

AROMATASEHEMMER 2009

EBCTCG Meta-Analyse (JN Ingle)

BIG 1-98: Sequenz-Update (HT Mouridsen)

TEAM: Erste Analyse (SE Jones)

EBCTCG Meta-Analyse

Randomisierte Studien AH vs. TAM

- Kohorte 1

- ATAC
- BIG 1-98/IBCSG 18-98

- Kohorte 2

- ABCSG 8
- ARNO 95
- IES/BIG 2-97
- ITA

ausgewertet ab dem Zeitpunkt der Umstellung (Switch)

- Alle p-Werte 2-seitig

Zusammenfassung

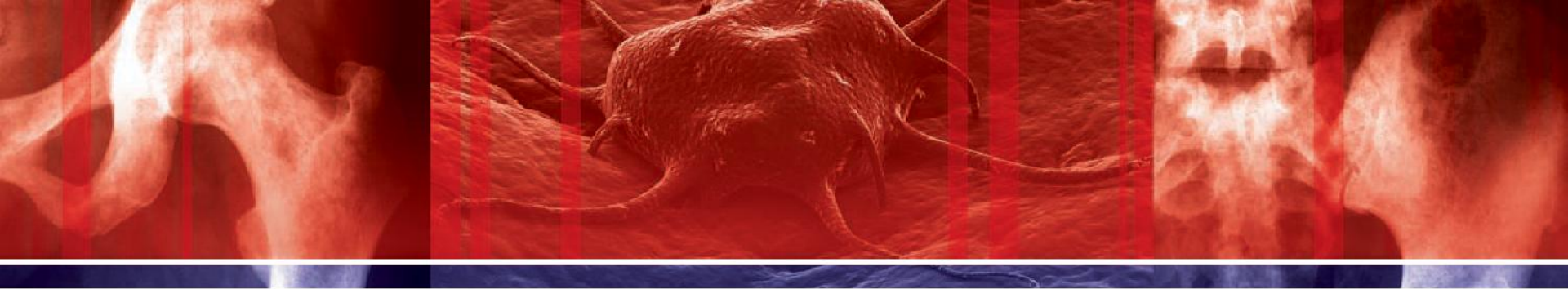
Signifikante Reduktion der Rückfallraten in beiden Kohorten durch AH vs. TAM

Kohorte 1:

- proportional ähnliche Risikoreduktion in den Jahren 1-2 und 3-5
- weitere Risikoreduktion (n.s.) nach Therapieende
- Reduktion der BC-Mortalität (n.s.)
 - 1,1% Benefit nach 5 Jahren
 - 0,5% Benefit nach 8 Jahren→ Längeres Follow-up notwendig

Kohorte 2:

- Signifikant höhere Risikoreduktion während der 3 Behandlungsjahre unter AH als nach Therapieende
- sign. Reduktion der BC-Mortalität
 - 0,7% Benefit nach 3 Jahren
 - 1,6% Benefit nach 6 Jahren



AROMATASEHEMMER 2009

BIG 1-98

Letrozol versus Tamoxifen

Letrozol versus Let → Tam

Letrozol versus Tam → Let

BIG 1-98: Neue Daten

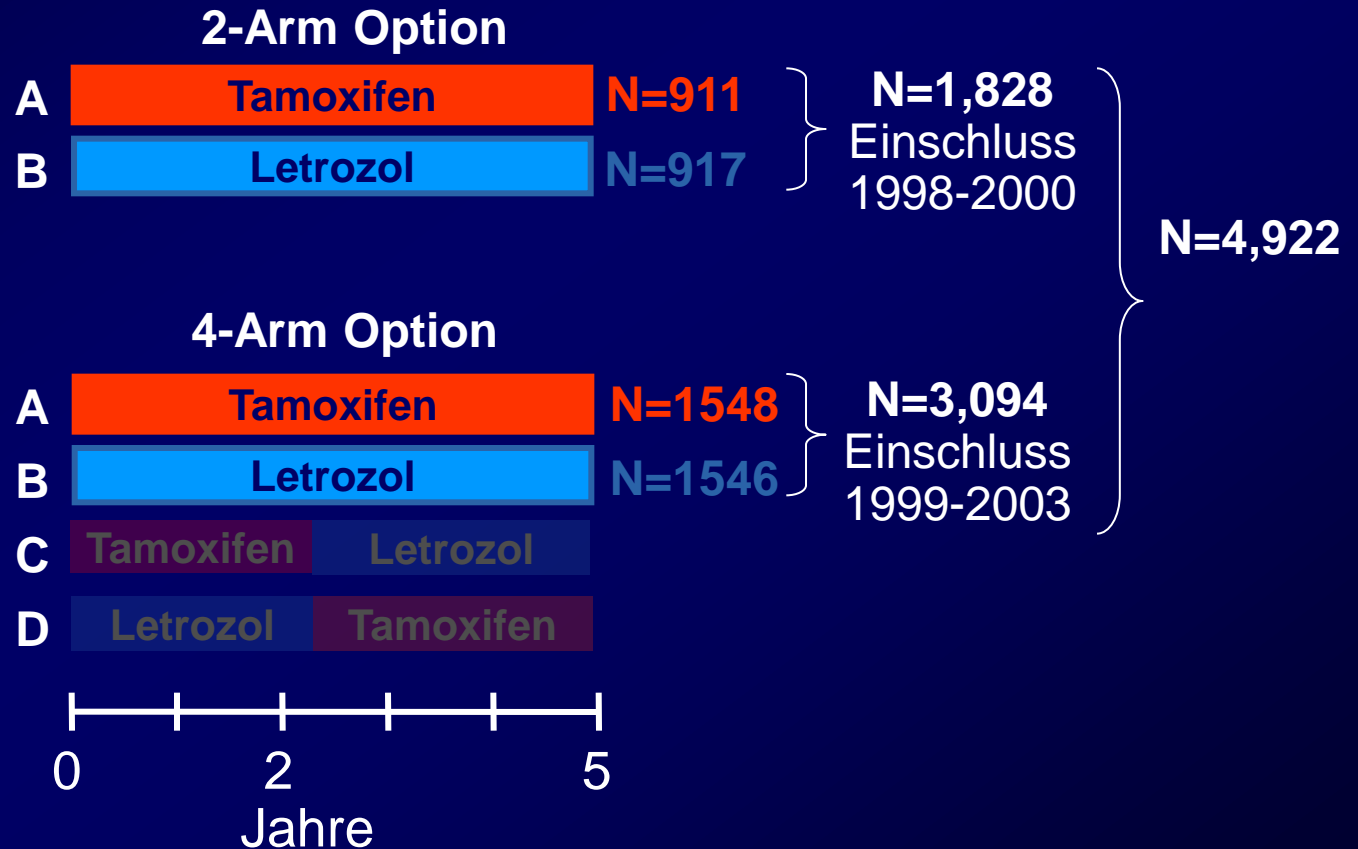
- **Monotherapie Update**
 - Protokoll-definiert, 10 Jahre nach Studienstart
 - Medianes Follow-up: 76 Monate

- **Sequenzielle Therapie vs. Letrozol**
 - Protokoll-definierte finale Wirksamkeitsanalyse (DSMC Oktober 2008)
 - Medianes Follow-up: 71 Monate

BIG 1-98 Monotherapie Update

Medianes Follow-up 76 Monate

Sind initial 5 Jahre Letrozol besser als 5 Jahre Tamoxifen?

