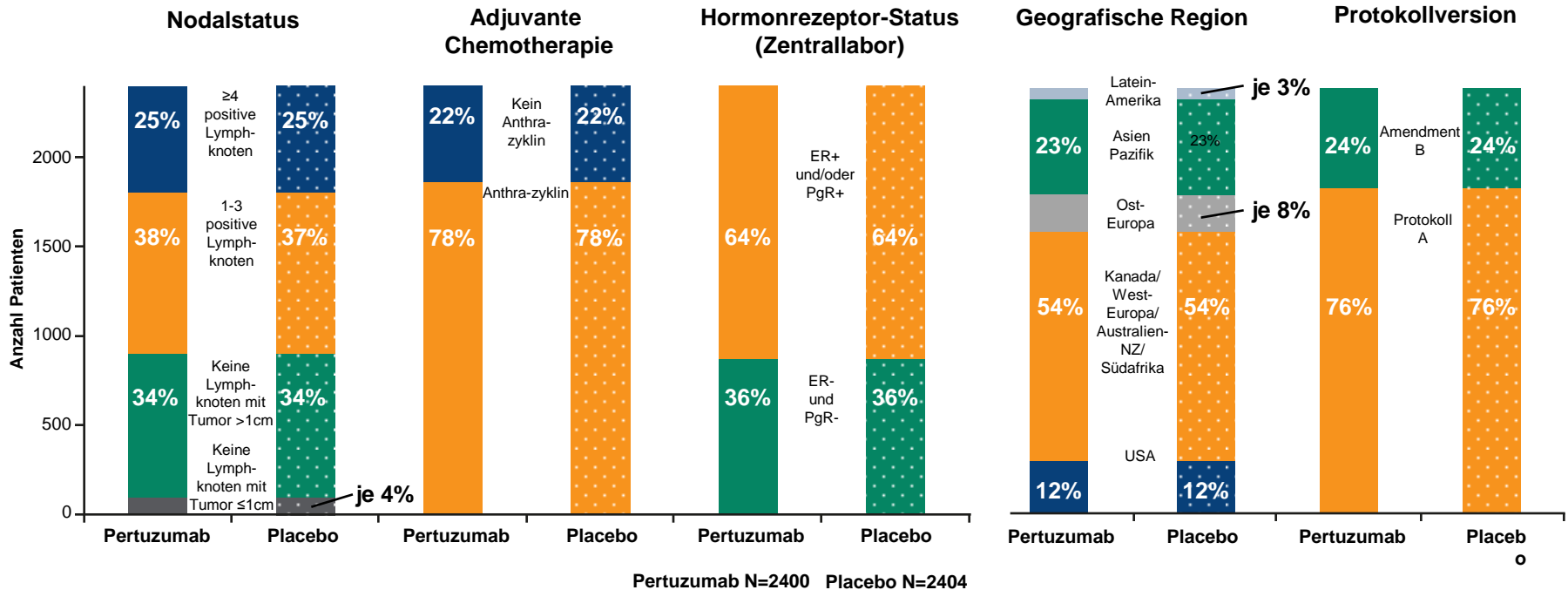
- **2. OS-Interimsanalyse:** geplant, Zeit-gesteuert, 2,5 Jahre nach der Primäranalyse zu einem Zeitpunkt, an dem 50% der Zielereignisse erwartet wurden
 - Das mediane Follow-Up beträgt 74,1 Monate; 28,7 Monate länger als in der Primäranalyse
 - In dieser OS-Interimsanalyse wird für eine statistische Signifikanz ein P-Wert von 0,0012 benötigt
 - Bis dato gab es 272 Todesfälle (103 mehr als in der Primäranalyse)
 - Dies stellt 42,5% der 640 Todesfälle dar, die für eine finale OS-Analyse benötigt werden
- Updates der **deskriptiven Analysen** von IDFS und kardialer Verträglichkeit wurden ebenfalls durchgeführt
 - Bis dato gab es 508 Patienten mit einem IDFS-Ereignis (127 mehr als in der Primäranalyse)

CCOD: klinisches Cut-off-Datum; IDFS: Überleben ohne invasive Erkrankung.

