

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



in ipsum

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

Sequentielle endokrine Therapie mit Camizestrant beim ER+/HER2- Mammakarzinom

GBG 110 -



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

NSABP

unicancer

GEICAM
spanish breast
cancer group

ABCSC
Austrian Breast & Bowel
Cancer Study Group

AstraZeneca



Conflict of Interest

Angestelltenverhältnis oder Führungsposition

- keine

Beratungstätigkeit

Fa. Novartis, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca, Fa. Roche

Aktienbesitz

- keine

Honorare

- Fa. Novartis, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca, Fa. Roche, MSD

Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

- keine

Gutachtertätigkeit

- keine

Andere finanzielle Beziehungen

- keine



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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. von Menopausenstatus, 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 insbesondere bei lobulären Karzinomen und / oder klar erhöhtem Rückfall-Risiko.
- Es existiert kein ausreichend validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

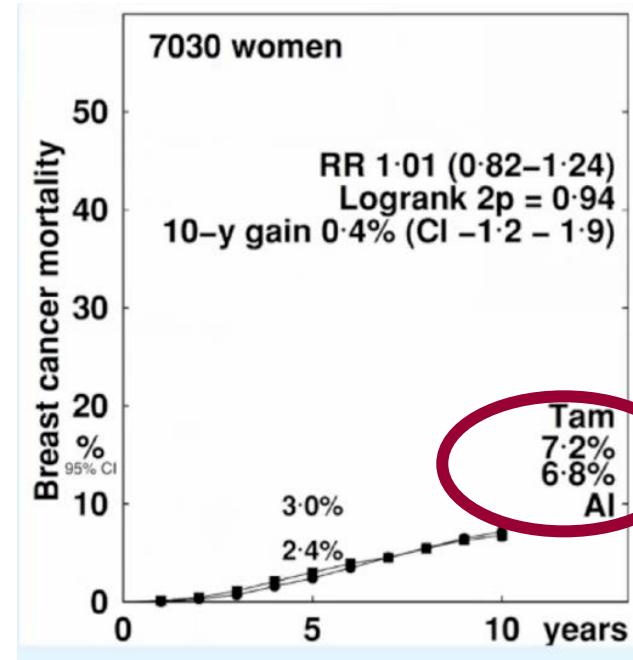
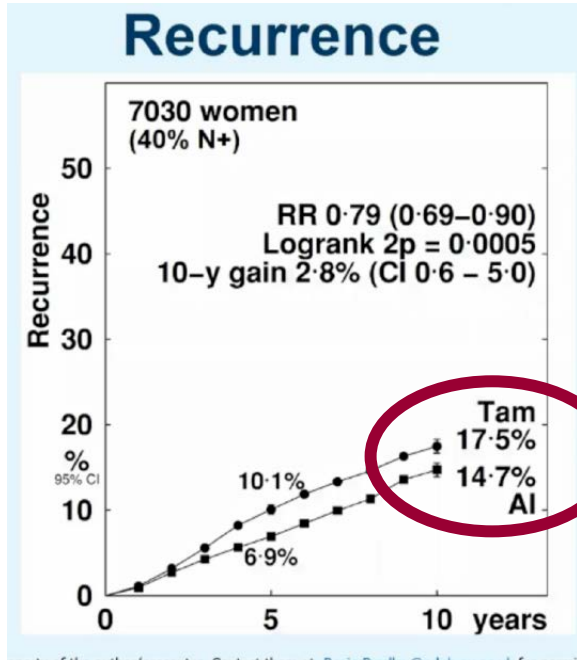
Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 1–5)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Niedriges Rezidivrisiko:			
■ Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
■ Erhöhtes Rezidivrisiko:			
■ OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
■ OFS# + AI für 5 Jahre	1a	A	++
■ GnRH-Monotherapie (Bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen- oder AI-Therapie)	1a	B	+

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

- * Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist
Bei Z.n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten
Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko
- # AI NUR in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen

