

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



**Giredestrant bei
prämenopausalen Patientinnen
mit oder ohne GnRHa?**

in Ipsium

2.- 3. März 2023
GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

GBG 112/IBCSG 67-22 PREcoopERA

Vesna Bjelic-Radicic



International Breast Cancer Study Group

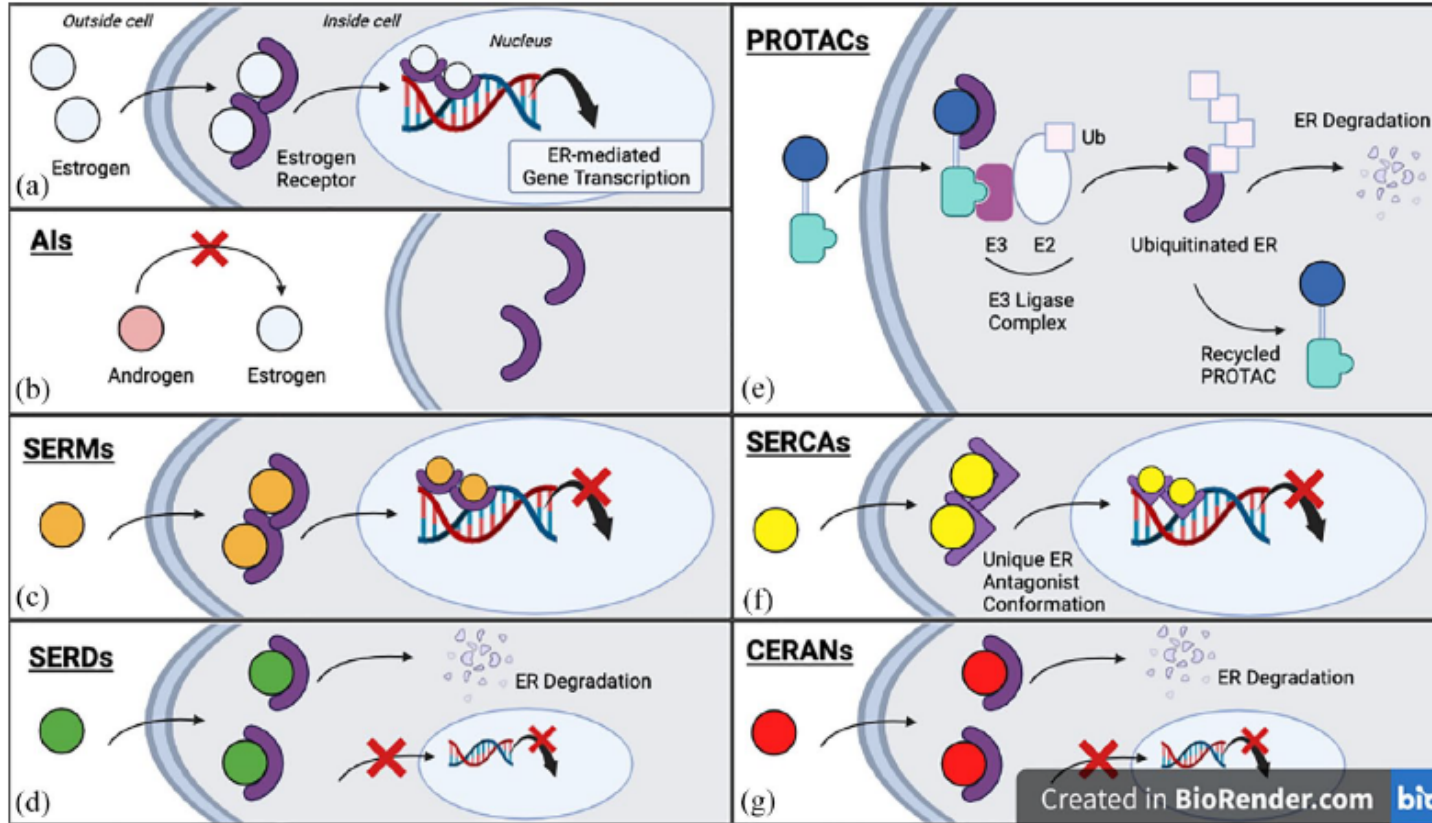


ETOP-IBCSG
PARTNERS

Disclosures

- Vortragshonorare: Amgen, Roche, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Comessa, Lilly
 - AB: Roche, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Lilly
 - Klinische Studien: Roche, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Lilly
 - Forschungsunterstützung: Roche, Astra Zeneca, Ratiopharm
-

