

## Synopse

**Titel des Prüfplans:** CAMBRIA-1: Eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant (AZD9833, ein selektiver Östrogenrezeptorabbauer der nächsten Generation zum Einnehmen) im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie (Aromatase-Inhibitor oder Tamoxifen) bei Patientinnen und Patienten mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium und einem mittleren oder hohen Rezidivrisiko, die eine definitive lokoregionäre Therapie und mindestens 2 Jahre zusätzliche endokrine Standardtherapie ohne Krankheitsrezidiv abgeschlossen haben

**Kurztitel:** Eine Studie zu Camizestrant bei ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium nach mindestens 2 Jahren zusätzlicher endokriner Standardtherapie

### Begründung der Studie:

Obwohl viele PatientInnen mit Östrogenrezeptor-positivem(ER+)/humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2-negativem(HER2)-Brustkrebs im Frühstadium mit optimaler lokoregionärer (Operation mit oder ohne Strahlentherapie) und systemischer Therapie (endokrine Therapie [ET] mit oder ohne Chemotherapie) geheilt werden können, erleidet eine signifikante Anzahl von PatientInnen mit Erkrankung im Stadium I bis III ein Rezidiv, mit einer kumulativen Rezidivinzidenz von 5 und 10 Jahren von 8,3 % bzw. 14,0 % ([Holleczek et al, 2019](#)). Darüber hinaus zeigt die Evidenz, dass PatientInnen von der Umstellung auf wirksamere Therapien nach 2 Jahren zusätzlicher ET mit standardmäßiger Behandlung profitieren können. Daher besteht ein klarer Bedarf an der Entwicklung besserer Therapien für die PatientInnen, die KandidatInnen für eine verlängerte Therapie sind, insbesondere für jene mit einem mittleren bis hohen Rezidivrisiko.

Camizestrant (AZD9833) ist ein potenter, selektiver Östrogenrezeptorabbauer der nächsten Generation (SERD) und reiner ER-Antagonist zum Einnehmen, der in der SERENA-1-Studie (NCT03616587) eine vielversprechende Antitumoraktivität und ein günstiges Sicherheitsprofil bei der Behandlung von PatientInnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs gezeigt hat.

Diese Phase-III-Studie zielt darauf ab, das Überleben bei invasivem Brustkrebs (IBCFS) von PatientInnen mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko zu verbessern, die eine definitive lokoregionäre Therapie und eine zusätzliche Standard-ET für mindestens 2 Jahre und bis zu 5 Jahre (+ 3 Monate) ohne Rezidiv erhalten haben. In dieser Studie wird das Potenzial für eine verlängerte Therapie mit 5 Jahren Camizestrant nach mindestens 2 Jahren und bis zu 5 Jahren (+ 3 Monate) Standard-ET beurteilt. Die geplante Behandlungsdauer in jedem der Arme innerhalb der Studie beträgt 60 Monate.

## Zielsetzungen und Endpunkte

Die Zielpopulation von Interesse in dieser Studie besteht aus Patientinnen und Patienten mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium, die eine definitive lokoregionäre Therapie abgeschlossen haben und mindestens 2 Jahre lang eine zusätzliche Standard-ET mit oder ohne Cyclin-abhängigem Kinase-4- und -6(CDK4/6)-Inhibitor erhalten haben und derzeit krankheitsfrei sind, jedoch ein mittleres oder hohes Rezidivrisiko haben.

| Zielsetzungen   | Endpunkte  |
|---|--|
| <b>Primäre Wirksamkeit</b>  |  |
| Nachweis der Überlegenheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET durch Beurteilung des invasiven brustkrebsfreien Überlebens (invasive breast cancer-free survival, IBCFS). | Das IBCFS ist definiert durch die STEEP 2.0-Kriterien (Tolaney et al 2021) als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasives ipsilaterales Brusttumorrezidiv (invasives IBTR)</li> <li>• Lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv</li> <li>• Entferntes Rezidiv</li> <li>• Invasiver kontralateraler Brustkrebs</li> <li>• Tod jeglicher Ursache.</li> </ul>           |
| <b>Wichtige sekundäre Wirksamkeit</b>   |  |
| Nachweis der Überlegenheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET durch Beurteilung des invasiven erkrankungsfreien Überlebens (invasive disease-free survival, IDFS).       | Das IDFS ist definiert anhand der STEEP 2.0-Kriterien als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens eines dieser Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasives IBTR</li> <li>• Lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv</li> <li>• Entferntes Rezidiv</li> <li>• Invasiver kontralateraler Brustkrebs</li> <li>• Zweiter primärer nicht invasiver Brustkrebs</li> <li>• Tod jeglicher Ursache.</li> </ul> |
| Nachweis der Überlegenheit der verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET durch Beurteilung des Überlebens ohne Fernrezidiv (distant relapse-free survival, DRFS).                     | Das DRFS ist definiert durch die STEEP 2.0-Kriterien als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Fernrezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.  |
| Nachweis der Überlegenheit der verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET durch Beurteilung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS).   | Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache   |
| <b>Sicherheit</b>   |  |
| Beurteilung der Sicherheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET.   | Zu den Sicherheitsendpunkten gehören unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TUE, SUE</li> <li>• Klinische Labortests, Vitalzeichen und körperliche Untersuchungen.</li> </ul>   |
| <b>Beurteilungen klinischer Ergebnisse</b>  |  |
| Beurteilung der von PatientInnen gemeldeten   | Die von PatientInnen berichtete Verträglichkeit wird anhand  |