Rezidivrisiko unter endokriner Therapie - Metaanalyse Prämenopause

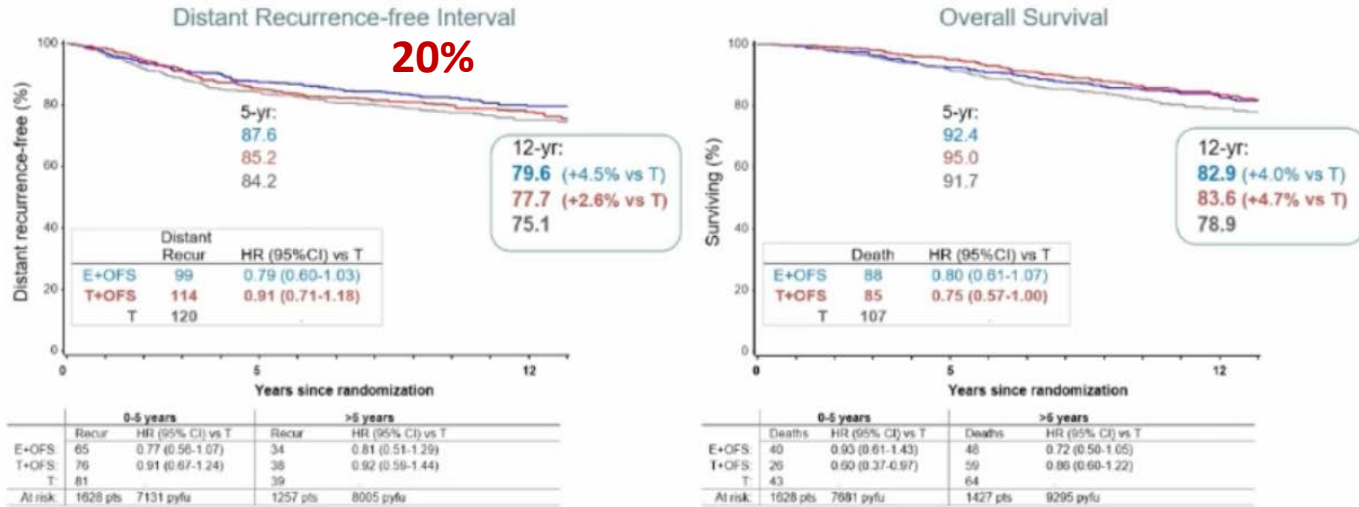


Rezidivrisiko unter optimaler endokriner Therapie – High risk- Prämenopause

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 megan@jimmy.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre			
▪ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom	1a	A	++
▪ Hohes Rezidivrisiko	2b	B	+
▪ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*			
▪ Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	++
▪ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	++
▪ Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre**	1b	C	++
	1a	A	+

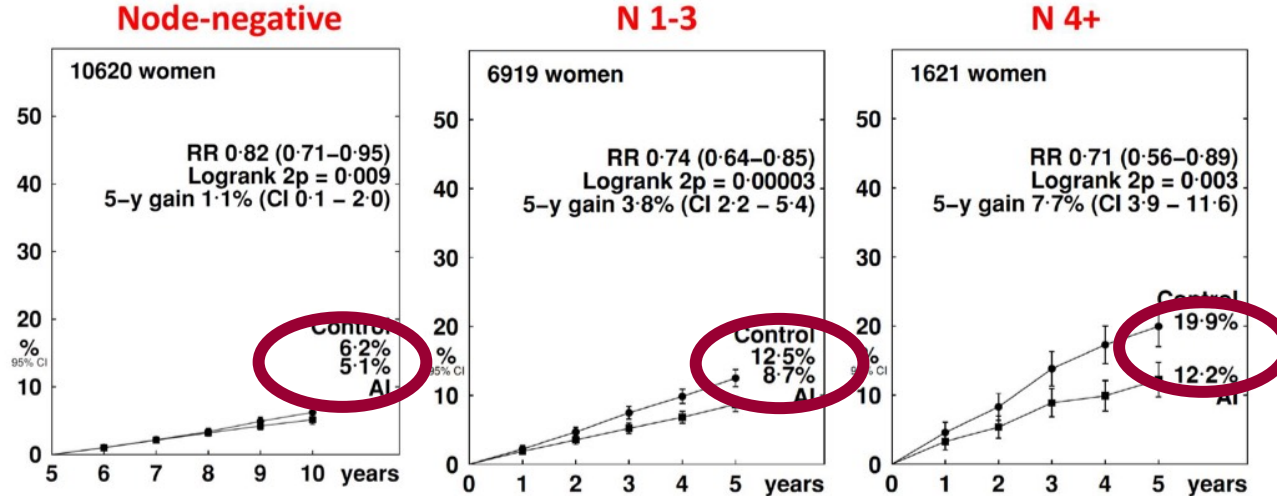
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden.

