

**Selektive Estrogenrezeptor-Degrader
- eine vielversprechende Strategie
beim Hormonrezeptor- positiven
Mammakarzinom**

GBG 110 CAMBRIA-1

GBG 115 CAMBRIA-2

GBG 112 PREcoopERA

Prof. Dr.med. Elmar Stickeler
Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
Universitätsklinikum Aachen

Beratungstätigkeit

- Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche, MSD, Seagen, Gilead, Onkowissen,

Aktienbesitz

- keine

Honorare

- Novartis, Pfizer, Astra Zeneca, Roche, MSD, Seagen, Gilead, PharmaMar, Onkowissen, Pierre Fabre, Lilly

Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

- keine

Andere finanzielle Beziehungen

- keine



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

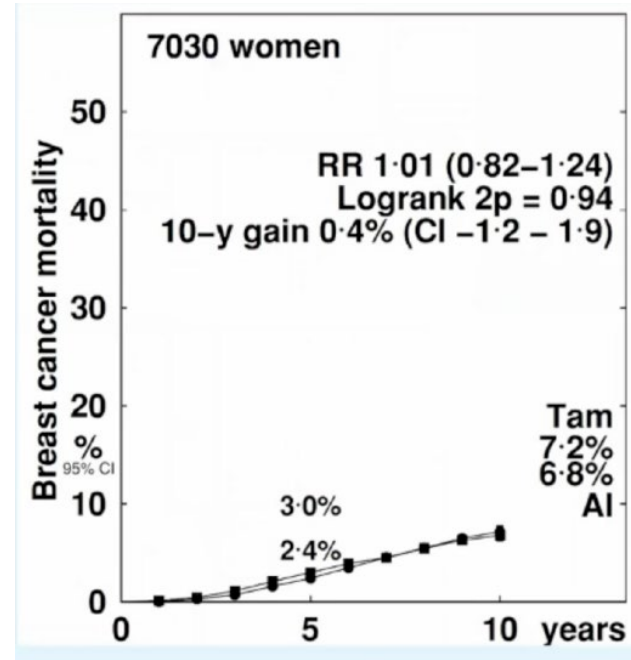
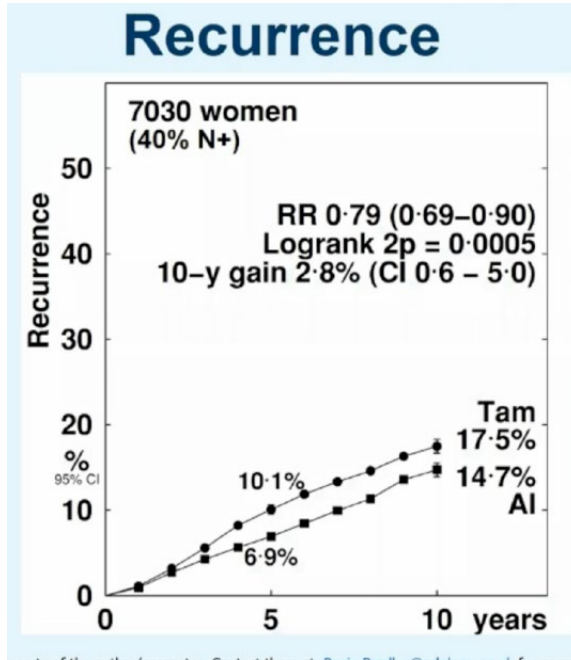
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

- Die adjuvante endokrine Therapie wird in die initiale Therapie (Jahre 1–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6–10+) eingeteilt.
- Standard Therapiedauer der adjuvanten Therapie: 5 Jahre
- Erweiterte Therapiedauer nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam hängen v. a. vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfall-Risiko ab.
- Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) ist besser, als die Therapie zu stoppen.
- Beginn mit AI bei lobulären Karzinomen und / oder erhöhtem Rückfall-Risiko.
- Es existiert kein ausreichend validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.