| Zielsetzungen   | Endpunkte   |
|---|---|
| behandlungsbedingten Symptome von Arthralgie, Hitzewallungen und vaginaler Trockenheit von Camizestrant im Vergleich zu Standard-ET.  | dieser Ergebnisse beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von Arthralgie, Hitzewallungen und vaginaler Trockenheit</li> <li>• Anteil der PatientInnen, bei denen jede Stufe symptomatischer UE (Arthralgie, Hitzewallungen und vaginale Trockenheit) auftritt, gemessen anhand von EORTC-IL-194.</li> </ul> |
| Beurteilung der von PatientInnen berichteten gesundheitsbezogenen QoL bei PatientInnen, die mit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur Standard-ET behandelt wurden.                 | Veränderung der gesundheitsbezogenen QoL gegenüber Behandlungsbeginn und der TTD, gemessen anhand der 2 globalen QoL-Punkte aus dem EORTC-QLQ-C30.  |
| Pharmakokinetik   |   |
| Beurteilung der Steady-State-PK von Camizestrant bei PatientInnen, die gemäß Prüfplan mindestens eine Dosis Camizestrant erhalten haben, für die mindestens eine meldepflichtige PK-Konzentration vorliegt. | Plasmakonzentrationen von Camizestrant vor der Dosis ( $C_{Tal}$ ).   |

Weitere explorative Zielsetzungen/Endpunkte (Beurteilungen der translationalen Wissenschaft und der klinischen Ergebnisse [clinical outcome assessments, COA]), siehe Abschnitt 3.

## Gesamtdesign

### Erklärung zur Offenlegung:

Dies ist eine prospektive, zweiarmige, internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirkung einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zu Standard-ET.

### Patientinnenpopulation:

Die Zielpopulation von Interesse in dieser Studie sind Patientinnen und Patienten mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko, die eine definitive lokoregionäre Therapie und eine zusätzliche Standard-ET für mindestens 2 Jahre und bis zu 5 Jahre (+ 3 Monate) ohne Rezidiv erhalten haben. Die PatientInnen haben möglicherweise vor Studieneintritt (neo)adjuvant CDK4/6-Inhibitoren erhalten. Die PatientInnen werden anhand klinischer und genomischer Merkmale, einschließlich der Tumorgröße zu Behandlungsbeginn, des Grades, der Anzahl der beteiligten axillären Lymphknoten, der vorherigen Chemotherapie und der Beurteilung der genomischen Signatur aus der Krankenakte, sofern verfügbar, als PatientInnen mit einem mittleren oder hohen Rezidivrisiko eingestuft.

### Patientenzahl:

Ungefähr 5.375 Patientinnen und Patienten mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium

werden einer Voruntersuchung unterzogen, um etwa 4.300 Patientinnen zu randomisieren.

Für die Studie ist es erforderlich, dass 430 PatientInnen zuvor eine zusätzliche Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (z. B. Abemaciclib) erhalten haben. Darüber hinaus werden 645 PatientInnen aus China rekrutiert. PatientInnen aus Taiwan, die von Prüfzentren rekrutiert wurden, die von der National Medical Product Administration (Nationale Verwaltung für medizinische Produkte) akkreditiert wurden, können in die für China erforderliche PatientInnenkohorte aufgenommen werden. Die Rekrutierung in China kann fortgesetzt werden, falls die Anzahl der aus China benötigten PatientInnen trotz der Randomisierung von 4.300 PatientInnen noch nicht erreicht wurde. Die Rekrutierung kann auch dann fortgesetzt werden, wenn 4.300 PatientInnen randomisiert wurden und die Anzahl der PatientInnen, die zuvor eine zusätzliche Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben müssen, nicht erreicht wurde.