Rezidivrisiko unter endokriner Therapie - Metaanalyse Postmenopause

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

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



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Entscheidungskriterien für die erweiterte adjuvante Behandlung

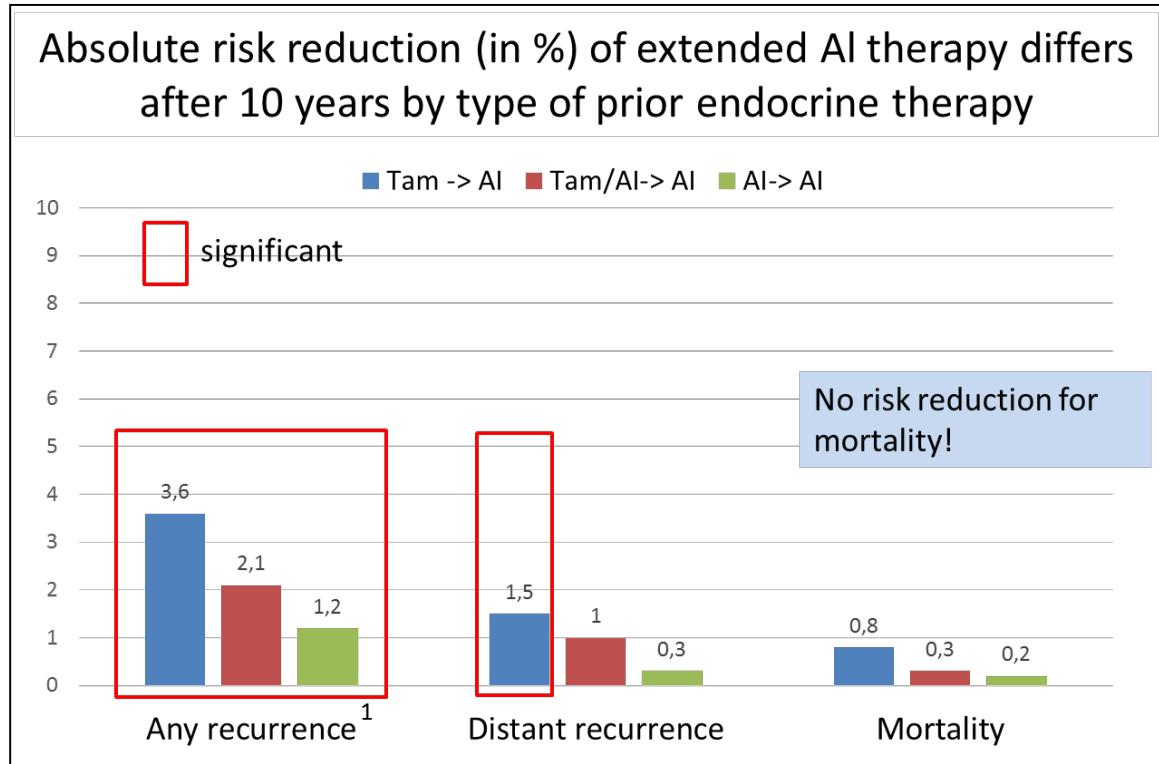
Kriterien, die auf einen klinischen Benefit hinweisen:

- Alleinige adjuvante Therapie mit Tamoxifen
- Z. n. Chemotherapie (höheres Risiko)
- Positiver Lymphknotenstatus
- T2/T3-Tumoren
- hohes Rückfall-Risiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multi-Gen Assays
- Erhöhter CTS5-Score
- BCI (H/I) (Breast Cancer Index)

Weitere Entscheidungsfaktoren:

- Patientenwunsch
- bisherige gute Verträglichkeit der AI-Therapie bzw. Nebenwirkungen
- Knochengesundheit
- jüngeres Alter
- Adhärenz