APHINITY

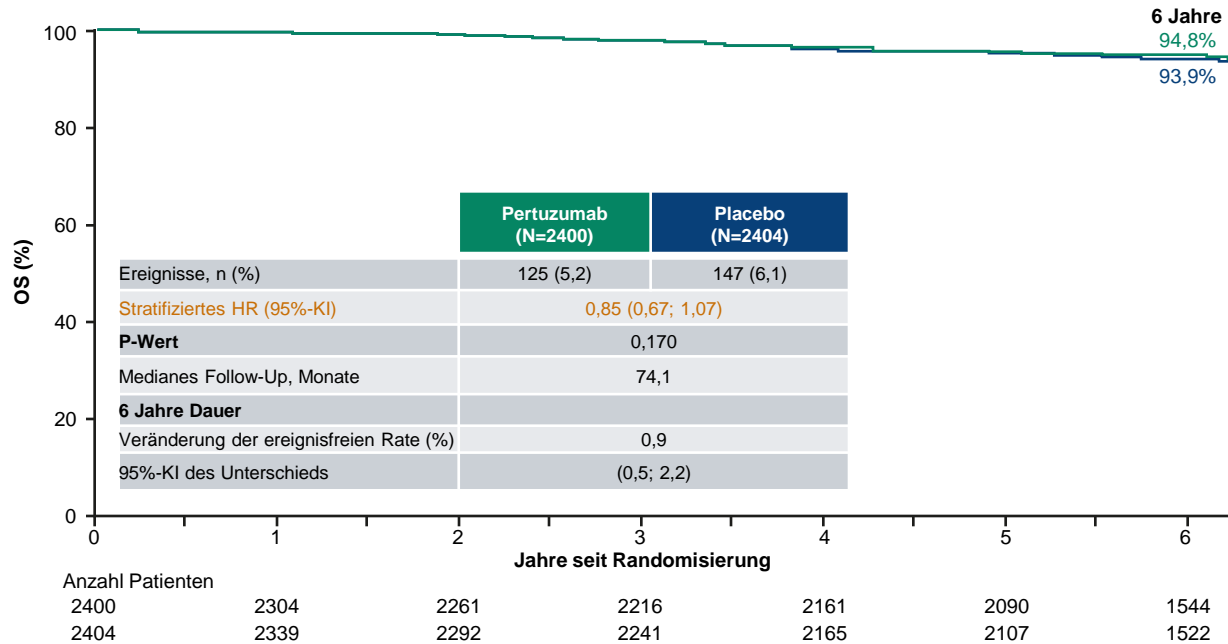
Ausgangscharakteristika

- Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen



APHINITY – OS-Interimsanalyse*

OS nach Studienmedikation (ITT-Population)