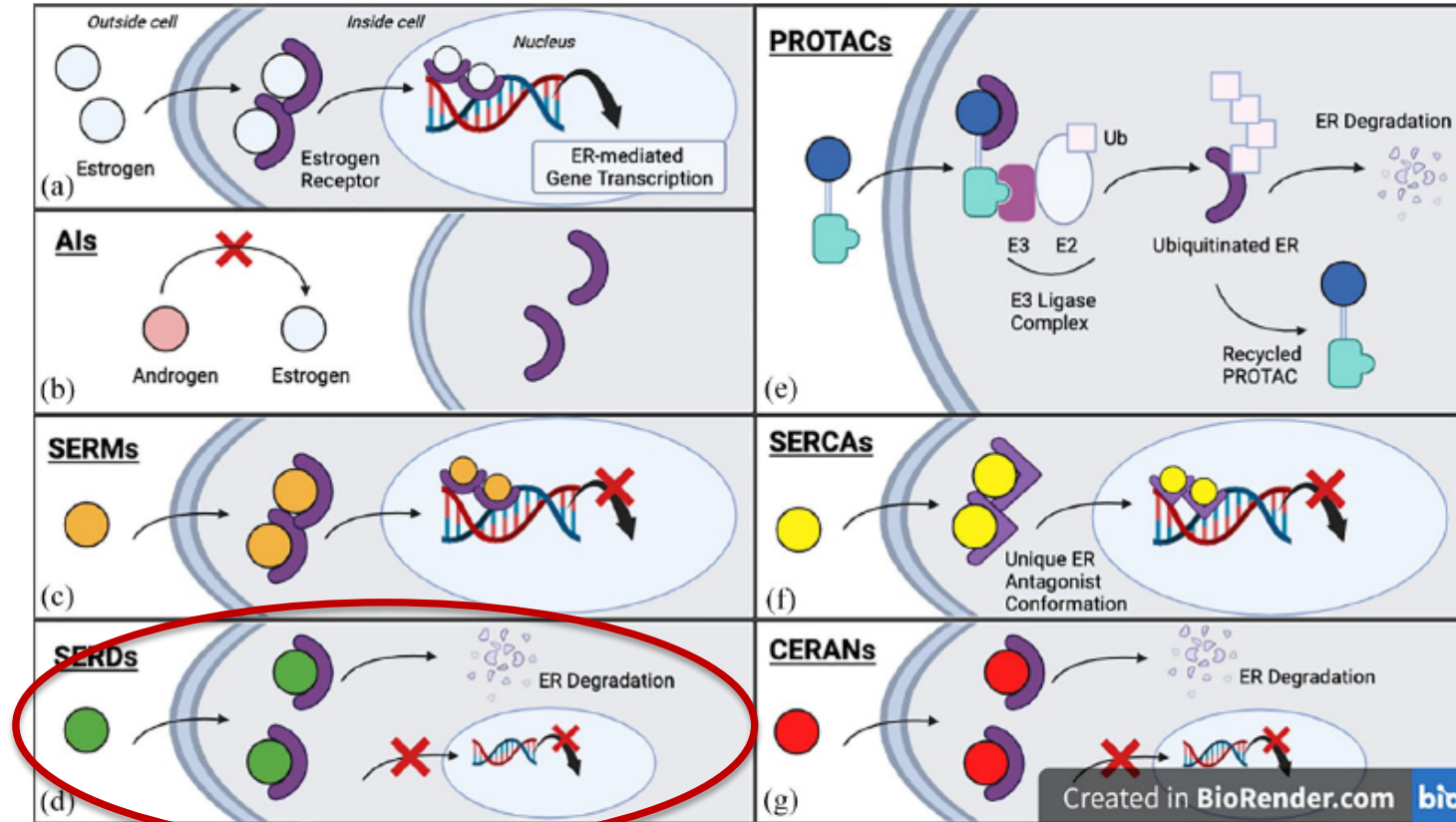
Hintergrund- Wirkmechanismen verschiedenen ETs