Rezidivrisiko unter endokriner Therapie

Metaanalyse Prämenopause

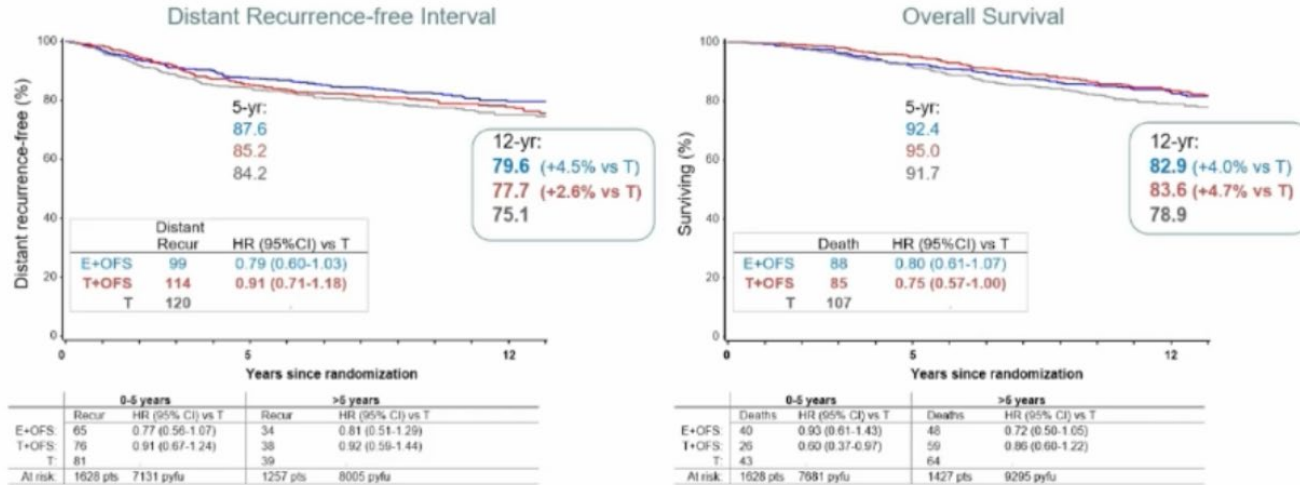


Bradley R, Braybrooke J, Gray R et al. Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in premenopausal women with ER + early stage breast cancer treated with ovarian suppression: A patient level meta-analysis of 7.030 women in four randomised trials. SABCS 2021, GS2-04

Rezidivrisiko unter optimaler endokriner Therapie Prämenopause (OFS + TAM / AI)

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

SOFT Prior Chemotherapy Cohort 57% LN+; 12 years median follow-up



T+OFS vs T: absolute reduction in distant recurrence, 2.6% at 12 years
reduction in death persists, absolute reduction 4.7% at 12 years

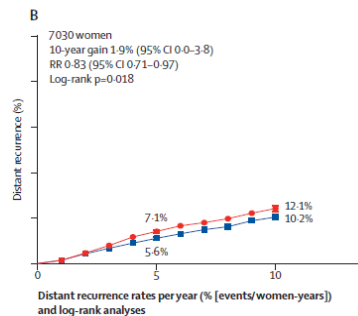
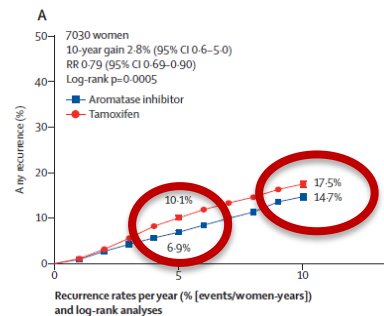
E+OFS vs T: reductions of 4.5% and 4.0%, at 12 years

pyfu=person-years follow-up

This presentation is the intellectual property of the IBCSG. Contact rragan@immy.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.

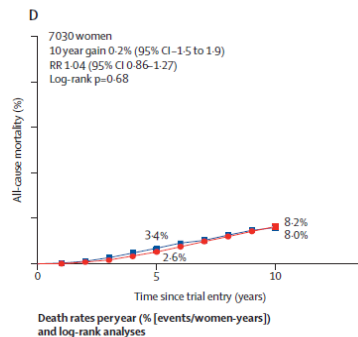
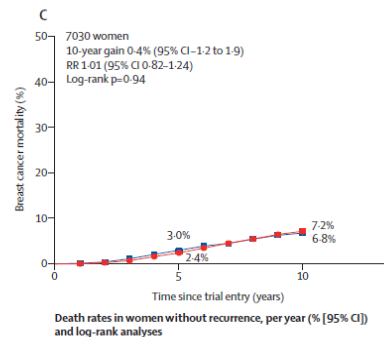
Rezidivrisiko unter optimaler endokriner Therapie Prämenopause (OFS + TAM / AI) klinisch bedeutsam

Any recurrence



Distant recurrence

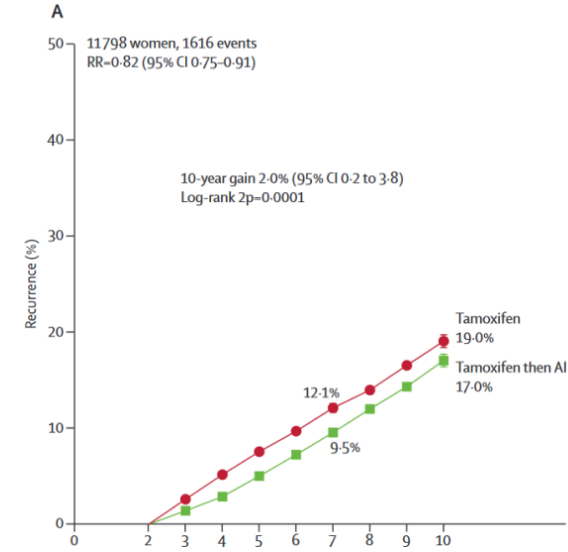
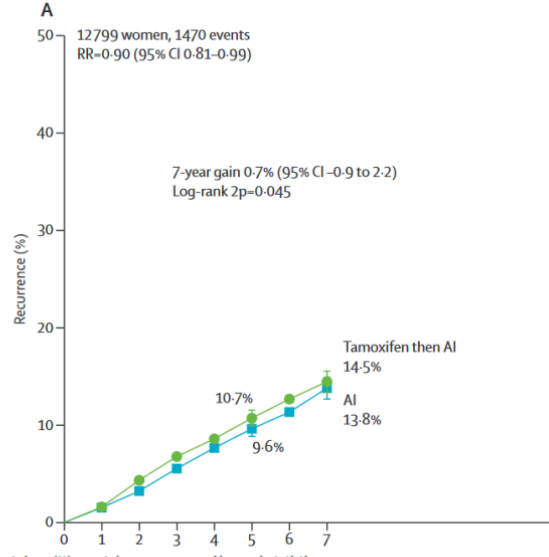
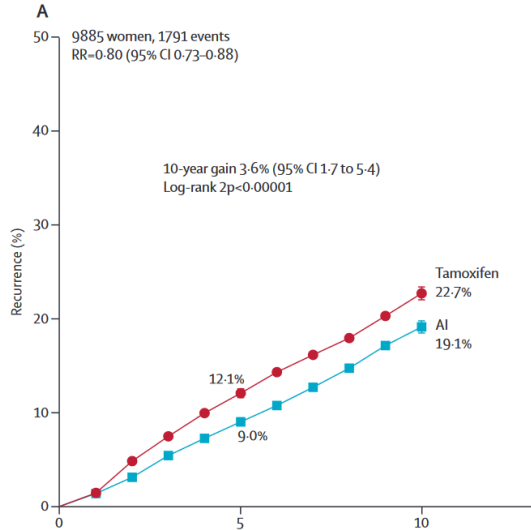
Breast cancer mortality