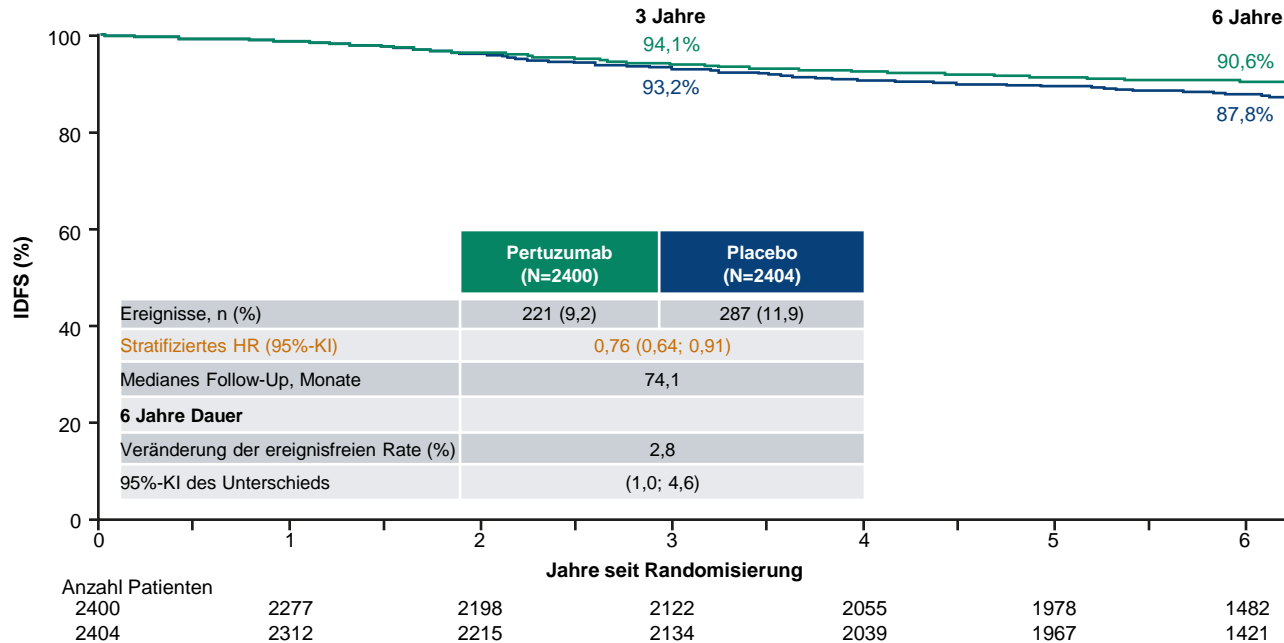


- Für eine statistische Signifikanz wird ein P-Wert von 0,0012 benötigt
- Die OS-Daten sind zum jetzigen Zeitpunkt unreif

*Medianer Follow-Up 74,1 Monate

APHINITY – Deskriptive Analyse*

Zeit bis zum ersten IDFS-Ereignis nach Studienmedikation (ITT-Population)



*Medianer Follow-Up 74,1 Monate
IDFS: Überleben ohne invasive Erkrankung.

APHINITY – Deskriptive Analyse*

Ort des ersten IDFS-Ereignisses

	Pertuzumab (N=2400)	Placebo (N=2404)
Gesamtzahl der Patienten mit IDFS-Ereignis, n (%)	221 (9,2)	287 (11,9)
Kategorie des IDFS-Ereignisses, n (%)		
Weit entferntes Rezidiv	141 (5,9)	184 (7,7)
ZNS-Metastasen	49 (2,0)	49 (2,0)
Lokoregionales Mammakarzinom-Rezidiv	28 (1,2)	49 (2,0)
Kontralaterales, invasives Mammakarzinom-Rezidiv	13 (0,5)	15 (0,6)
Tod ohne vorangegangenes Ereignis	39 (1,6)	39 (1,6)