Nächste Generation.....ET....ER+ BC

Endocrine agent	Developing company	ET class	Mode of delivery	Disease setting	Phase of development
Elacestrant (RAD1901)	Radius Health	SERD	Oral	Metastatic; neoadjuvant	3 complete
Amcenestrant (SAR439859)	Sanofi	SERD	Oral	Metastatic; adjuvant	2-3
Camizestrant (AZD9833)	Astra Zeneca	SERD	Oral	Metastatic; neoadjuvant	2-3
→ Giredestrant (GDC-9545)	Genentech/Roche	SERD	Oral	Metastatic; adjuvant; neoadjuvant	2-3
Imlunestrant (LY3484356)	Eli Lilly	SERD	Oral	Metastatic; neoadjuvant	1
Rintodestrant (G1T48)	G1 Therapeutics	SERD	Oral	Metastatic	1-2
Borestrant (ZB-716)	Zeno Pharma	SERD	Oral	Metastatic	1-2
ZN-c5	Zentalis	SERD	Oral	Metastatic	1-2
D-0502	Inventisbio	SERD	Oral	Metastatic	1
Lasofoxifene	Sermonix	SERM	Oral	Metastatic	2
Bazedoxifene	Pfizer	SERM/SERD Hybrid	Oral	Metastatic; DCIS	2
H3B-6545	H3 Biomedicine	SERCA	Oral	Metastatic	1-2
OP-1250	Olema Oncology	CERAN	Oral	Metastatic	1-2
ARV-471	Arvinas	PROTAC	Oral	Metastatic	1-2
AC682	Accutar Biotech	Chimeric ER Degradar	Oral	Metastatic	1

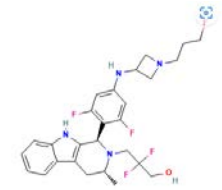
Rationale- Giredestrant



Rationale- Giredestrant

- **potenter, selektiver Östrogenrezeptor (ER)- Antagonist & Degrader (SERD)**

- verlangsamt ER: nuclear translocation
- steigert Rezeptor-turnover
- verringert die Transkription von ER-regulierten Genen
- bessere Antiproliferationsaktivität als andere SERDs¹



- **± Palbociclib im LABC/mBC (Phase I/II, GO39932)²**

- gut verträglich
- eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität²

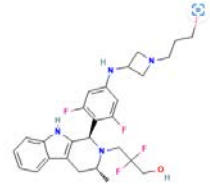
Pts (%) unless specified	10 mg n=6	30 mg n=41	90/100 mg ± LHRH n=51	250 mg ± LHRH n=9
AEs, pts with ≥1:				
Grade ≥3	1 (17)	4 (10)	14 (27)	1 (11)
Serious	0	2 (5)	6 (12)	0
Leading to dose reduction	0	1 (2)	2 (4)	0
Activity				
Median progression-free survival, mo (95% CI)	5.3 (1.7–15.6)	7.2 (3.5–13.6)	7.9 (5.3–16.7)	5.4 (1.7–not evaluable)
CB rate: complete + partial response (PR) + SD ≥6 mo	1/6 (17)	13/27 (48)	27/51 (53)	3/9 (33)
PR	1 (17)	2 (5)	5 (10)	0
SD	2 (33)	20 (49)	28 (55)	5 (56)

1. Liang J, et al. J Med Chem 2021; 2. Jhaveri KL, et al. JCO 2021

Rationale- Giredestrant

- **potenter, selektiver Östrogenrezeptor (ER)- Antagonist & Degrader (SERD)**

- verlangsamt ER: nuclear translocation
- steigert Rezeptor-turnover
- verringert die Transkription von ER-regulierten Genen
- bessere Antiproliferationsaktivität als andere SERDs¹



- **± Palbociclib im LABC/mBC (Phase I/II, GO39932)²** →

- gut verträglich
- eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität²

Pts (%) unless specified	10 mg n=6	30 mg n=41	90/100 mg ± LHRH n=51	250 mg ± LHRH n=9
AEs, pts with ≥1:				
Grade ≥3	1 (17)	4 (10)	14 (27)	1 (11)
Serious	0	2 (5)	6 (12)	0
Leading to dose reduction	0	1 (2)	2 (4)	0
Activity				
Median progression-free survival, mo (95% CI)	5.3 (1.7–15.6)	7.2 (3.5–13.6)	7.9 (5.3–16.7)	5.4 (1.7–not evaluable)
CB rate: complete + partial response (PR) + SD ≥6 mo	1/6 (17)	13/27 (48)	27/51 (53)	3/9 (33)
PR	1 (17)	2 (5)	5 (10)	0
SD	2 (33)	20 (49)	28 (55)	5 (56)