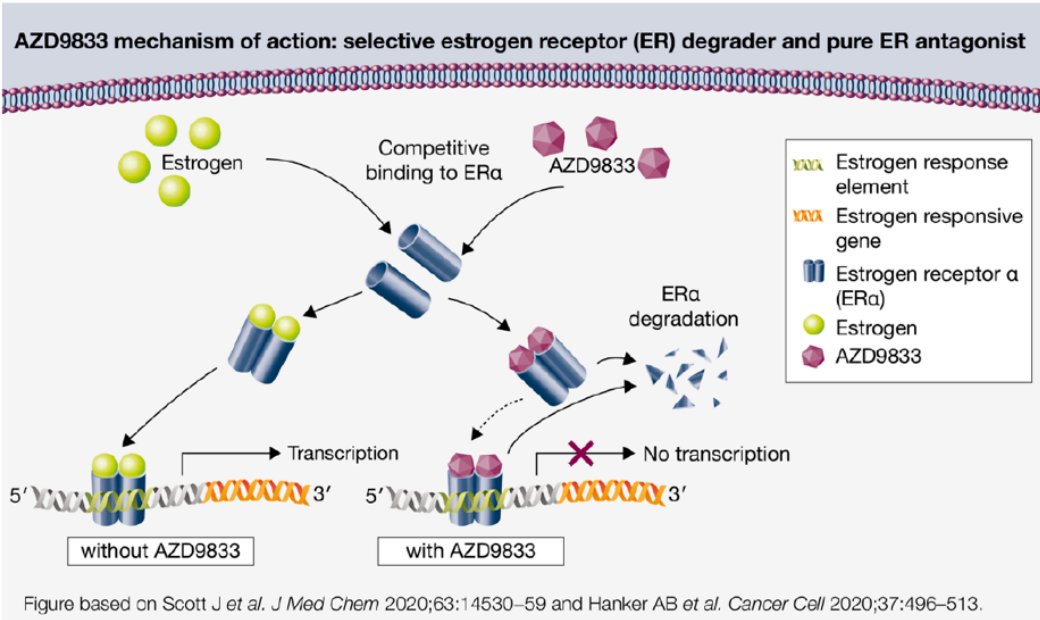
Erweiterte endokrine Therapie



Gray R et al. SABCs 2018 (GS3-03)

Extended Aromatase Inhibitor Treatment Following 5 or more Years of Endocrine Therapy: A Metaanalysis of 22192 Women in 11 Randomised Trials (EBCTCG)

Camizestrant (AZD9833)



- Reiner ER Antagonist
- Wirksamkeit bei ESR1wt und mt (SERENA-1)
(Mechanismen der Endokrinen Res.)

Phase 1 Study (SERENA-1) demonstrated:

- $T_{1/2} \sim 11-13$ hours, supporting once daily dosing
- Promising antitumor activities of monotherapy (75mg) in heavily pretreated patients (n=22) with mPFS of 11.1 months^a

SERENA-1 Phase I Studie

SERENA-1 Camizestrant monotherapy (75mg)

A Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study of AZD9833 as Monotherapy or in Combination, in Women with ER-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (SERENA-1)

27% Fulvestrant, 55% CDK4/6i

SERENA-1

Evidence of durable responses in heavily pre-treated patients, including 27% with prior fulvestrant and 55% with prior CDK4/6i

(c.f. fulvestrant in late line setting post CDK4/6i, with PFS of **1.9m** and **1.94m** in EMERALD and VERONICA studies respectively.)

Clinical efficacy

Patient exposure	Camizestrant monotherapy (75mg)
Number of patients (N)	22
ORR, n (%)	1/12 (8.3)
CBR, n (%)	8/15 (53.3)
PFS, n (m)	9/22 (11.1)

SERENA-1 data indicates superior activity of camizestrant compared with fulvestrant, particularly in patients with evidence of endocrine sensitive disease (e.g. ESR1m) and provides confidence it will outperform AIs & fulvestrant in earlier disease settings