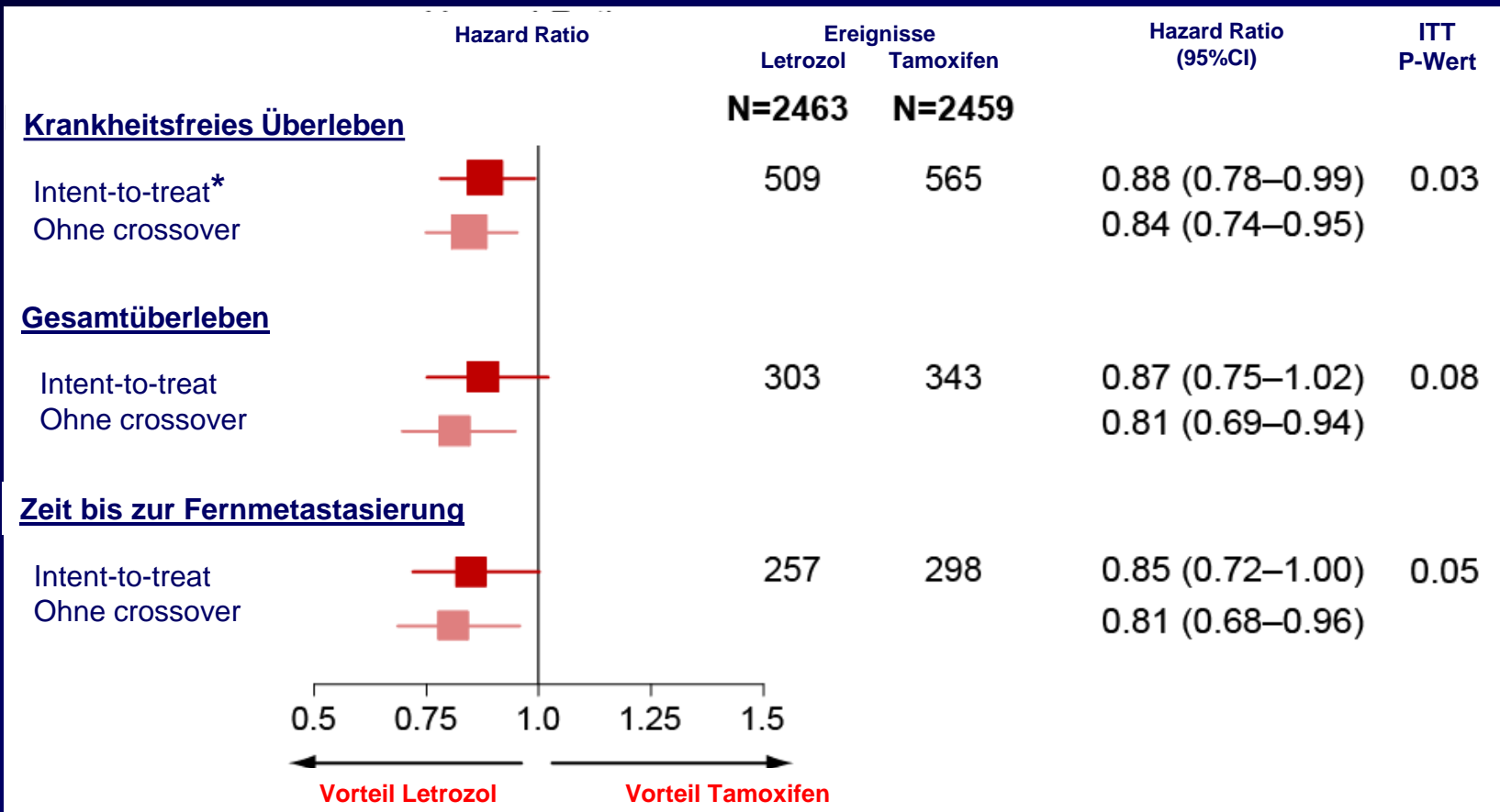


BIG 1-98 Monotherapie Update

- 2005: Ergebnisse der Überlegenheit von Letrozol führten zur Entblindung des Arms Tamoxifen (Arm A)
- 619 (25.2%) Patientinnen wechselten zu Letrozol (Crossover)
 - Die meisten waren in den Jahren 3-5 der Therapie
 - Mediane Einnahme von Letrozol nach Wechsel 18 Monate
- Komplizierter Vergleich mit dem Tamoxifen-Arm
- 2 Auswertungen Tamoxifen vs. Letrozol :
 1. Intent-to-treat (ITT)
 2. Ausschluss der Patientinnen ab Crossover (Ohne crossover)

BIG 1-98 Monotherapie Update

Medianes Follow-up 76 Monate



*Let:Tam: [Brustkrebsereignisse, 321:363](#)
 Zweit (nicht Brustkrebs) Malignome, 101:115
 Tod ohne vorheriges Karzinom, 87:87

BIG 1-98 Monotherapie

Key Note Intend to Treat

1. Letrozol verbesserte das krankheitsfreie Überleben signifikant um 12%, $p=0.03$ (95% CI 0.78-0.99) vs. Tamoxifen in der adjuvanten Monotherapie.
2. 5 Jahre Letrozol verbesserte das Gesamtüberleben durch eine Reduktion der Mortalität um 13%, $p=0.08$ (95% CI 0.75-1.02) vs. Tamoxifen nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten.

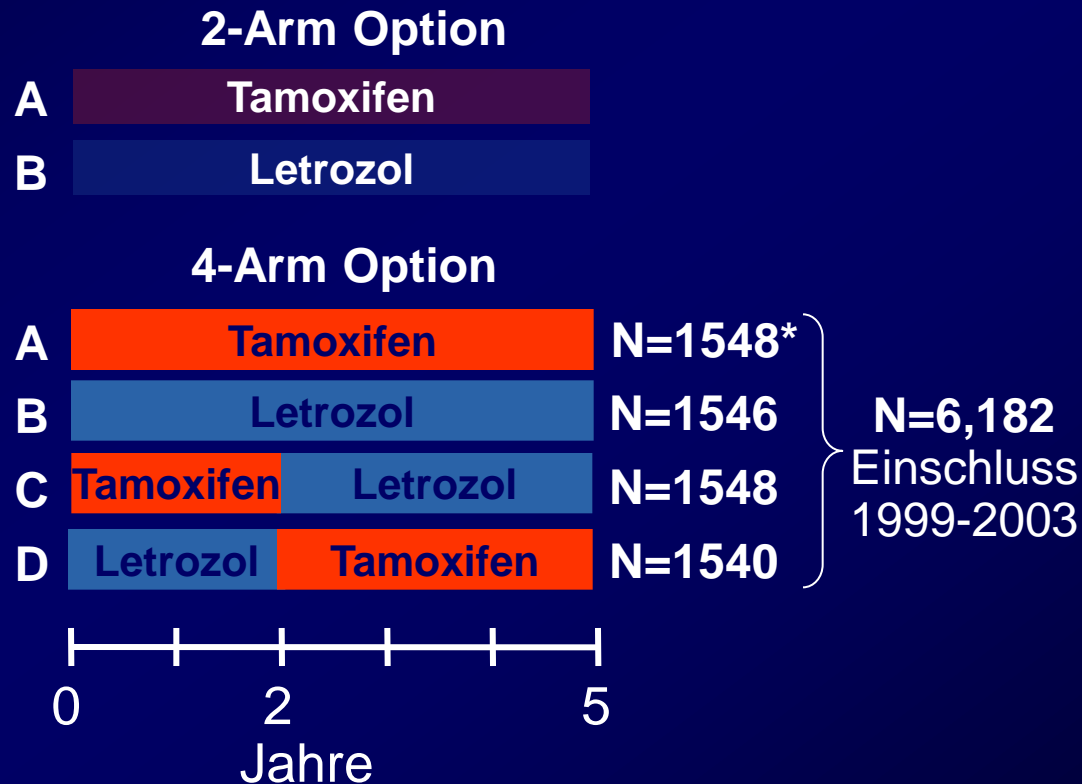
BIG 1-98

Neue Daten

- Monotherapie Update
 - Protokol-definiert, 10 Jahre nach Studienstart
 - Medianes Follow-up: 76 Monate
- Sequenzielle Therapie vs. Letrozol Monotherapie
 - Protokoll-definiert, finale Wirksamkeitsanalyse (DSMC October 2008)
 - Medianes Follow-up: 71 Monate

BIG 1-98 Sequenzielle Therapie

Ist eine Sequenztherapie besser als eine Letrozol-Monotherapie?