Rekrutierung von PatientInnen mit T1c–T2, N0 und mindestens einem dieser Merkmale: Grad 3; vorbestehendes hohes Rezidivrisiko gemäß der Beurteilung der genomischen Signatur aus der Krankenakte (Abschnitt 4.2), wenn in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und gemäß der beabsichtigten Verwendung durchgeführt; oder zentral beurteiltes Ki-67  $\geq 20\%$  über einen von AstraZeneca bereitgestellten Labortest wird auf etwa 30 % der gesamten randomisierten PatientInnen begrenzt.

### **Therapiegruppen und Dauer:**

Die PatientInnen werden im Verhältnis 1 : 1 in einen der folgenden Arme randomisiert:

- **Arm A:** Fortsetzung der Standard-ET nach Wahl des Prüfarztes (Aromatase-Inhibitoren [AI; Exemestan, Letrozol, Anastrozol] oder Tamoxifen, Standarddosis gemäß Prüfarzt, einmal täglich) mit oder ohne luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon[LHRH]-Agonist(en))
- **Arm B:** Camizestrant (75 mg, einmal täglich) mit oder ohne LHRH-Agonist(en).

Gemäß dem aktuellen Amendment 2 (Version 3.0) des Prüfplans werden alle bereits teilnehmenden und neuen PatientInnen mit einer 75-mg-Festdosis behandelt; eine Verringerung der Dosis ist nicht erlaubt. Bei bereits teilnehmenden PatientInnen, die mit 150 mg begonnen haben und zum Zeitpunkt dieses Amendments noch behandelt werden, sollte die Dosis bei der nächsten Gelegenheit (nächster Besuchstermin oder früher, je nachdem wie der Prüfarzt oder der/die PatientIn dies einrichten kann) auf 75 mg verringert werden. Die Begründung, die die Verringerung der Dosis stützt, ist dem Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Die Randomisierung wird nach diesen Faktoren stratifiziert:

- Risiko (hohes Risiko versus mittleres Risiko)

- Dauer der vorherigen zusätzlichen Standard-ET (24 bis < 42 Monate versus 42 bis 63 Monate)
- Menopausaler Status bei Diagnose (prä- oder perimenopausale Frauen und Männer im Vergleich zu postmenopausalen Frauen)
- ET zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tamoxifen versus AI) mit oder ohne LHRH-Agonist; und
- Vorherige zusätzliche Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren (ja versus nein).

Randomisierte PatientInnen erhalten die zugewiesene Studienbehandlung bis zur Diagnose eines IBCFS-Ereignisses, bis zum Abschluss eines definierten Behandlungszeitraums (60 Monate), bis zum Widerruf der Einwilligung durch die PatientInnen, bis zur Nichteinhaltung des Prüfplans (CSP), bis zur Einleitung einer nachfolgenden Krebstherapie, bis der Prüfarzt feststellt, dass die Patientin/der Patient nicht mehr von der Studienbehandlung profitiert, bis zur Schwangerschaft und bis zur Absicht, schwanger zu werden, oder bis zur Beendigung der Studie durch AstraZeneca, je nachdem, was zuerst eintritt.

#### **Nachbeobachtung von Patientinnen nach Abbruch der Studienbehandlung:**

Nach Abbruch der Studienbehandlung (siehe Abschnitt 7.1) findet für alle PatientInnen ein Besuchstermin zum Behandlungsende statt, auch werden alle PatientInnen für Sicherheitsbeurteilungen über einen Zeitraum von 28 Tagen (+ 7 Tage) nach ihrer letzten Dosis der Studienbehandlung beim Besuchstermin zur Sicherheitsnachbeobachtung nachbeobachtet. Die PatientInnen werden ab dem Besuchstermin zur Sicherheitsnachbeobachtung weiterhin alle 12 Monate zur Beurteilung des Überlebens bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.

#### **Unabhängiges Datenüberwachungskomitee**

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC), das aus unabhängigen Experten besteht, wird einberufen, um die unverblindeten Sicherheitsdaten regelmäßig zu überprüfen und Empfehlungen zur Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Studie basierend auf Sicherheitsergebnissen auszusprechen.

Für jede Zwischenanalyse zur Wirksamkeit überprüft das IDMC unverblindete Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten und informiert AstraZeneca, ob die Zwischengrenzen für den fehlenden Nutzen, die Überlegenheit oder die erneute Schätzung der Stichprobengröße in der primären Analyse des IBCFS erfüllt sind, wie in Abschnitt 9.6 angegeben. Alle Einzelheiten zu den Verfahren, Prozessen und Zwischenanalysen des IDMC sind in dessen Satzung (Charter) enthalten.