*Medianer Follow-Up 74,1 Monate

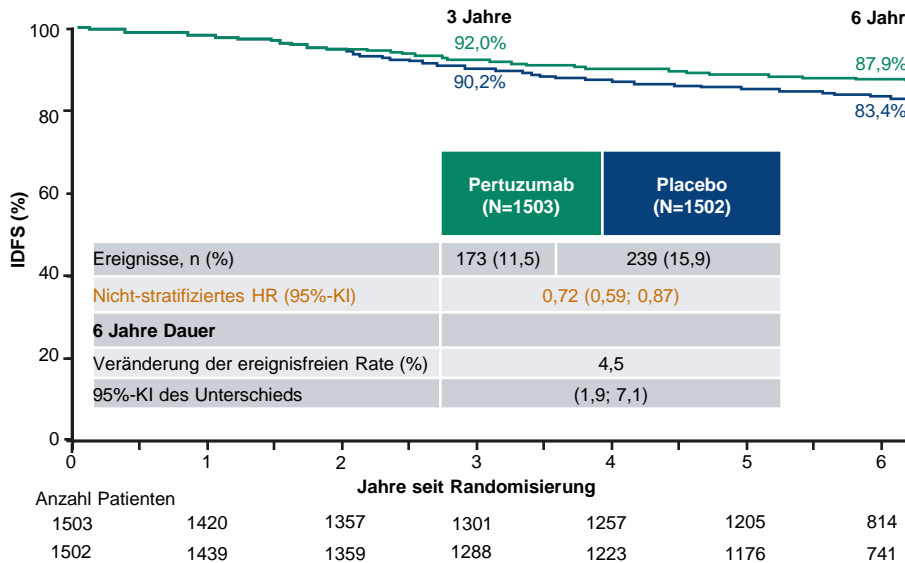
Falls ein Patient ein zusätzliches IDFS-Ereignis innerhalb von 61 Tagen nach dem ersten Ereignis erlitt, wurden die Rezidive hierarchisch geordnet.

IDFS: Überleben ohne invasive Erkrankung.