All-case mortality

Rezidivrisiko unter endokriner Therapie Metaanalyse Postmenopause

AI vs. Tamoxifen vs. Sequentieller Therapie (5 Jahre)



Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-1	Years 2-4	Years 5-9	Year 10+
AI	1.62 (157/9691)	2.14 (285/13336)	2.33 (365/15648)	3.23 (20/619)
Tamoxifen	2.41 (230/9542)	2.62 (338/12906)	2.48 (372/14985)	4.54 (24/529)
Rate ratio (95% CI)	0.64 (0.52-0.78)	0.80 (0.68-0.93)	0.92 (0.79-1.06)	0.72 (0.39-1.30)
from (O-E)/V	-41.1/92.8	-34.1/149.0	-15.5/177.2	-3.6/10.7

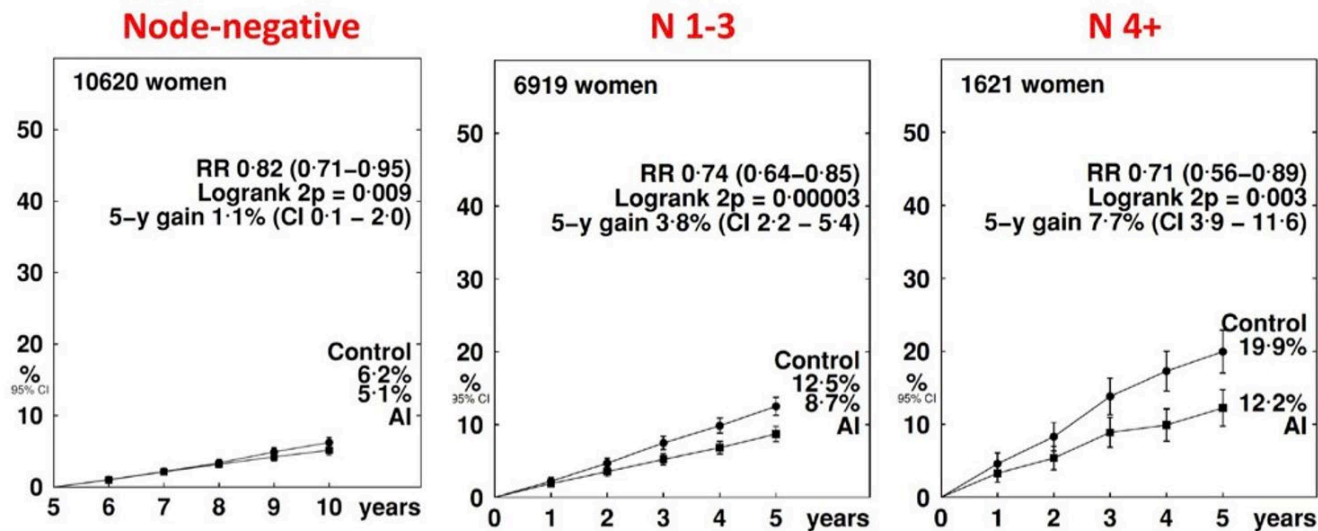
Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-1	Years 2-4	Year 5+
AI	1.64 (204/12435)	2.31 (360/15589)	2.43 (141/5811)
Tamoxifen then AI	2.22 (273/12290)	2.29 (348/15183)	2.52 (144/5715)
Rate ratio (95% CI)	0.74 (0.62-0.89)	0.99 (0.86-1.15)	0.96 (0.76-1.22)
from (O-E)/V	-34.0/115.0	-1.2/170.6	-2.6/69.2

Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

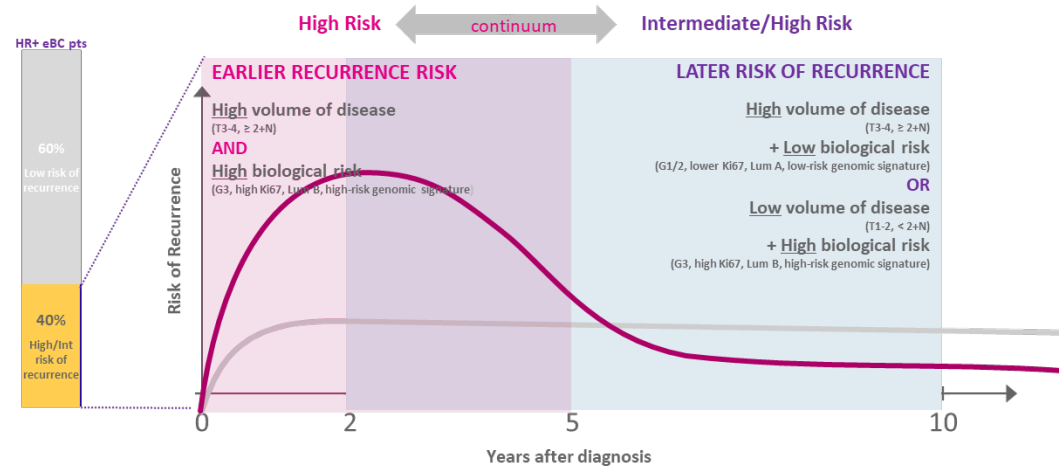
Allocation	Years 2-4	Years 5-9	Year 10+
Tamoxifen then AI	1.48 (170/11515)	2.48 (495/19920)	3.26 (88/2696)
Tamoxifen	2.64 (300/11360)	2.51 (479/19101)	3.35 (84/2505)
Rate ratio (95% CI)	0.56 (0.46-0.67)	0.97 (0.86-1.11)	0.92 (0.68-1.25)
from (O-E)/V	-65.3/111.5	-5.9/234.0	-3.3/40.8

Recurrence by nodal status – all trials



Intellectual property of the author/presenter. Contact them at richard.gray@ndph.ox.ac.uk for permission to reprint and/or distribute

- Eine signifikante Anzahl von Patienten mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs hat trotz endokriner Therapie ein hohes, klinisch relevantes Rezidivrisiko¹
 - Frühe Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Operation
 - Spätrezidive nach 5 Jahren machen die Hälfte der Rezidive aus



- Bessere endokrine Therapien mit verbesserter Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie verbessertem Adhärenzprofil werden benötigt

■ Camizestrant

- Orale selektiver Estrogenrezeptor Degradier (SERD) und reiner ER-Antagonist
- In SERENA-1 und 2 Studie vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität und günstiges Sicherheitsprofil bei Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem MaCa^{1,2,3}

■ Camizestrant adressiert zwei bekannte Resistenzmechanismen:

- Unvollständige Hemmung der ER-Signaltransduktion
- Mutationen im ER-Gen (*ESR1m*)