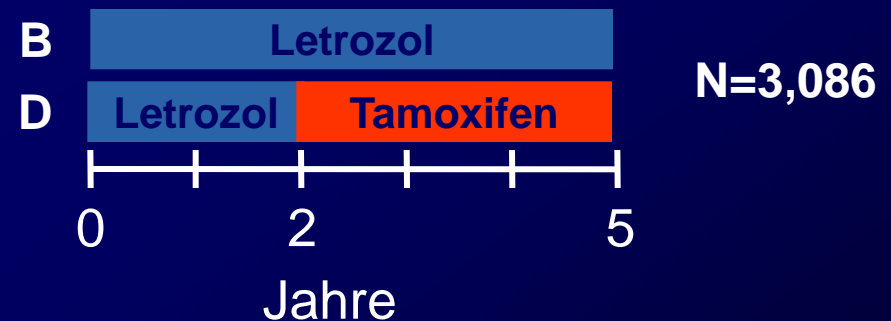
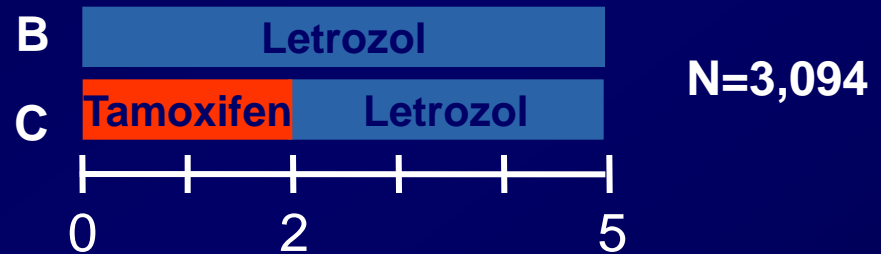


*die vorliegende Analyse schliesst nur die 3 verblindeten Arme (B, C, D) ein.

BIG 1-98 Sequenzielle Therapie

Zwei Vergleichsanalysen

- 3 verblindete Arme :
2 Sequenzielle vs.
Letrozol-Monotherapie
- Evaluiert ab Randomisierung
- Medianes Follow-up: 71 Monate
- 99% Konfidenzintervalle wegen
mehrerer Vergleiche



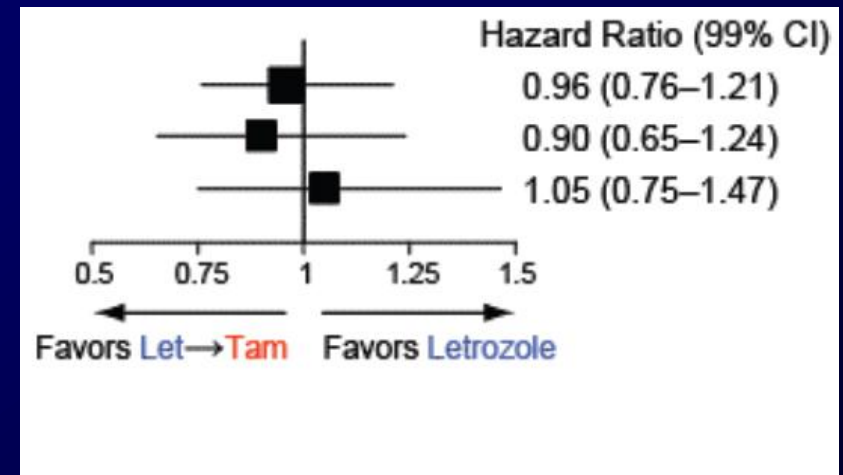
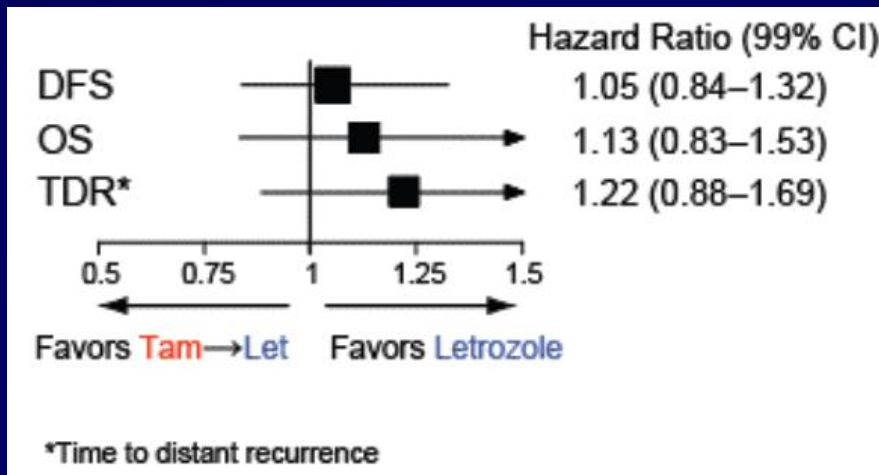
Sequenz-Therapien im Vergleich

Medianes Follow-up 71 Monate



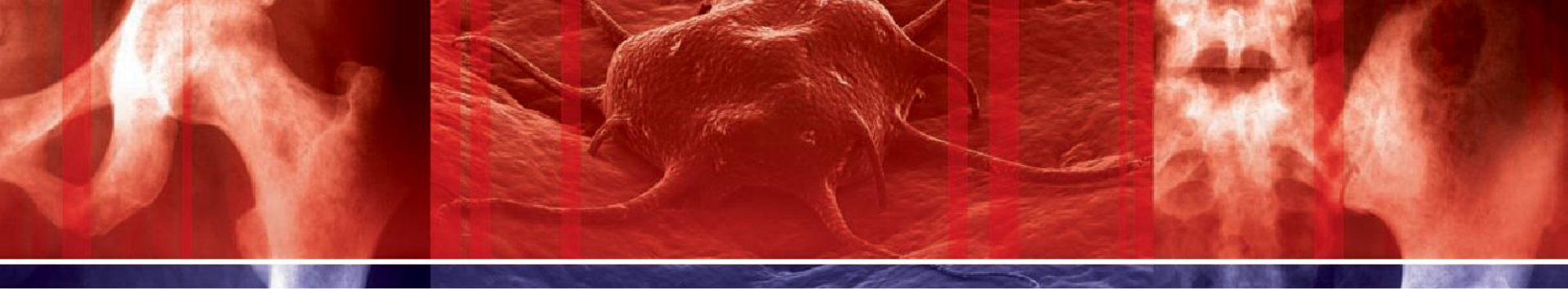
- **DFS:** kein Unterschied
- **OS:** Trend zugunsten LET
- **TDR:** Trend zugunsten LET

- **DFS:** kein Unterschied
- **OS:** kein Unterschied
- **TDR:** kein Unterschied



Zusammenfassung

- Aktualisierte Daten zur Monotherapie und erste Auswertung zur Sequenztherapie (deskriptiv)
- 5 Jahre upfront LET vs. TAM
 - DFS : signifikanter Vorteil
 - OS und TDR : kein signifikanter Vorteil
- CAVE: Bias - Entblindung des TAM-Arms nach 26 Monats-Analyse → Wechsel von 619 Patientinnen (25,2%) aus dem TAM-Arm auf LET
- Kein Vorteil für die Sequenz vs. upfront LET – weder für TAM → LET noch für LET → TAM (positiver Trend für Beginn mit LET)
- Kein Update der Safety-Daten