Aktuelle Daten Camizestrant

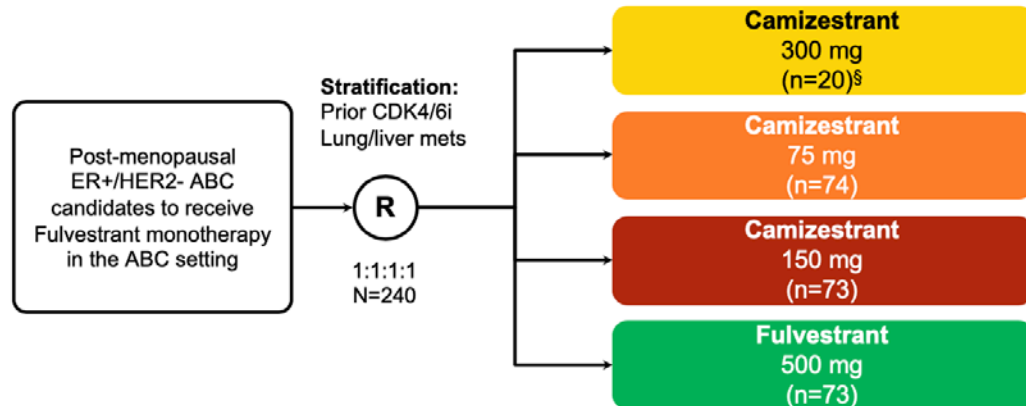
Phase 2 SERENA-2 Studie

Camizestrant, a next generation oral SERD vs. Fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial

Oliveira M et al. General Session 3
Abstract No. GS3-02

Key inclusion/exclusion criteria:

- Recurrence or progression on at least one line of ET
- No prior Fulvestrant or oral SERD in ABC
- No more than one line of ET in ABC setting
- No more than one line of CT in ABC setting
- Measurable and non-measurable disease

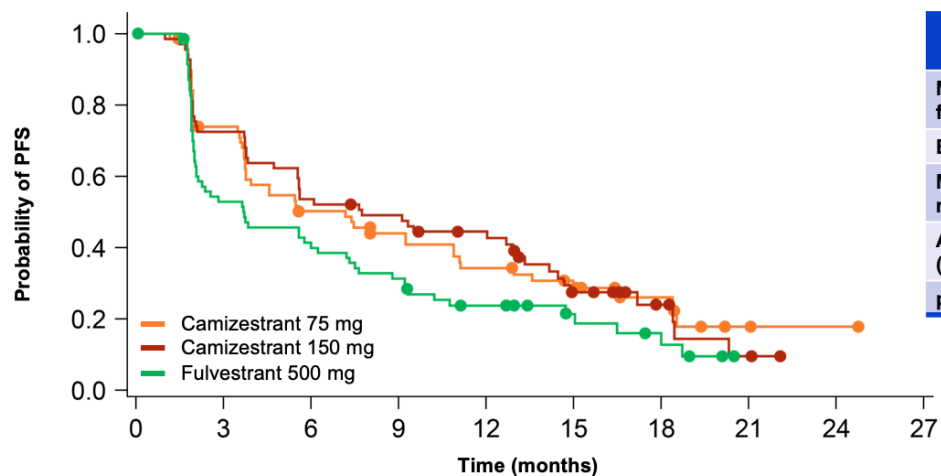


- **Primary endpoint:** PFS (investigator assessment*)
- **Secondary endpoint:** CBR24, ORR, OS, safety
- **Translational endpoints:** serial cDNA analysis including *ESR1m*, serial CTCs analysis

SERENA-2 Studie

SERENA-2 – Results

Primary endpoint: PFS by investigator assessment



C 75	74	50	33	27	21	14	7	2	1	0
C 150	73	50	37	32	25	12	6	2	0	
F	73	37	28	22	14	8	5	0		

	C 75 (n=74)	C 150 (n=73)	F (n=73)
Median duration of follow-up, months	16.6	16.6	17.4
Events [n (%)]	50 (67.6)	51 (69.9)	58 (79.5)
Median PFS, months (90% CI)	7.2 (3.7–10.9)	7.7 (5.5–12.9)	3.7 (2.0–6.0)
Adjusted HR (90% CI) ^a	0.58 (0.41–0.81)	0.67 (0.48–0.92)	–
p-value	0.0124*	0.0161*	–