1. Liang J, et al. J Med Chem 2021; 2. Jhaveri KL, et al. JCO 2021

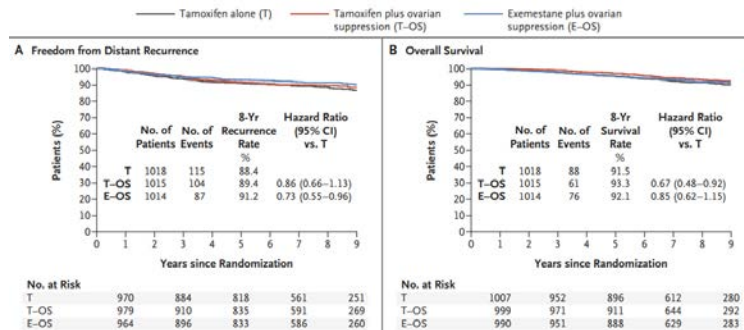
■ CoopERA :

- erste neoadjuvante klinische Studie mit Giredestrant
- Postmenopause, eBC, ER+/HER2 neg, cT1c-cT4a
- Giredestrant + Palbo **vs** Anastrozol + Palbo, 2w Giredestrant (insg. 16w präoperativ)
- Resultate:
 - relative Ki-67 Reduktion: 80% **vs** 67% , CCCA 25% **vs** 5% (pts with Ki-67 score 2.7%)
 - AEs: 28% **vs** 38%
- Zusammenfassung: ¹
 - *“Interim analysis data demonstrated **superior** anti-proliferative activity of giredestrant compared with A. Safety was consistent with the known giredestrant profile.”*

Rationale- Prämenopause

■ Kombinationstherapie Tam + OFS /AI + OFS besser als Tam alleine¹

- DFS (8y, %): 89.4 vs 91.2 vs 88.4
- OS (8y, %): 93.3 vs 92.1 vs 91.5



■ OFS in der Prämenopause führt zur schwerwiegenderen Nebenwirkungen²

VOLUME 34 • NUMBER 14 • MAY 10, 2016
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial

Karin Ribic, Miriam Lusi, Jörg Bernhard, Pradeep A. Francis, Harold J. Burstein, Eva Ciraulet, Maurizio Ribicci, Lorenzo Pavesi, Ana Ilach, Mariela Viani, Yoni Forman, Carlo Tonolini, Pierre Kerlin, Antonia Perillo, Patrick Neren, Roberto Torres, Davide Lombardi, Fabio Puglisi, Per Karkov, Thomas Rasmussen, Maria Calzavara, Alan S. Coates, Ann Goldhirsch, Karen N. Pritchard, Richard D. Gelber, Meredith M. Rogers, and Gini F. Fleming