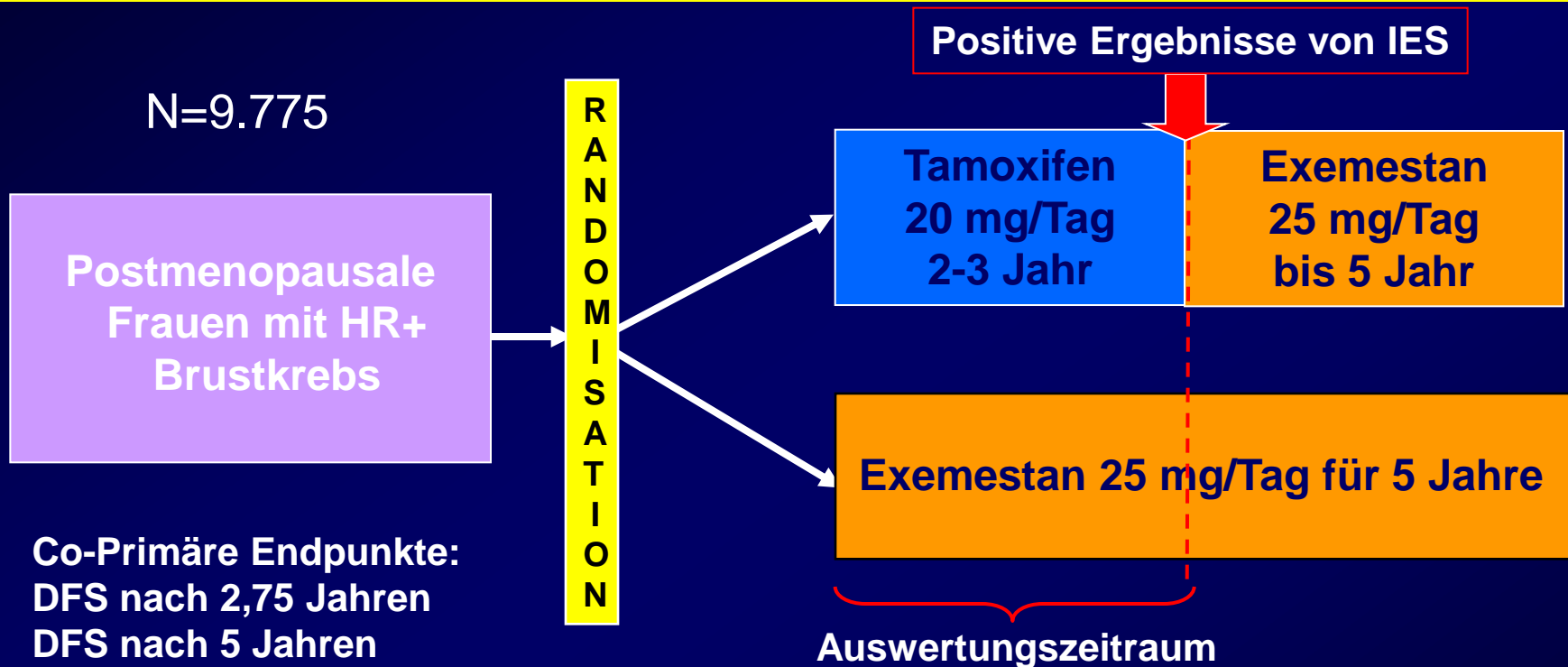
AROMATASEHEMMER 2009

EBCTCG Meta-Analyse (JN Ingle)

BIG 1-98: Sequenz-Update (HT Mouridsen)

TEAM: Erste Analyse (SE Jones)

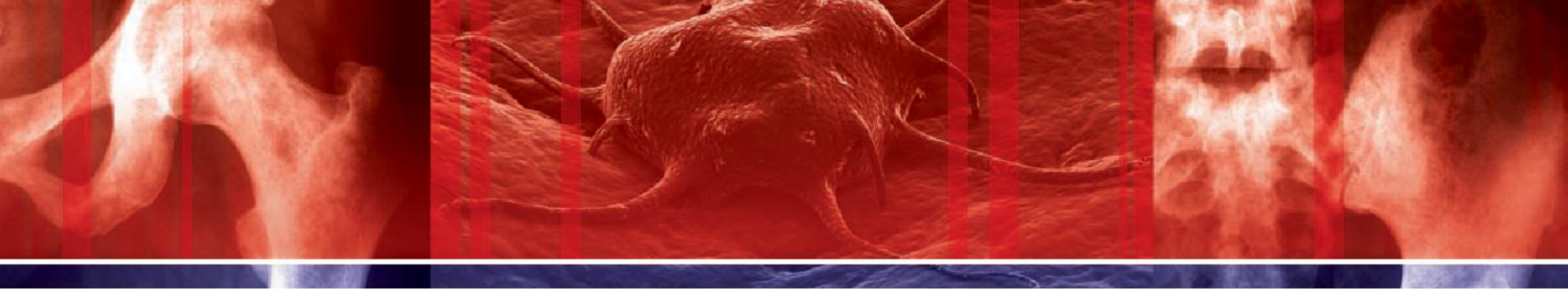
TEAM Studiendesign



- open-label, randomisierte, multizentrische Studie in 9 Ländern
- Ursprünglich geplant als Upfront-Studie (5J Exe vs. 5J. TAM)
- Umstellung des TAM Arms auf EXE nach den positiven IES Ergebnissen
- Randomisierung erfolgte in jedem Land nach individuellen Länderkriterien
- Prospektiver Plan einer gepoolten Analyse der Endpunkte und der explorativen Analyse

Zusammenfassung

- DFS: Kein signifikanter Vorteil für upfront EXE vs. TAM nach 2,75 Jahren
- Trotz Hoch-Risiko-Kollektiv zeigt sich ein Trend zugunsten von EXE erst nach 1-1,5 Jahren (s. Kurvenverlauf)
- Hohe Abbrecherquote in beiden Armen



BISPHOSPHONATE 2009

ZOFAST und AZUR

**Neue Evidenzen für Zoledronat in der
Adjuvanten und Neoadjuvanten
Therapie des Mammakarzinom**

ZO-FAST* Studiendesign

n=1065 Patientinnen

Einschlusskriterien:
ER+/PgR+ früher Brustkrebs
Postmenopausal
T-Wert ≥ -2

Stratifkation:
Adjuvante CTx
T-Wert

128 Zentren in Europa,
Asien-Pazifik-Raum,
Mittlerer Osten, Lateinamerika

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

UPFRONT

Letrozol 2,5 mg/Tag

Zoledronat 4 mg alle 6 Monate

DELAYED

Letrozol 2,5 mg/Tag

Start der Zoledronat-Therapie:

- BMD T-Wert < -2 oder
- pathologische Fraktur

Therapie 5 Jahre

*ZOMETA-Femara Adjuvant Synergy Trial;
ER+: Östrogenrezeptor-positiv;
PgR+: Progesteronrezeptor-positiv;
CTx: Chemotherapie; BMD: Knochendichte