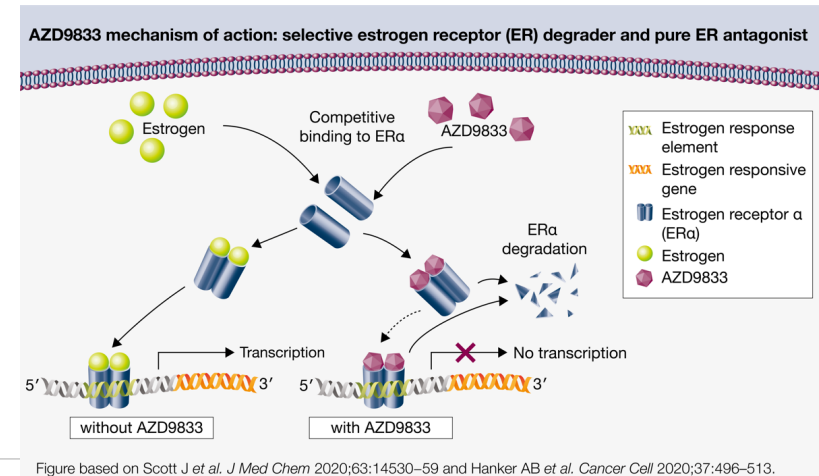
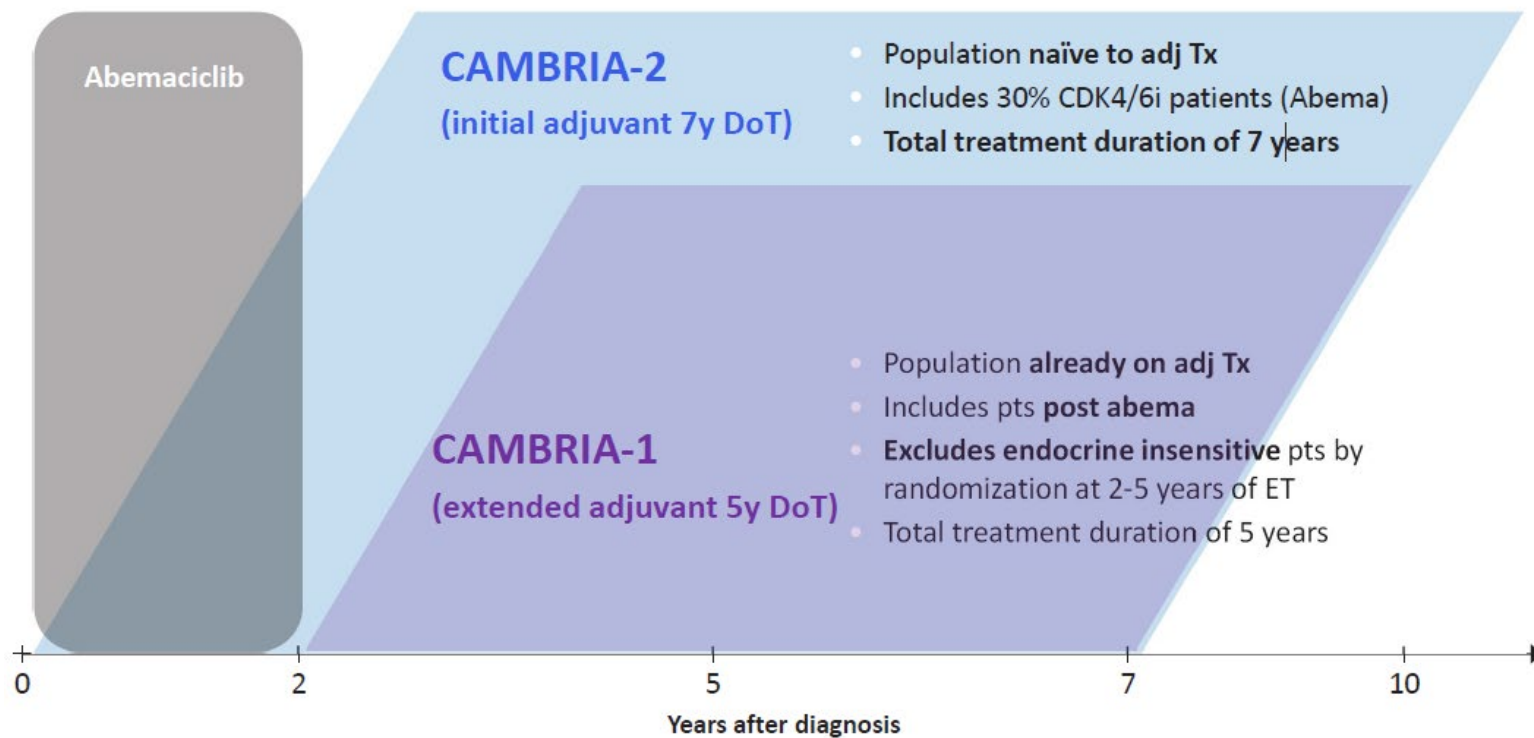
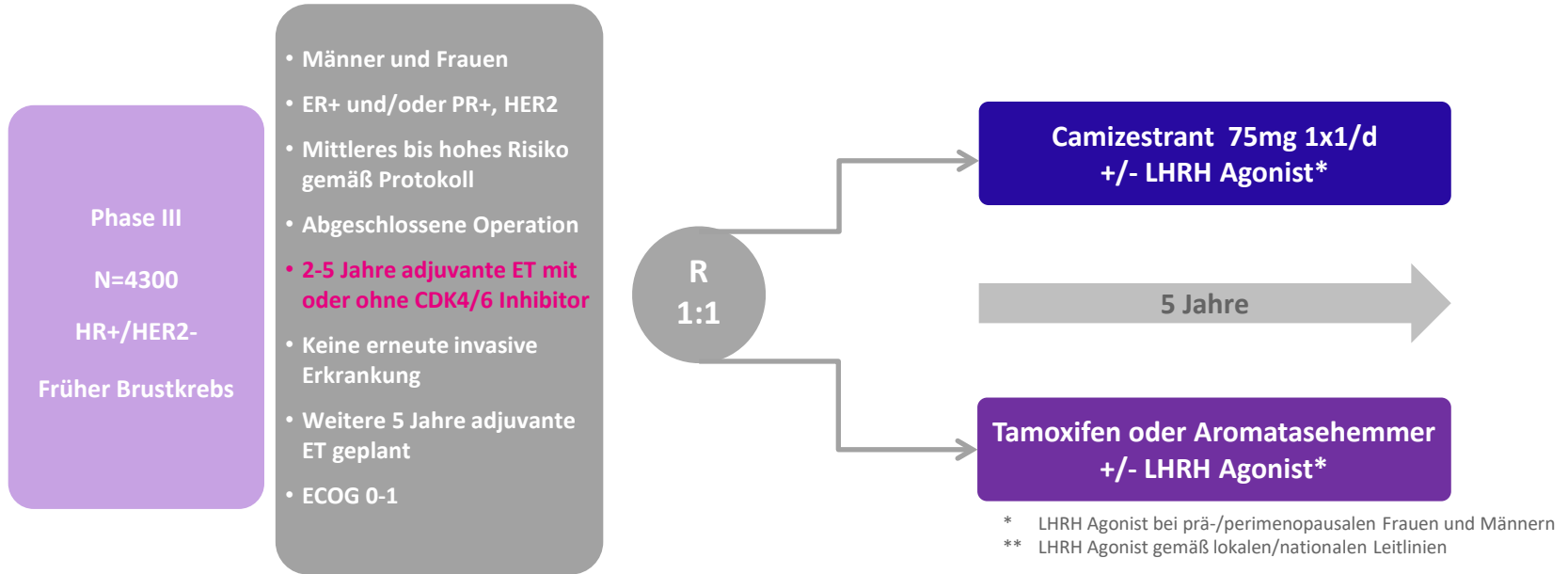


Figure based on Scott J et al. *J Med Chem* 2020;63:14530–59 and Hanker AB et al. *Cancer Cell* 2020;37:496–513.