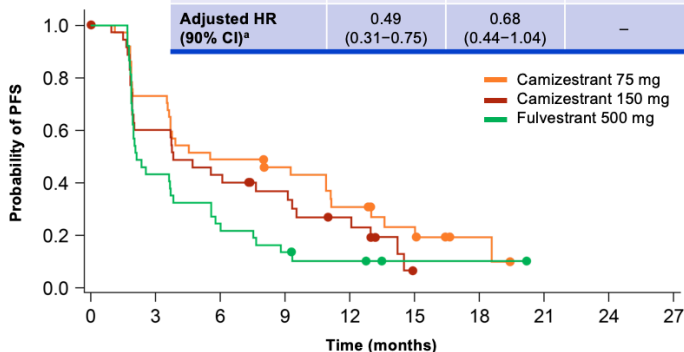
In the overall population, Camizestrant produces a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS for both 75 and 150 mg Camizestrant doses over Fulvestrant

SERENA-2 Studie

SERENA-2 – Results

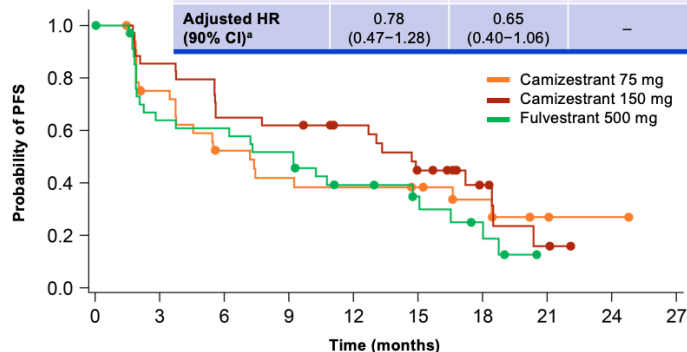
PFS in patients by prior use of CDK4/6i

Prior CDK4/6i	C 75 (n=38)	C 150 (n=37)	F 500 (n=37)
Events [n (%)]	29 (76.3)	29 (78.4)	33 (89.2)
Median PFS, months (90% CI)	5.5 (3.7–10.9)	3.8 (2.0–7.6)	2.1 (1.9–3.7)
Adjusted HR (90% CI) ^a	0.49 (0.31–0.75)	0.68 (0.44–1.04)	–



C 75	38	27	18	15	10	5	2	0
C 150	37	21	15	11	7	0	1	0
F	37	16	8	5	3	1	1	0

No prior CDK4/6i	C 75 (n=36)	C 150 (n=36)	F 500 (n=36)
Events [n (%)]	21 (58.3)	22 (61.1)	25 (69.4)
Median PFS, months (90% CI)	7.2 (3.7–16.6)	14.7 (5.6–18.4)	9.2 (2.8–14.7)
Adjusted HR (90% CI) ^a	0.78 (0.47–1.28)	0.65 (0.40–1.06)	–



C 75	36	23	15	12	11	9	5	2	1	0
C 150	36	29	22	21	18	12	6	2	0	0
F	36	21	20	17	11	7	4	0	0	0

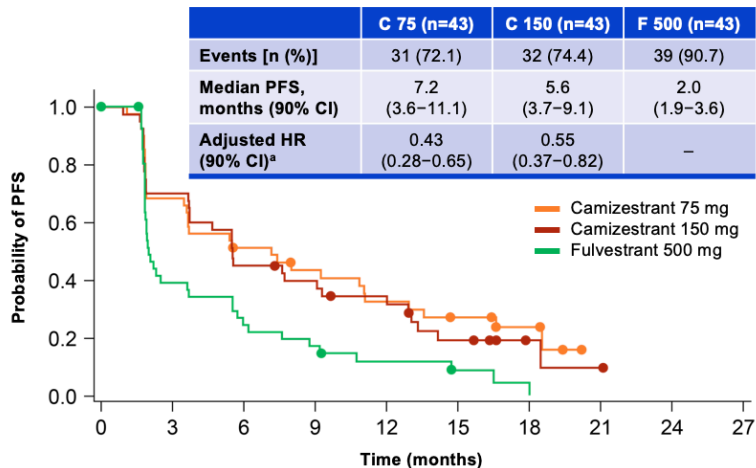
In the sub-population of patients previously treated with CDK4/6i + endocrine therapy, Camizestrant at both doses produces a clinically meaningful improvement in PFS over Fulvestrant

^a HRs adjusted for liver/lung metastases.
CI, confidence interval; CDK4/6i, CDK4/6i inhibitor; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