ZO-FAST Endpunkte

1. Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (L2-L4) nach 12 Monaten

2. Krankheitsfreies Überleben
(kein Lokalrezidiv, distante Metastasen oder Tod)

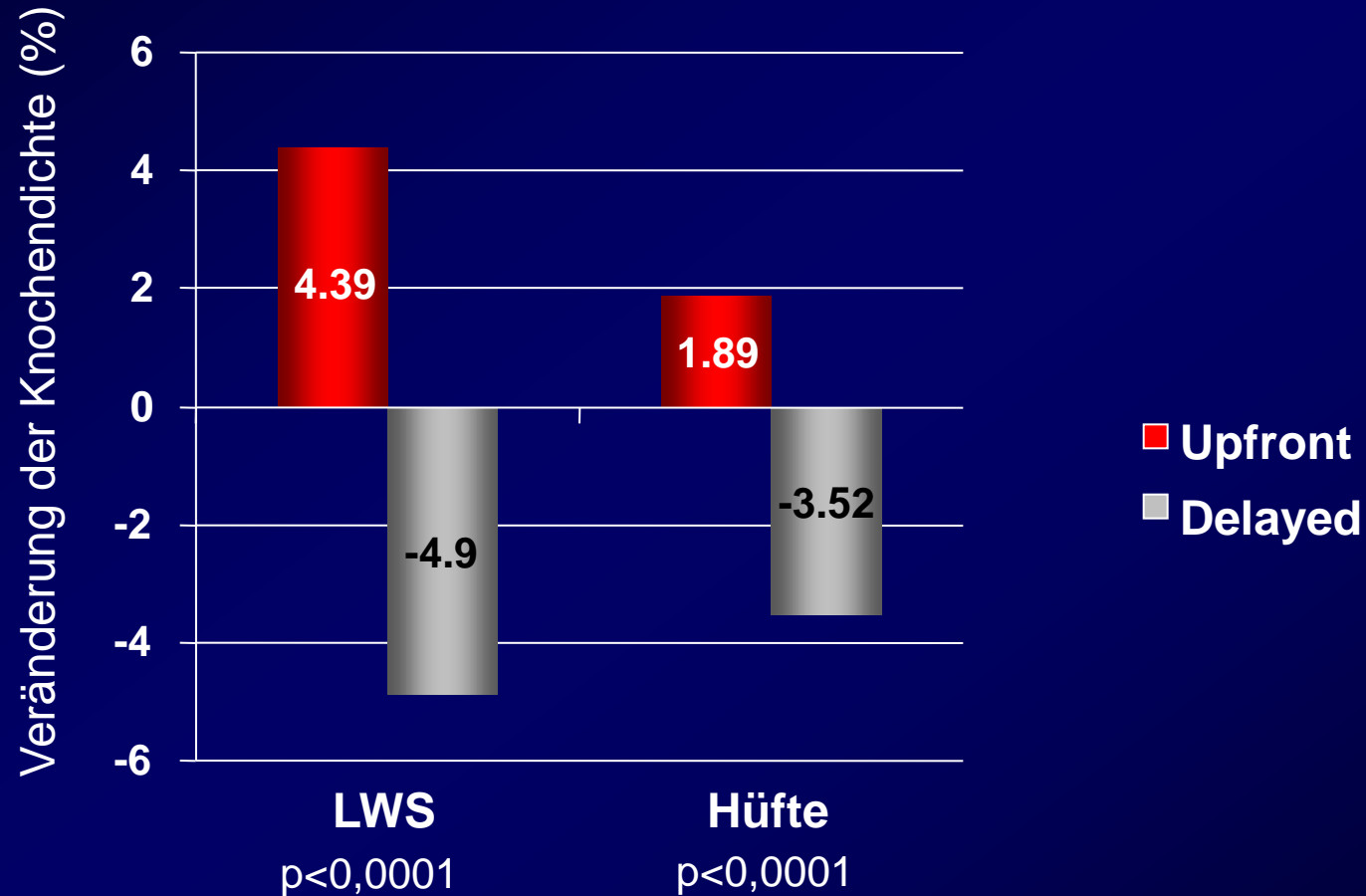
Gesamtüberleben

Frakturrate

Sicherheit

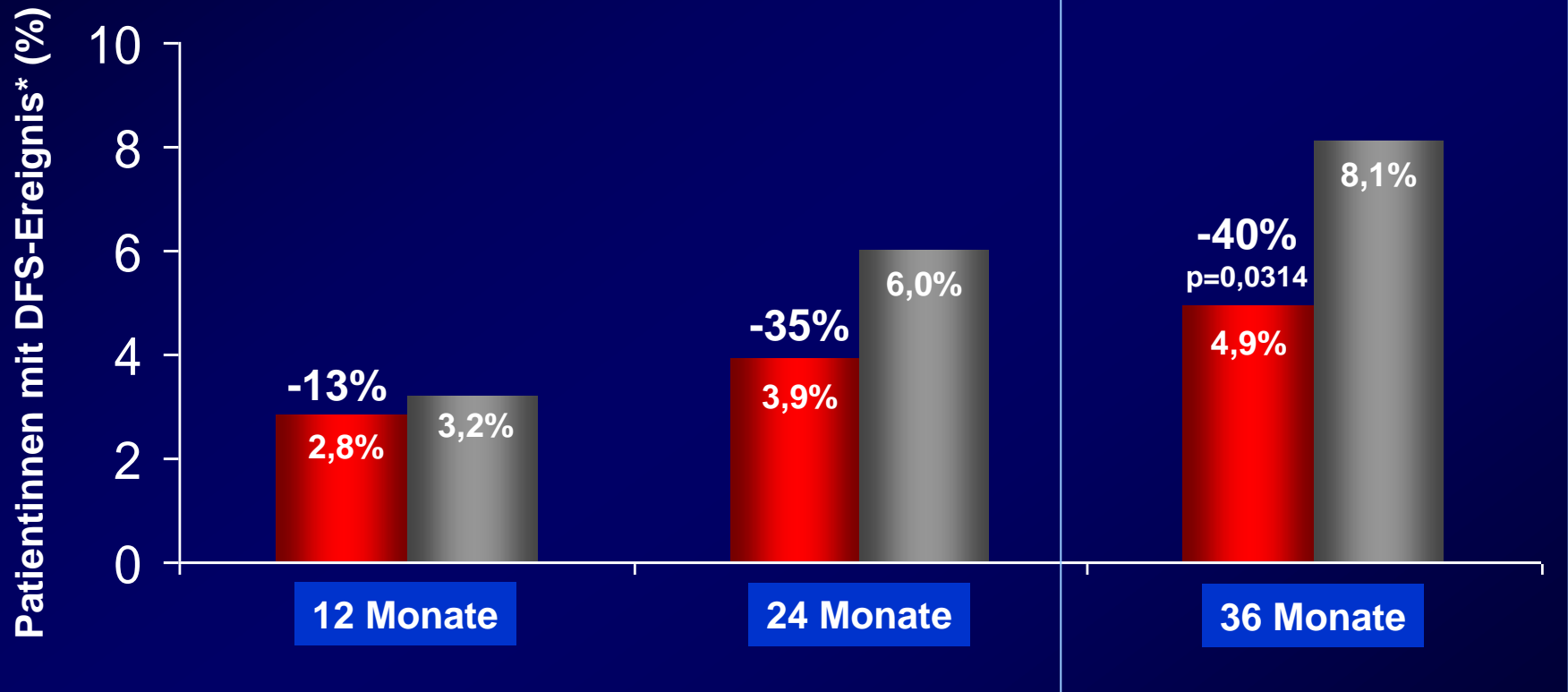
ZO-FAST Primärer Endpunkt

Änderung der Knochendichte nach 36 Monaten



LWS: Lendenwirbelsäule

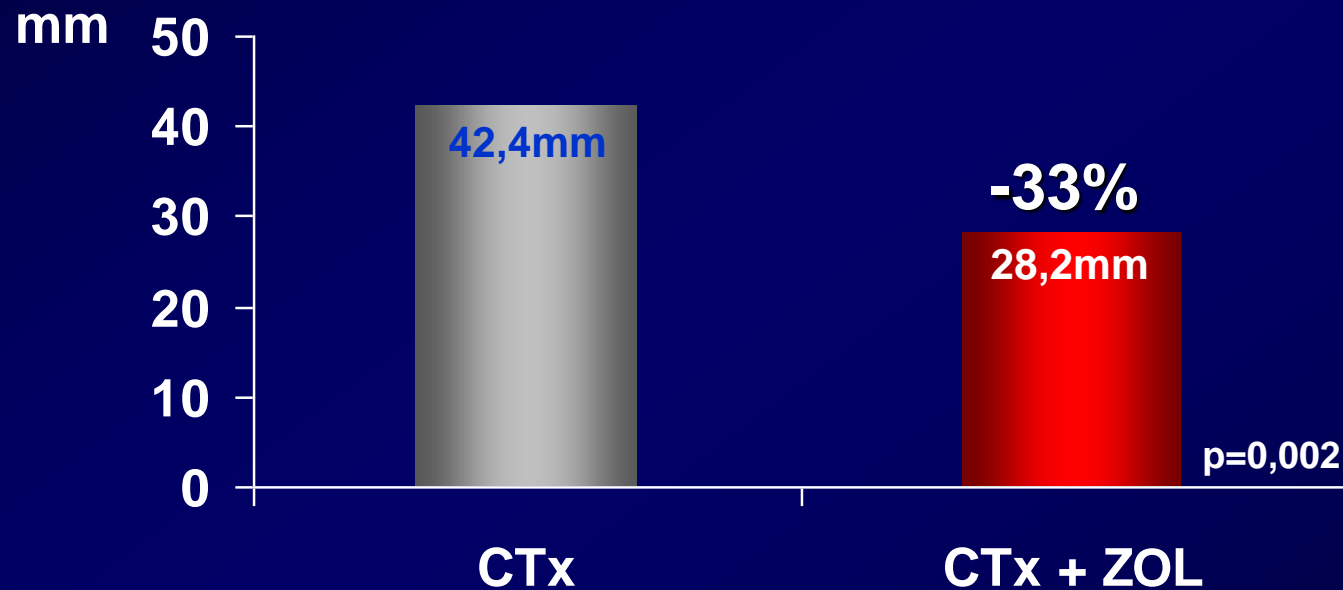
Krankheitsfreies Überleben um 40% verbessert nach 36 Monaten durch Upfront-Therapie