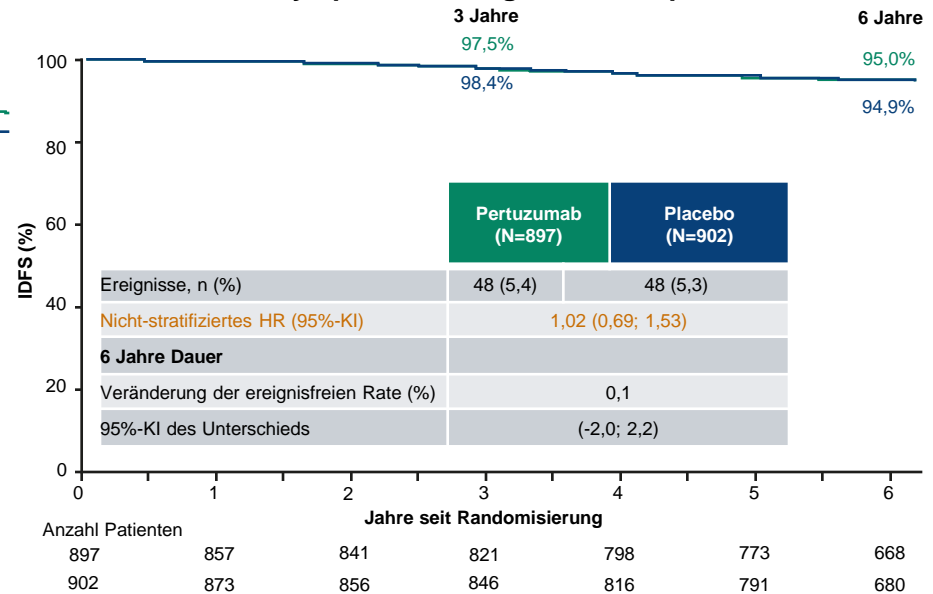
APHINITY – Deskriptive Analyse*

Zeit bis zum erste IDFS-Ereignis nach Studienmedikation und Nodalstatus

Lymphknoten-positiv, ITT-Population



Lymphknoten-negativ, ITT-Population



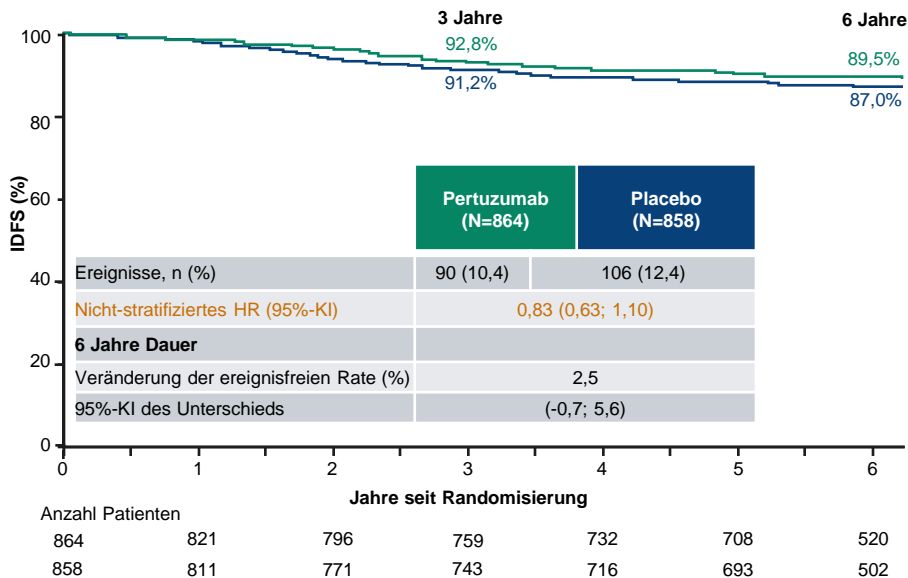
- Patienten mit positivem Nodalstatus profitierten weiterhin von der Zugabe von Pertuzumab

*Medianer Follow-Up 74,1 Monate

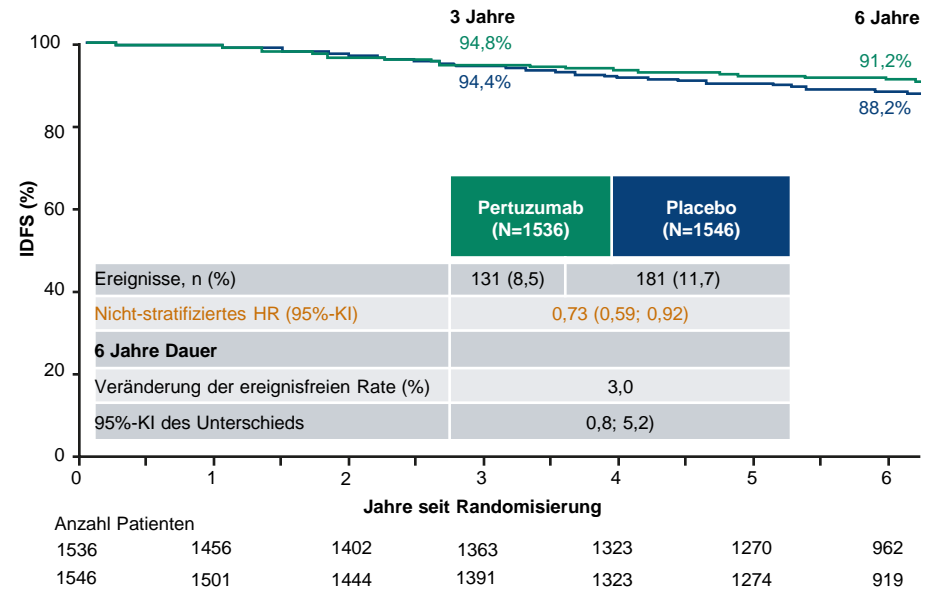
APHINITY – Deskriptive Analyse*

Zeit bis zum erste IDFS-Ereignis nach Studienmedikation und Hormonrezeptorstatus

Hormonrezeptor-negativ, ITT-Population



Hormonrezeptor-positiv, ITT-Population



- Hormonrezeptor-positive Patienten profitierten ebenfalls von einer Behandlung mit Pertuzumab

*Medianer Follow-Up 74,1 Monate

APHINITY

Klinischer Nutzen der adjuvanten, dualen HER2-Inhibition bei einer Chemotherapie

HR (95%-KI) für IDFS

In ITT- und Subgruppenpopulationen
nach Lymphknoten- und Hormonrezeptor-Status

IDFS 6 Jahre nach Randomisierung

(Update der deskriptiven Analyse)