SERENA-2 Studie

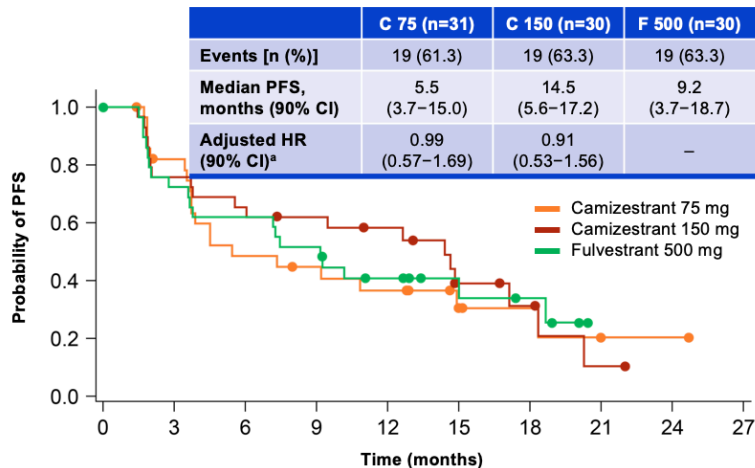
PFS in patients by lung and/or liver metastases

Presence of lung and/or liver metastases



C 75	43	28	20	16	12	9	4	0	
C 150	43	28	18	15	12	6	2	1	0
F	43	16	10	7	4	2	1	0	

No lung or liver metastases



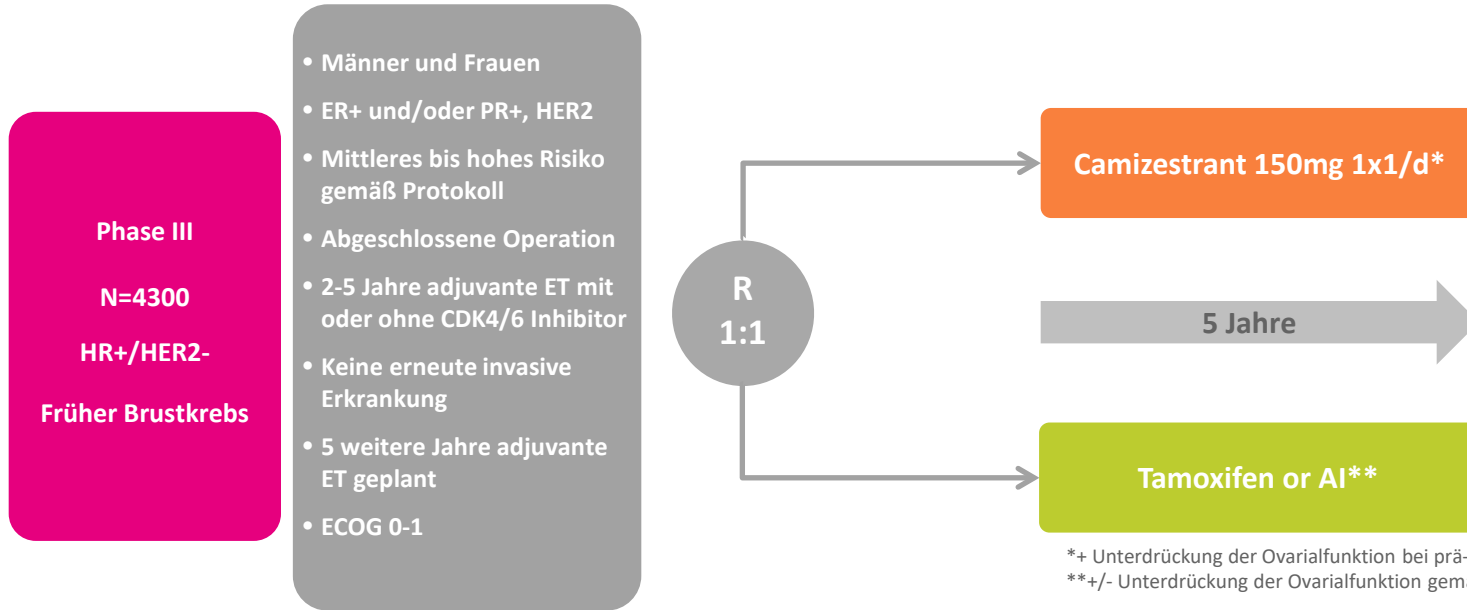
C 75	31	22	13	11	9	5	3	2	1	0
C 150	30	22	19	17	13	6	4	1	0	
F	30	21	18	15	10	6	4	0		