CAMBRIA-1 vs CAMBRIA-2



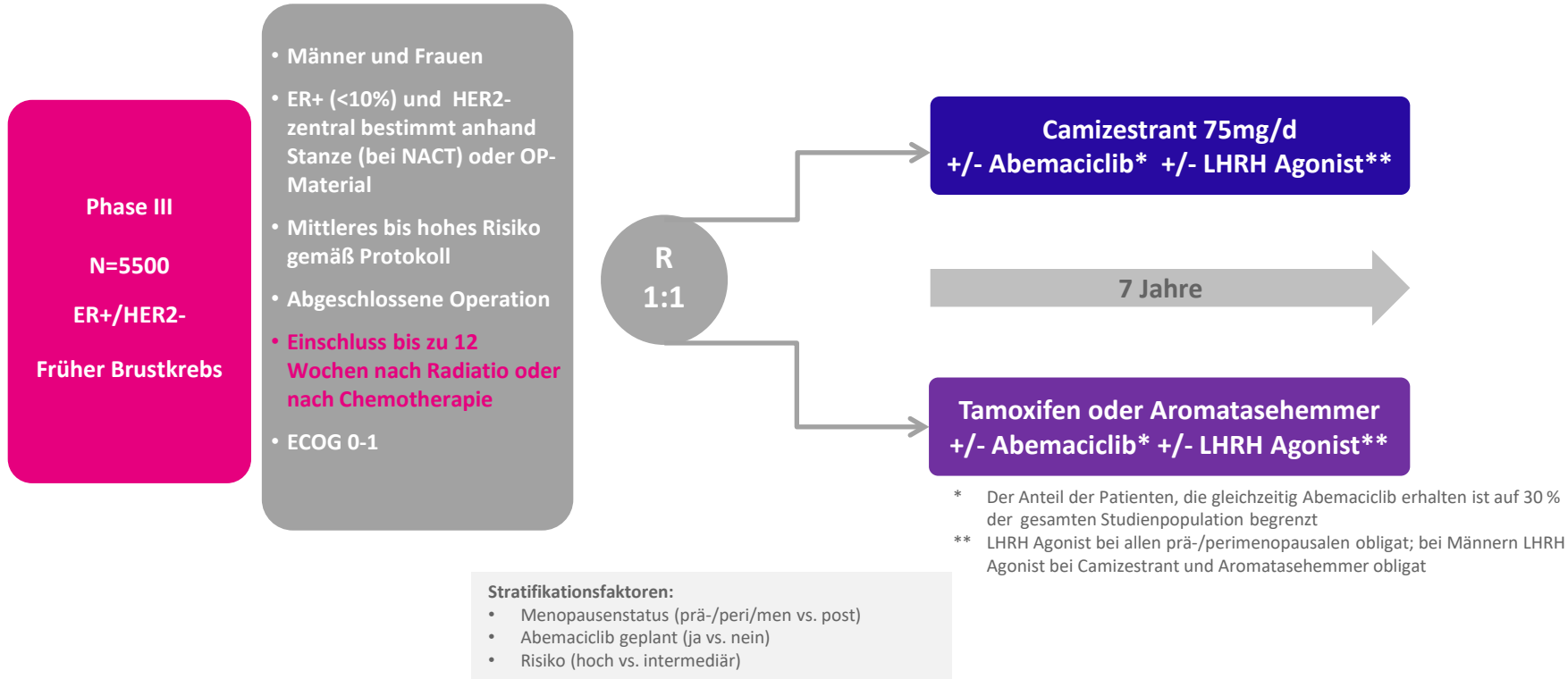
Studiendesign CAMBRIA-1



Stratifikationsfaktoren:

- Menopausenstatus (prä-/peri/men vs. post) bei Erstdiagnose
- Dauer der adjuvanten ET (24-42Mo vs. 42-63Mo)
- Vorherige ET (Tam vs. AI)
- Risiko (hoch vs. intermediär)
- Vorherige CDK4/6 (ja vs. nein)

Studiendesign CAMBRIA-2



- **Invasives brustkrebsfreies Überleben (IBCFS)**

Ziel: Es soll untersucht werden, ob die endokrine Therapie mit Camizestrant der endokrinen Standardtherapie überlegen ist.

- Invasiv krankheitsfreies Überleben (IDFS)
- Fernrezidivfreies Überleben (DRFS)
- Gesamtüberleben(OS)
- Sicherheit
- Lebensqualität
- Pharmakokinetik
- Behandlungsbedingte Symptome wie Arthralgie, Hitzewallungen und vaginale Trockenheit
- CAMBRIA-2:
 - Zeit mit hoher Nebenwirkungsbelastung

Einschlusskriterien (Auswahl)

CAMBRIA-1	CAMBRIA-2
Frühes HR+/HER2- nicht metastasiertes Mammakarzinom	
Prä-, peri-, und postmenopausale Frauen und Männer	
Adäquate chirurgische und systemische Vorbehandlung mit oder ohne Chemotherapie oder Bestrahlung	
Mittleres bis hohes Rezidivrisiko gemäß Protokolldefinition	
ECOG 0-1	
Z. n. 2 - 5 Jahre adjuvante endokrine Therapie und weitere 5 Jahre adjuvante endokrine Therapie geplant	Max. 12 Wochen nach Bestrahlung/ letzter Chemotherapie bis zur Randomisierung
Patienten, die eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie erhalten, müssen diese zuerst absetzen/abschließen	max. 12 Wochen (neo)adjuvante endokrine Therapie bis zur Randomisierung