## Statistische Methoden

Das primäre Analyseset ist definiert als das vollständige Analyseset (full analysis set, FAS). Hierzu gehören PatientInnen, die randomisiert sowohl der 150-mg- als auch der 75-mg-Dosis Camizestrant zugewiesen wurden.

Die Nullhypothese des primären Endpunkts lautet, dass es keinen Unterschied in der Zeit bis zu einem IBCFS-Ereignis zwischen einer verlängerten Therapie mit Camizestrant und Standard-ET in der FAS bei PatientInnen mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko gibt, die eine definitive lokoregionäre Therapie und eine zusätzliche Standard-ET für mindestens 2 Jahre und bis zu 5 Jahre (+ 3 Monate) ohne Rezidiv erhalten haben. Die Absicht der Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zu einer Standard-ET.

Die Studie hat ein adaptives Design mit 2 Zwischenanalysen und einer primären Analyse. Der fehlende Nutzen wird bei der ersten und zweiten Zwischenanalyse beurteilt. Dabei werden nicht zwingende Abbruchkriterien angewendet. Die erneute Schätzung der Stichprobengröße wird bei der zweiten Zwischenanalyse beurteilt, um eine Erhöhung der Anzahl der IBCFS-Ereignisse in der primären Analyse zu berücksichtigen. Bei der zweiten Zwischenanalyse wird auch die Überlegenheit des IBCFS beurteilt. Es werden auch 4 Analysen des Gesamtüberlebens (OS) durchgeführt. Die erste Analyse erfolgt zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse im Hinblick auf Vergeblichkeit (Futility), Überlegenheit und erneuter Schätzung der Stichprobengröße. Die zweite Analyse erfolgt zum Zeitpunkt der primären Analyse des IBCFS und die dritte Analyse zum Zeitpunkt „5 Jahre nach der Randomisierung der/des letzten Patientin/Patienten in die Studie“ oder wenn ungefähr 507 OS-Ereignisse aufgetreten sind (je nachdem, was zuerst eintritt). Die abschließende (vierte) Analyse erfolgt 10 Jahre nach der Randomisierung der letzten PatientInnen in die Studie oder wenn ungefähr 834 OS-Ereignisse aufgetreten sind (je nachdem, was zuerst eintritt).

Unter Annahme einer zweiseitigen Signifikanzschwelle von 5 %, einer Randomisierung im Verhältnis 1 : 1, zwei Zwischenanalysen (eine für den fehlenden Nutzen und eine für die erneute Schätzung von Wirksamkeit/fehlendem Nutzen/Probengröße) und einer primären Analyse müssen insgesamt 4.300 PatientInnen 272 IBCFS-Ereignisse beobachten, um eine Gesamtaussagekraft der Studie von 85 % zu erreichen und einen Behandlungseffekt von einer durchschnittlichen Hazard Ratio von 0,708 im FAS zu erkennen. Der Risikoquotient entspricht einer Verbesserung der 5-Jahres-IBCFS-Rate von etwa 4 % bei PatientInnen mit Camizestrant über eine angenommene 5-Jahres-IBCFS-Rate von 85,5 % bei PatientInnen mit einer ET unter der Annahme, dass das IBCFS exponentiell verteilt und die Risiken proportional sind (auch unter Annahme einer exponentiellen Abbruchrate von 10 % nach 60 Monaten).

Die Primäranalysen für IBCFS werden unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, der um Stratifizierungsfaktoren bereinigt wird (vollständige Details werden im VERTRAULICHES FIRMENEIGENTUM 6 von 7

statistischen Analyseplan [SAP] bereitgestellt). Die Wirkung von Camizestrant wird durch den geschätzten Risikoquotienten zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden KI (gemäß der Signifikanzschwelle im mehrfachen Testverfahren [MTP]) beschrieben und der p-Wert dargestellt (ein Risikoquotient von weniger als 1 begünstigt Camizestrant).

Der Risikoquotient wird außerdem für jeden Stratifizierungsfaktor gemeldet, um die Wirkung nach Subgruppe zu beschreiben.

Sicherheitsdaten werden deskriptiv zusammengefasst und nicht formal analysiert, sofern nicht anders angegeben.

### **Mehrfaches Testverfahren**

Um die Gesamtrate eines Fehlers 1. Art (familienbezogene Fehlerrate) bei 5 % im engeren Sinne zu wahren, wird ein mehrfaches Testverfahren (MTP) einschließlich der primären und sekundären Endpunkte implementiert und im SAP dokumentiert.