In the sub-population of patients with lung and/or liver metastases, Camizestrant at both doses produces a clinically meaningful improvement in PFS over Fulvestrant

^a HRs adjusted for prior use of CDK4/6i.
CI, confidence interval; CDK4/6i, CDK4/6i inhibitor; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

Rationale

- Bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs kommt es trotz optimaler Therapie zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Die kumulative 5-Jahres- und 10-Jahres-Inzidenz des Wiederauftretens beträgt 8,3 % bzw. 14,0 %.¹
- Patienten können von der Umstellung auf wirksamere Therapien profitieren.
- Camizestrant ist ein oraler selektiver Estrogenrezeptor Degradier (SERD) und reiner ER-Antagonist, der in der SERENA-1-Studie eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität und ein günstiges Sicherheitsprofil bei der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs gezeigt hat.^{2,3}
- Diese Studie untersucht die Therapie mit Camizestrant nach 2 -5 Jahren endokriner Therapie nach Standard.



Stratifikationsfaktoren:

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

Primäres Studienziel

- Nachweis der Überlegenheit einer erweiterten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zur endokrinen Therapie nach Standard durch Bewertung des invasiven brustkrebsfreien Überlebens (IBCFS)

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

Bewertung der Umstellung auf Camizestrant im Vergleich zur Fortsetzung der standardmäßigen endokrinen Therapie in Bezug auf :

- Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)
- Fernrezidivfreies Überleben (DRFS)
- Gesamtüberleben(OS)
- Sicherheit
- Lebensqualität
- Pharmakokinetik

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Früher ER+/HER2- Brustkrebs ohne klinische Hinweise für eine Metastasierung
- Prä-, peri-, and postmenopausale Frauen und Männer
- Adäquate operative und systemische Vortherapie mit oder ohne Chemotherapie bzw. Bestrahlung
- Z. n. 2 - 5 Jahren adjuvanter endokriner Therapie
- Patienten unter einer CDK 4/6 Inhibitor Therapie müssen diese zunächst abschließen
- Mittleres bis hohes Rückfallrisiko gemäß Definitionen im Protokoll

Definition Rezidivrisiko (Protokoll)

HIGH vs INTERMEDIATE risk of recurrence

Number of nodes involved	T1	T2	T3	T4
N0 (Node negative) ^a	INTERMEDIATE (prior cytotoxic chemotherapy)			HIGH
N1 (1-3 positive nodes)	INTERMEDIATE ≥2 positive lymph nodes (excludes involvement of single lymph node) without any of the following features: (i) Grade 3 OR (ii) Ki67 ≥20%^b OR (iii) high risk of recurrence per genomic signature assessment		HIGH	HIGH
	HIGH ≥1 positive lymph node(s) with at least one of the following features: (i) Grade 3 OR (ii) Ki67 ≥20%^b OR (iii) high risk of recurrence per genomic signature assessment		HIGH	
≥N2 (≥4 positive nodes)	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH

Ausschlusskriterien I (Auswahl)

- Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs
- Patienten mit pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie
- Mehr als 5 Jahre seit der ersten Dosis 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 XX.XX.2023) n = XX

- First Patient IN expected March 2023 in US

First Patient First Visit, global	QII 2023
Last Patient First Visit, global	QIV 2025
End of Treatment period, global	QIV 2030
Study End	2035

Geplant sind fünf Interimsanalysen (DCO) ausgehend von 4300 eingeschlossenen Patienten:

- Futility Analysis of IBCFS (DCO1)
- Interim Analysis for Futility, Superiority, and Sample Size Re-estimation of IBCFS (DCO2)
- Primary Analysis for Superiority and Interim Analysis of OS (DCO3)
- Second Interim OS Analysis (DCO4)
- Final OS Analysis (DCO5)

Kontakt

- **GBG Projektmanagement**

Anna Huber, Ioannis Gkantiragas: cambria@gbg.de

- **GBG Monitoring Koordination**

Nadine Jesche

- **National Coordinator**

Prof. Elmar Stickeler, Aachen

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de