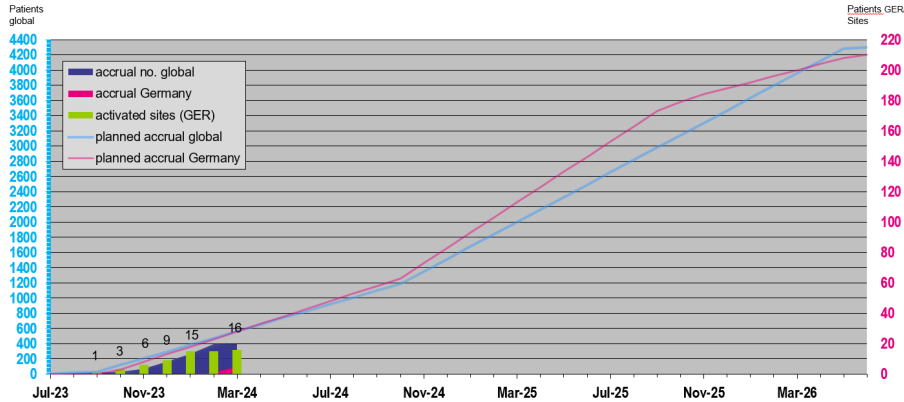
Ausschlusskriterien (Auswahl)

CAMBRIA-1	CAMBRIA-2
Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs	
Patienten mit pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie	
Mehr als 5 Jahre seit der ersten Gabe der adjuvanten endokrinen Therapie	
Jede gleichzeitige Krebsbehandlung, die nicht im Prüfplan aufgeführt ist Bisphosphonate und Denosumab sind erlaubt	
Größerer chirurgischer Eingriff oder traumatische Verletzung innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung	
Schwangerschaft und Stillen	

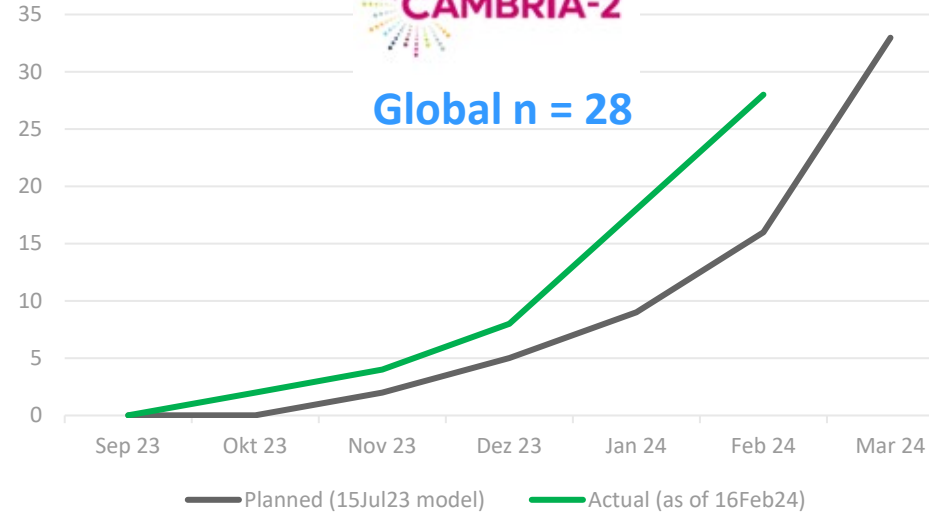
Rekrutierung Stand 15.02.2024



Global n = 391 of 4300
Germany n = 5 of 210 (↑4)