Population	Primäranalyse (Medianer Follow-Up 45,4 Monate; 2017)	Update der Analyse (Medianer Follow-Up 74,1 Monate; 2019)	Pertuzumab	Placebo	Absoluter Vorteil (95%-KI)
ITT	0,81 (0,66; 1,00)	0,76 (0,64; 0,91)	90,6%	87,8%	2,8% (1,0; 4,6)
Lymphknoten- positiv	0,77 (0,62; 0,96)	0,72 (0,59; 0,87)	87,9%	83,4%	4,5% (1,9; 7,1)
Lymphknoten- negativ	1,13 (0,68; 1,86)	1,02 (0,69; 1,53)	95,0%	94,9%	0,1% (-2,0; 2,2)
Hormonrezeptor- positiv	0,86 (0,66; 1,13)	0,73 (0,59; 0,92)	91,2%	88,2%	3,0% (0,8; 5,2)
Hormonrezeptor- negativ	0,76 (0,56; 1,04)	0,83 (0,63; 1,10)	89,5%	87,0%	2,5% (-0,7; 5,6)

- Die OS-Differenz nach einem medianen Follow-up von 74,1 Monaten erreichte bislang keine statistische Signifikanz

IDFS: Überleben ohne invasive Erkrankung.

APHINITY – 2. OS-Interimsanalyse

Mortalität

- In der Pertuzumab-Gruppe gab es weniger Todesfälle als unter Placebo
 - Nach einem medianen Follow-Up von 74,1 Monaten betrugen die 6-Jahres-OS-Raten 94,8% unter Pertuzumab und 93,9% unter Placebo
 - Dies entspricht einer Differenz von 0,9% ([95%-KI -0,5; 2,2]; HR 0,85 [0,67; 1,07])
 - Für die Bestimmung des OS-Vorteils von Pertuzumab ist das Follow-Up sehr wichtig



- ☞ Der klinische Nutzen von Pertuzumab bei HER2-positivem frühem Mammakarzinom wird bei Patienten mit positivem Nodalstatus verstärkt
 - HR 0,72 (0,59; 0,87); 6-Jahres-IDFS 87,9% unter Pertuzumab vs Placebo
 - Differenz: 4,5% (95%-KI 1,9; 7,1)
 - Bei Patienten ohne erkrankte Lymphknoten konnte kein Benefit festgestellt werden

- ☞ Der Benefit von Pertuzumab nach einem medianen Follow-Up von 74,1 Monaten war unabhängig vom Hormonrezeptor-Status
 - Hormonrezeptor-positiv: HR 0,73 (0,59; 0,92)
 - Hormonrezeptor-negativ: HR 0,83 (0,63; 1,10)

- ☞ In dieser Interimsanalyse traten keine neuen kardialen Sicherheitssignale auf
 - Die Inzidenz für primäre kardiale Ereignisse blieb in beiden Studienarmen <1% (Pertuzumab: 0,8% vs Placebo: 0,3%)
 - Unter Pertuzumab wurde ein zusätzliches primäres kardiales Ereignis (Herzinsuffizienz) berichtet

TAKE HOME MESSAGE

Neues zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie

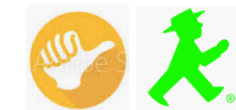
☞ Schmid et al: KEYNOTE-522

- Pembrolizumab neoadjuvant bei TNBC



☞ Blohmer et al: GeparX (GBG 88)

- Denosumab 120mg q4w neoadjuvant
- Nab-Paclitaxel 125mg/m² weekly neoadjuvant



☞ Gavila et al: CORALLEEN

- Endokrin + CDK4/6 neoadjuvant bei Luminal B



☞ Picard et al: APHINITY

- Duale Blockade adjuvant bei N+ HR+/-



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



Fragen?