*Krankheitsfreies Überleben: Lokalrezidiv, distante Metastasen, Tod

Neoadjuvant AZURE: Analyse des *Residual Invasive Tumor Size*

Residual invasive tumor size
zum Zeitpunkt der OP

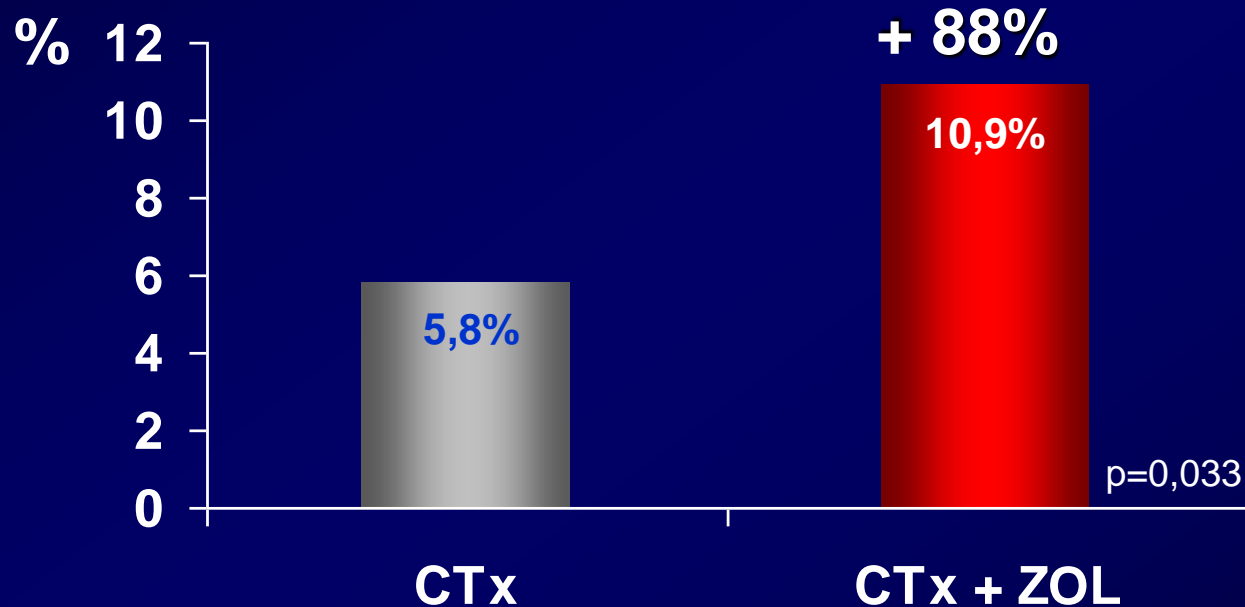


CTx = Chemotherapie; CTx + ZOL= Chemotherapie kombiniert mit Zoledronat

Winter et al. Presented at: 31th San Antonio Breast Cancer Conference 10.-15. December 2008; San Antonio Texas, USA, #5101

Neoadjuvant AZURE: Pathological complete response rate (pCR)

*pCR (keine histologisch nachweisbaren Tumorzellen)
zum Zeitpunkt der OP*



CTx = Chemotherapie; CTx + ZOL= Chemotherapie kombiniert mit Zoledronat

Winter et al. Presented at: 31th San Antonio Breast Cancer Conference 10.-15. December 2008; San Antonio Texas, USA, #5101

Übersicht der Evidenz von Zoledronat beim Mammakarzinom

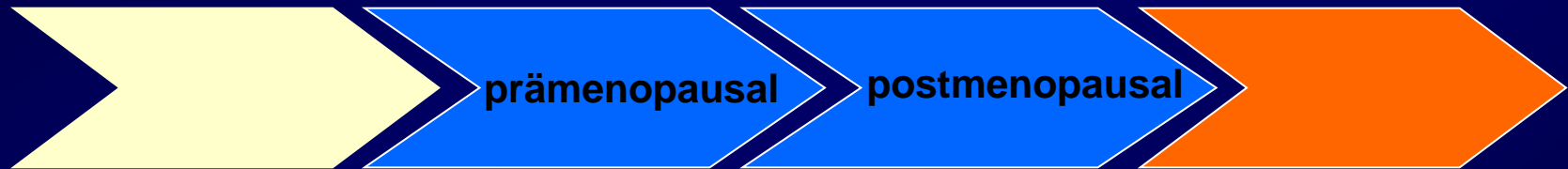
Neoadjuvanz

Adjuvanz

Palliation

OP

Metastasen



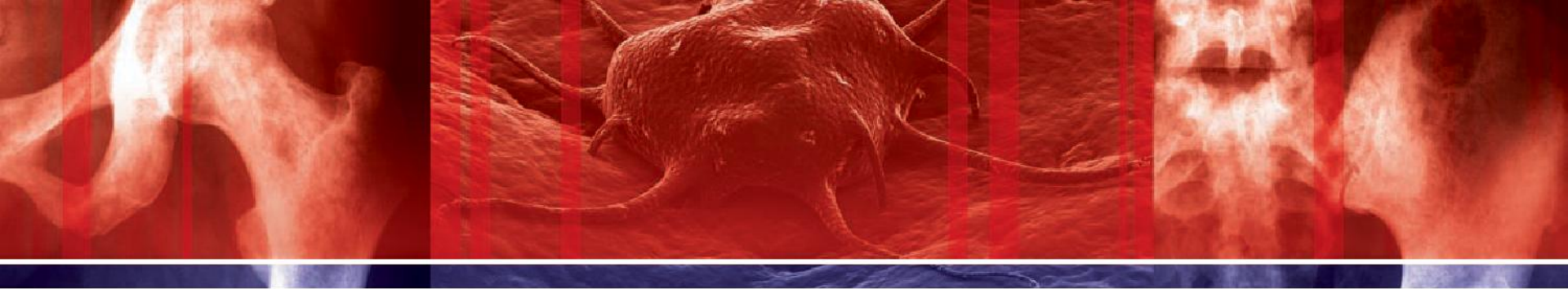
–**AZURE neoadjuvant**
Kombination CTx und
ZOL reduziert
RITS um 33% und
PCR um 88% im
Vergleich zur alleinigen
CTx

–**ABCSG-12**
ZOL verbessert
DFS um 36% vs.
endokriner Therapie
allein nach 60
Monaten

–**Z-FAST/ ZO-FAST**
ZOL upfront reduziert
Rezidivrate um
40 % vs.
delayed Einsatz nach 36
Monaten

–**Mammakarzinom:**
SRE-Reduktion 39%

CTx = Chemotherapie; ZOL = Zoledronat; RITS = Residual Invasive Tumor Size; pCR = Pathological Respond Rate;
DFS = Disease-free survival; SRE = skeletal related event