Global n = 28

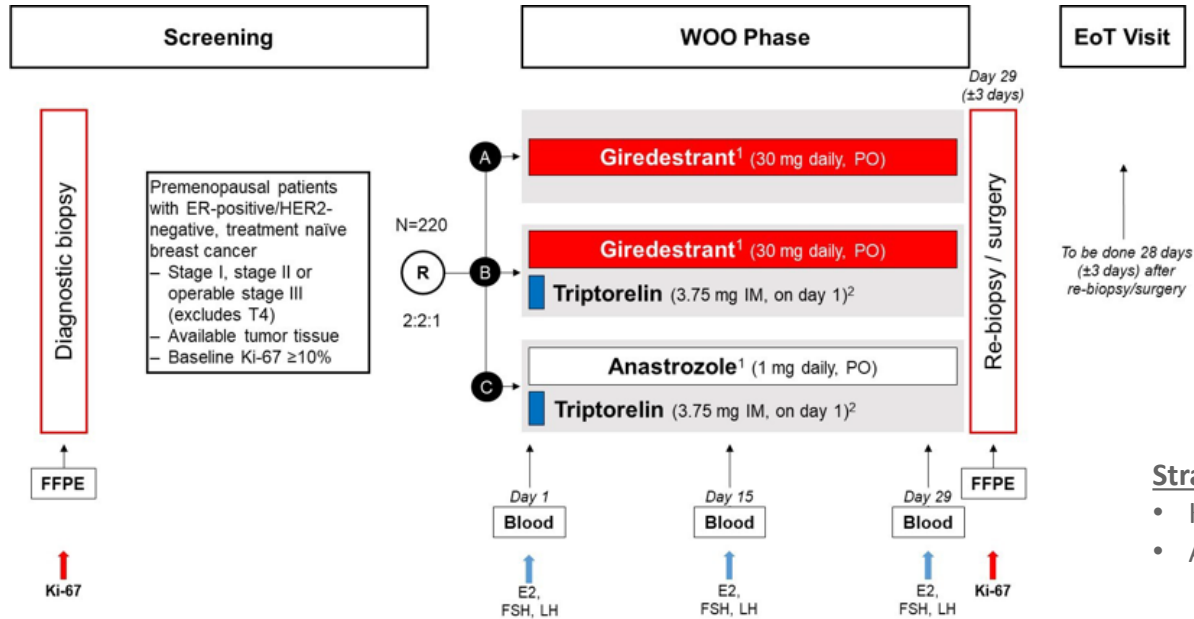


- Aktive Länder: USA, Kanada, Großbritannien
- Initiierungen Deutschland: März/April 2024

	CAMBRIA-1	CAMBRIA-2
First Patient In global	Q2/2023	Q4/2023
Last Patient In GER	Q2/2026	Q1/2027
LP EOT	Q2/2031	Q1 2034
EOS	2036	2037

- Giredestrant ist ein weiterer potenter SERD.
- Giredestrant mono oder mit Palbociclib war beim mBC gut verträglich und zeigte eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität.¹
- CoopERA untersuchte Giredestrant in Kombination mit Palbociclib bei postmenopausalen Frauen mit ER+/HER2- Mammakarzinom im Frühstadium²
 - Bessere Antiproliferationsaktivität als andere endokrine Therapien³
- Die Unterdrückung der Eierstockfunktion ist bei prämenopausalen Frauen mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen verbunden¹
- Giredestrant könnte eine vollständige Unterdrückung des ER-Signals ermöglichen → Brauchen prämenopausale Frauen für die gleiche antiproliferative Wirkung einen LHRH-Agonisten?

Studiendesign PREcoopERA



Stratifikationsfaktoren:

- Ki-67 lokal (10-19% vs $\geq 20\%$)
- Alter (≤ 40 vs > 40 Jahre)

¹ Giredestrant and anastrozole are given until the day of re-biopsy/surgery

² If re-biopsy/surgery cannot be done on day 29 (± 3 days) from first injection then a second dose of triptorelin should be given on day 29 (± 3 days).

■ Veränderung Ki-67 (Biopsie vor Therapie vs. Biopsie Therapie)

Ziel: Es soll geprüft werden:

- ob eine 4-wöchige Behandlung mit Giredestrant plus Triptorelin eine höhere antiproliferative Aktivität als Anastrozol plus Triptorelin hat
- ob eine 4-wöchige Behandlung mit Giredestrant ohne Triptorelin eine ähnliche (nicht unterlegene) antiproliferative Wirkung hat wie Giredestrant plus Triptorelin

- Es soll geprüft werden, ob eine 4-wöchige Behandlung mit Giredestrant ohne Triptorelin eine größere antiproliferative Aktivität als Anastrozol plus Triptorelin hat (Zellzyklusarrest)
- Sicherheit und Verträglichkeit von Giredestrant mit oder ohne Triptorelin
- Messung der Hormonwerte (z.B. Östrogen) unter Giredestrant mit oder ohne Triptorelin
- Biomarkeranalysen

- Prämenopausale Frauen
- Alter ≥ 18 Jahre
- Frühes, invasives Mammakarzinom, histologisch lokal bestätigt
- Stage I, II, III
- Brusterhaltende Operation oder Mastektomie möglich
- ER+/HER2-Tumor (nach ASCO/CAP) gemäß lokaler Bestimmung
- Ki-67 $\geq 10\%$ gemäß lokaler Bestimmung

- Stage IV oder cT4d
- Vorherige systemische oder lokale Behandlung des Mammakarzinoms inklusive Als, Tamoxifen, SERDs oder CDK4/6-Inhibitoren
- Behandlung mit einem LHRH-Agonisten innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung
- Hämorrhagischen Diathesen, Koagulopathien, Thromboembolien
- Behandlung mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern
- Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren

	PREcoopERA
First Patient In	Q1/2024 (Schweiz)
Last Patient In	Q3/2025
Datensammlung	4-6 Monate nach der letzten Visite des letzten Patienten (LPLV)

Late-Breaking News

28.02.2024 FPI in Deutschland, $N_{\text{Global}} = 2$

Dr. Dagmar Langanke, St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig

Nationaler Koordinator:

Prof. Elmar Stickeler
Universitätsklinikum Aachen



Projektmanagement:

Anna Huber
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: cambria@gbg.de

Nationaler Koordinator:

PD Dr. Laura Michel,
Universitätsklinikum Heidelberg



Projektmanagement:

Angela Kell
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: azcambria-2@gbg.de

Nationaler Koordinator:

Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic
Universitätsklinikum Wuppertal

Projektmanagement:

Daria Vokhminova
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: PREcoopERA@gbg.de

PREcoopERA

**Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung**