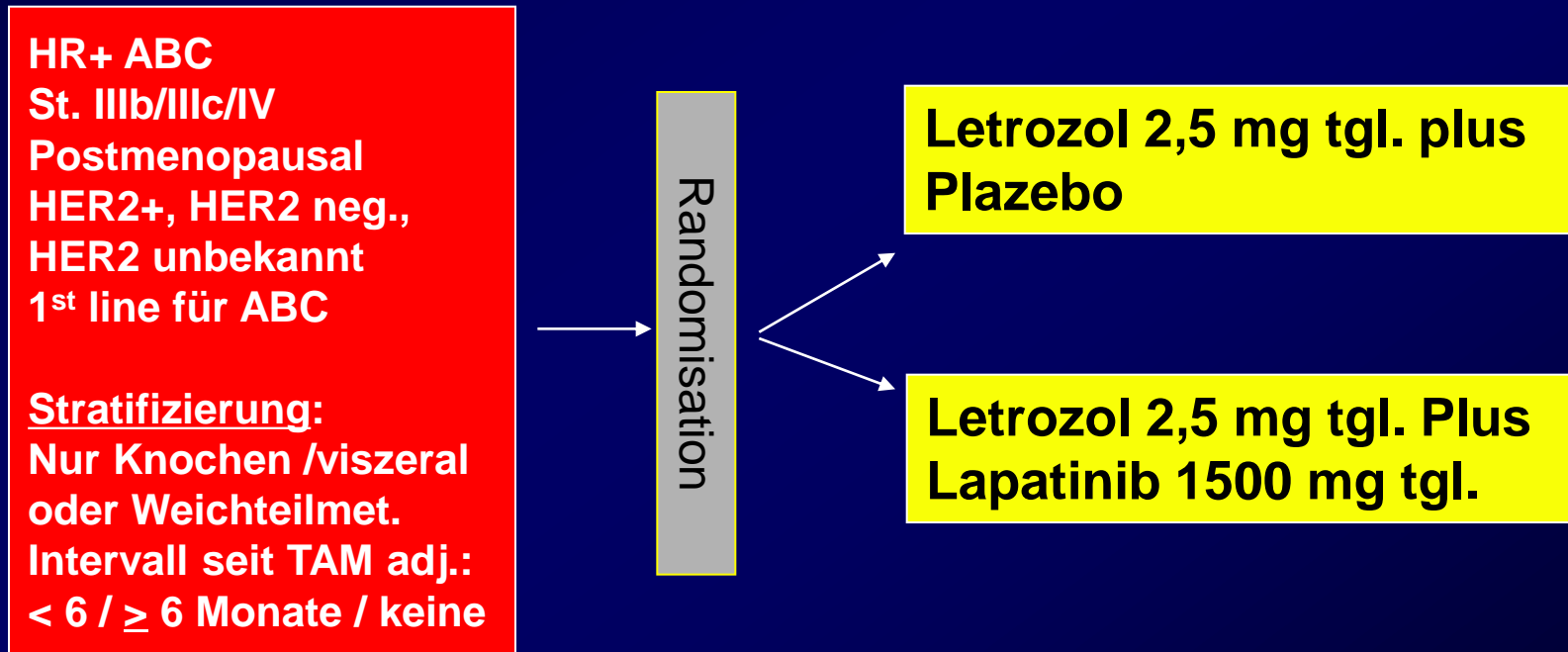
TARGET THERAPIEN 2009

Lapatinib plus Letrozol

Gefitinib plus Anastrozol

Lapatinib plus Letrozol vs. Letrozol Monotherapie - EGF30008 Studie

Design: Letrozol plus Plazebo vs. Letrozol plus Lapatinib bis zum Progress



1286 Patientinnen, inkl. 219 HER2+ Patientinnen

Lapatinib plus Letrozol vs. Letrozol Monotherapie

Primärer Endpunkt:

PFS – HER2+ Population (N=219)

	Letrozol + Plazebo (N=108)	Letrozol + Lapatinib (N=111)
Progress / Tod	89 (82%)	88 (79%)
Medianes PFS, Monate	3,0	8,2
Hazard Ratio (95% CI)	0,71 (0,53 – 0,96)	
P-Wert	0,019	

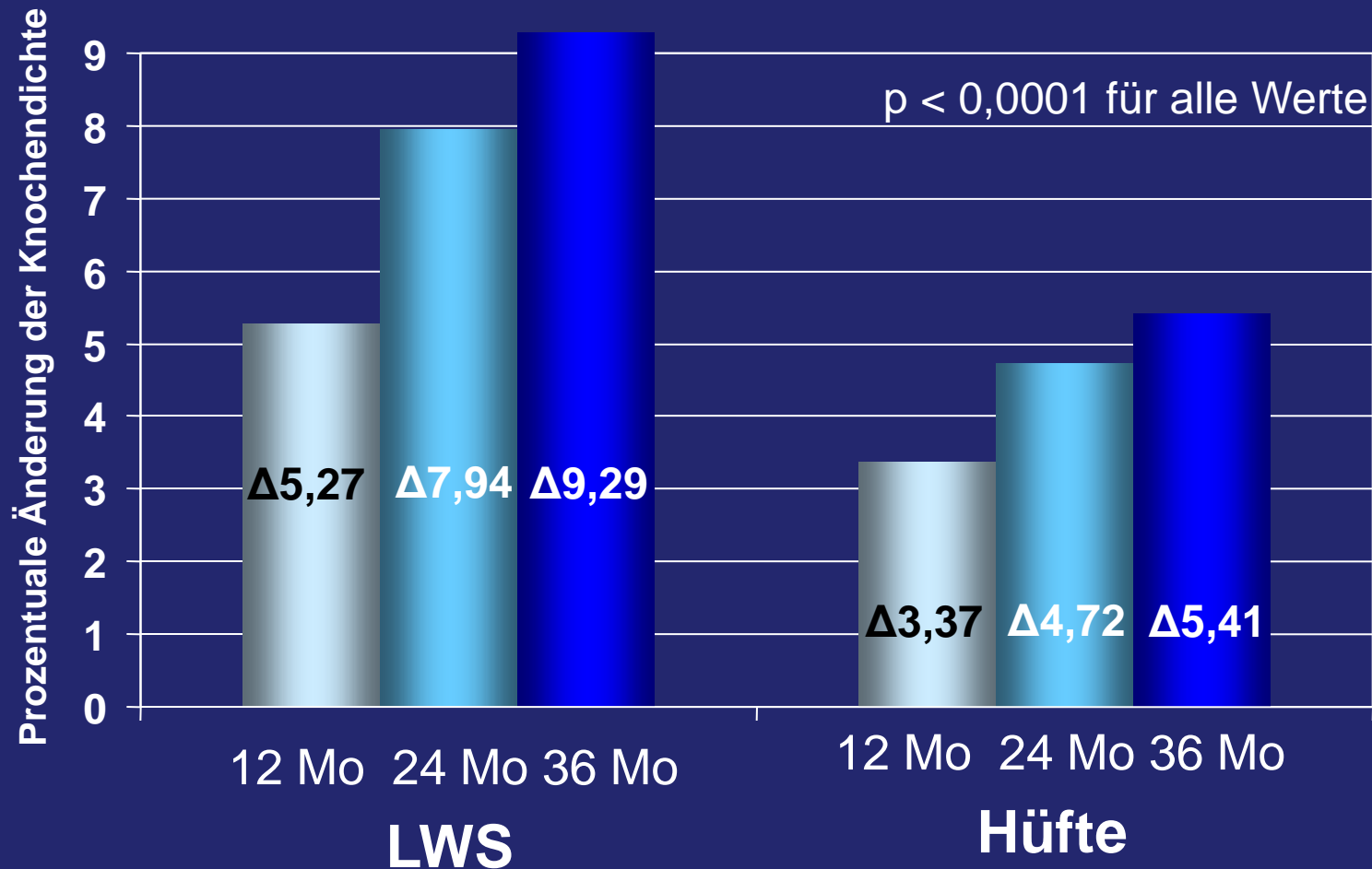
An aerial photograph of a large sailing regatta. The sea is filled with hundreds of sailboats of various sizes and colors, including white, blue, and green. In the upper left corner, a white lighthouse with a green top stands on a small pier where a large crowd of people is gathered. The water is dark blue with white foam from the boats' wakes. The text "Herzlichen Dank" is overlaid in large white letters across the middle of the image.

Herzlichen Dank

The End

BACK-UP

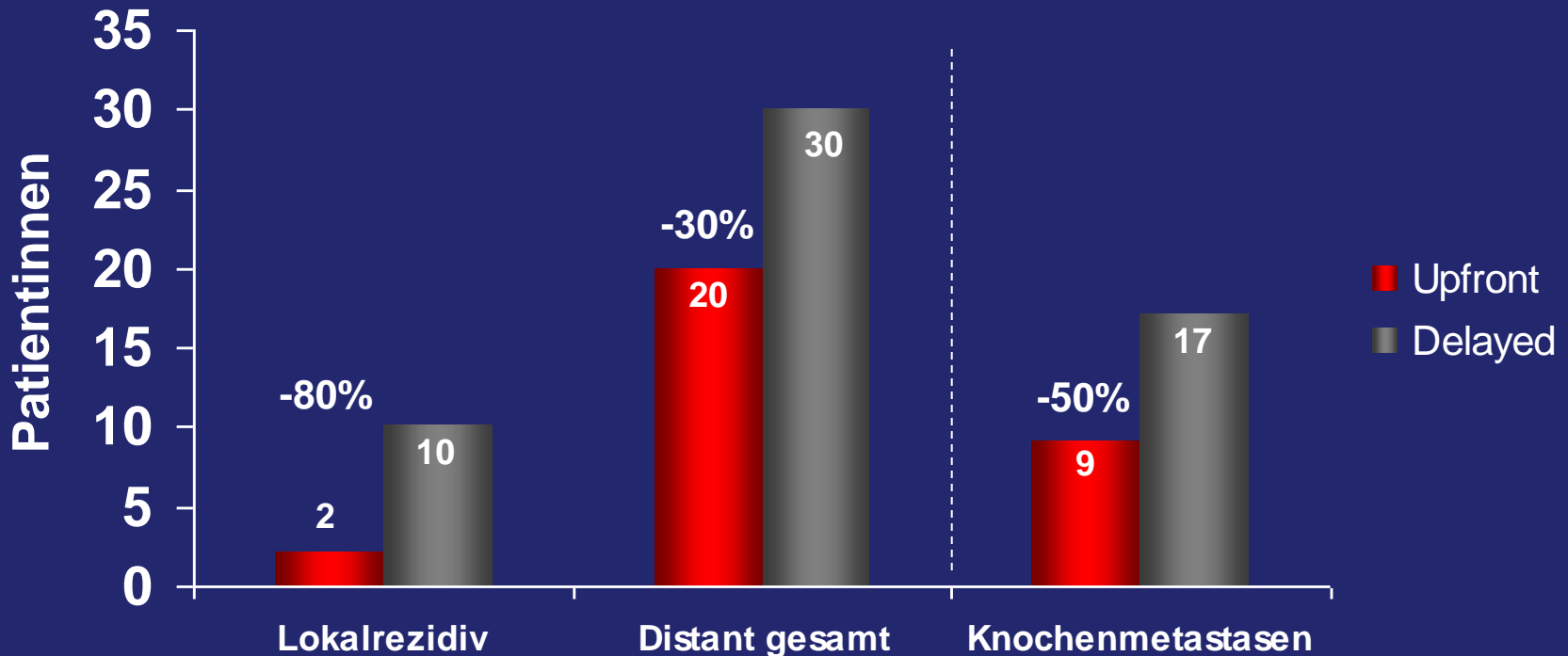
ZO-FAST: Differenz der Knochendichteänderung – Upfront vs. Delayed Zoledronat-Gabe



LWS: Lendenwirbelsäule

Rezidive* nach 36 Monaten Upfront vs. Delayed

Reduktion der einzelnen Rezidivereignisse durch upfront Zoledronat-Gabe



*Patientinnen können multiple Ereignisse aufweisen

ZO-FAST: Frakturen* nach 36 Monaten

- Upfront: 26 Patientinnen (5,0%)**
 - Klinisch apparent: 24 (4,6%)
 - Röntgenologisch detektierte Frakturen nach 36 Monaten: 3 (0,6%)

- Delayed: 32 Patientinnen (6,0%)^
 - Klinisch apparent: 26 (4,9%)
 - Röntgenologisch detektierte Frakturen nach 36 Monaten: 8 (1,5%)

*Unterschied Upfront vs. Delayed: $p=0.502$

**Upfront: Eine Patientin mit sowohl klinischer als auch asymptomatischer Fraktur

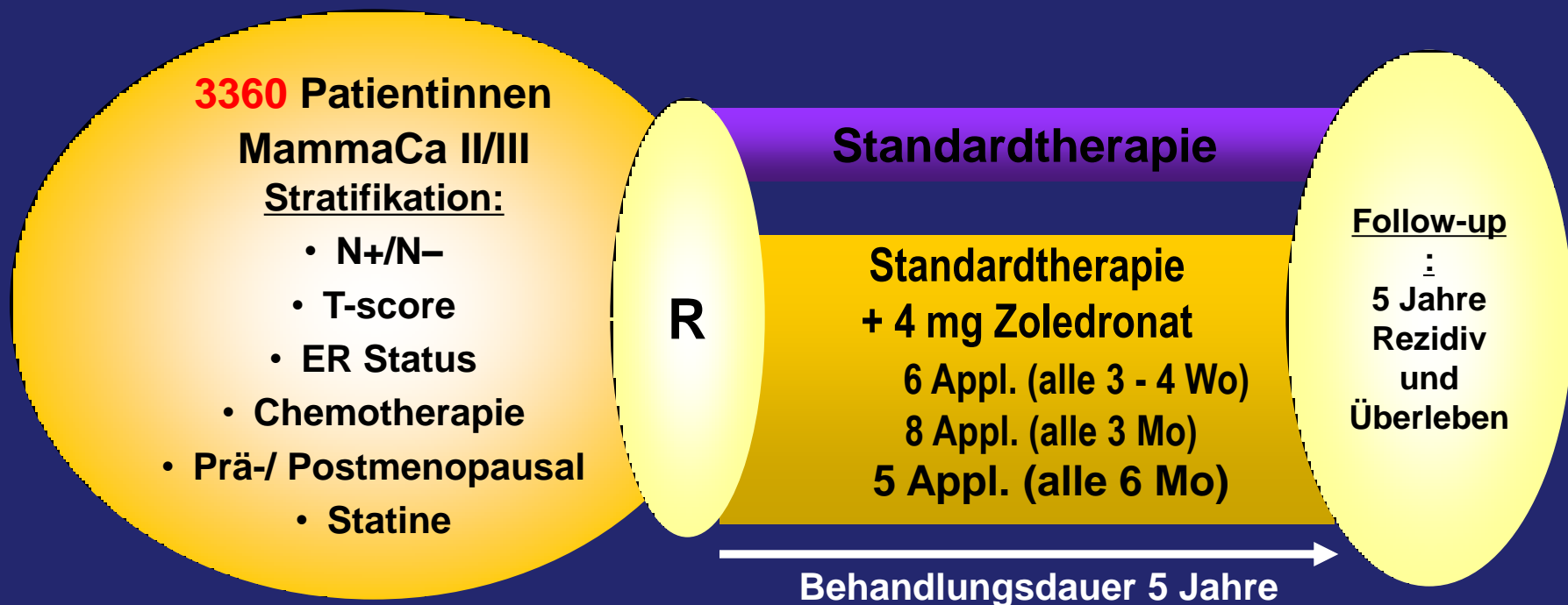
^Delayed: Eine Patientin mit sowohl klinischer als auch asymptomatischer Fraktur

Sicherheit

- Nierenkomplikationen
 - Upfront: 1 Patientin von 524
 - Delayed: 3 Patientinnen von 536 (ohne Zoledronat)
- Osteonecrosis of the jaw
 - Upfront: 1 Patientin von 532 (nach 3 Jahren Therapie)
 - Delayed: keine

AZURE: Does Adjuvant Zoledronic Acid Reduce Recurrence in Breast Cancer?

- **Primärer Endpunkt:** Krankheitsfreies Überleben
- **Sekundärer Endpunkt:** Knochenmetastasen-freies Überleben, SREs, Gesamtüberleben, Sicherheit, prediktive Biomarker



SREs = Skeletal-related events; R = Randomization;
ER = Estrogenrezeptor; Appl. = Applikation; Wo = Wochen; Mo = Monate