Conclusion

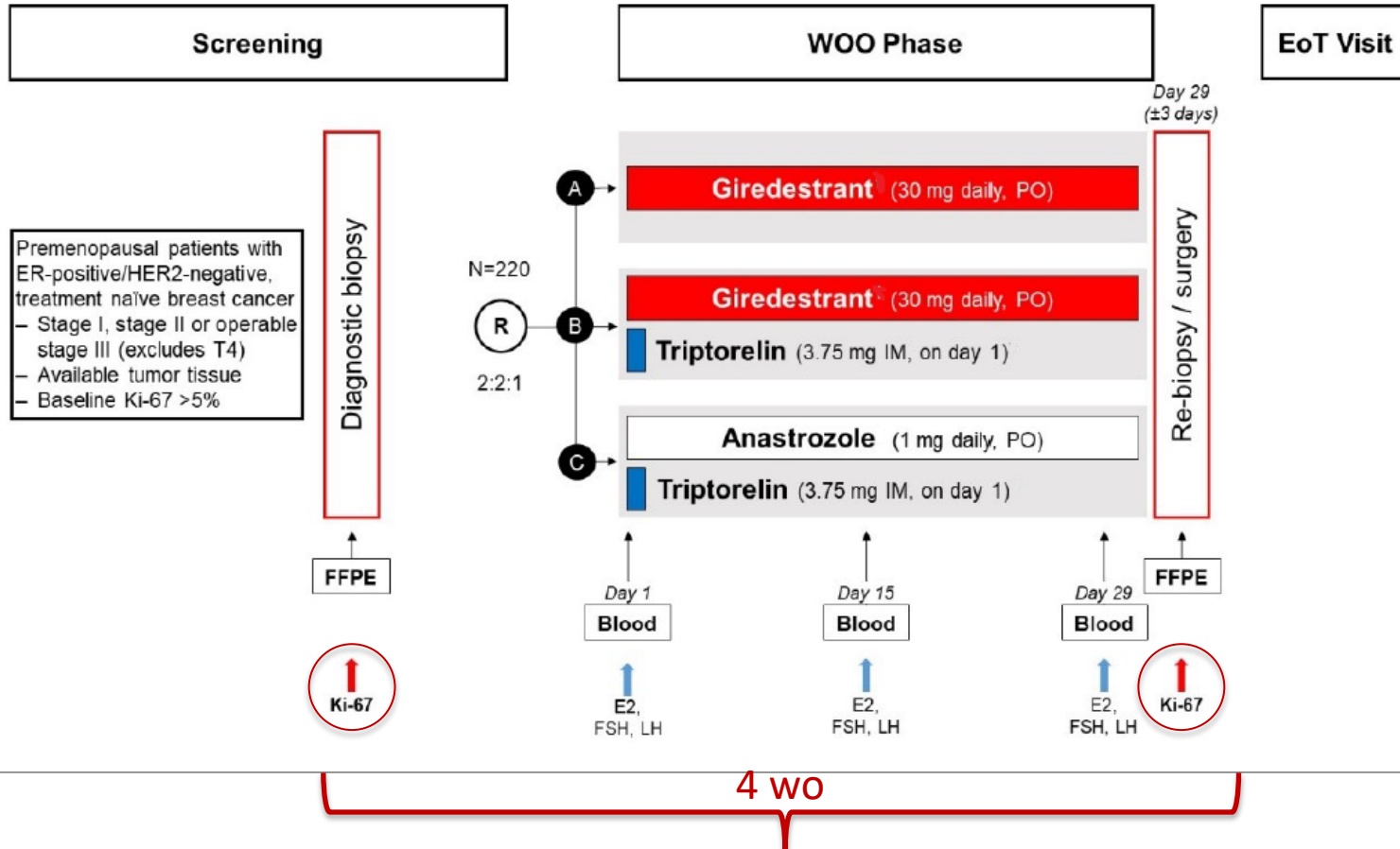
Overall, OFS added to tamoxifen resulted in worse endocrine symptoms and sexual functioning during the first 2 years of treatment, with variable magnitudes of treatment differences. Short-term

1. Francis et al, N Eng J, Hurvitz SA, et al. Ann Oncol 2021; 2. Colleoni M, et al. Ann Oncol 2010, Ribic et al,

- Giredestrant könnte eine vollständige Unterdrückung des ER-Signals ermöglichen und daher möglicherweise bei prämenopausalen Frauen auch ohne einen LHRH-Agonisten die gleiche antiproliferative Wirkung haben.

Giredestrant alleine ohne LHRH-Agonisten in der Prämenopause?

Studiendesign



Primäre Studienziele/ Endpunkt

- 4Wo Giredestrant + Triptorelin hat eine höhere antiproliferative Aktivität als Anastrozol + Triptorelin?
- 4Wo Giredestrant **ohne** Triptorelin hat ähnliche (**non-inferior**) antiproliferative Aktivität wie Giredestrant + Triptorelin?
- **Endpunkt:** Veränderung Ki-67 (Tag 0 - Tag 29 ± 3d)

Sekundäre Studienziele (Endpunkte)

- 4Wo Giredestrant **ohne** Triptorelin hat eine höhere antiproliferative Aktivität als Anastrozol + Triptorelin ?
- Sicherheit und Verträglichkeit von Giredestrant +/- Triptorelin
- **Endpunkte:**
 - CCCA (Ki-67 \leq 2.7% posttherapeutisch)
 - AE

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Prämenopause
- Alter ≥ 18 Jahre
- Invasives Mammakarzinom, histologisch bestätigt*
- Stage I, II, III
- ER+/HER2-neu neg*
- BET/Mastektomie möglich
- Ki-67 $\geq 5\%$ *

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Stage IV oder cT4d
- Vorbehandlung: systemisch/lokal (AIs, Tam, SERDs oder CDK4/6-Inh.)
- Vorbehandlung mit einem LHRH-Agonisten innerhalb von 12 Mo
- Hämorrhagischen Diathesen, Koagulopathien, Thromboembolien
- Behandlung mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern
- Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren

Status und Zeitplan

- Global ca 50 Zentren aus 8 Ländern
- 10 Zentren aus Deutschland, Zentrenvorauswahl abgeschlossen
- Einreichung geplant für Juni 2023
- First-Patient-In Juli 2023

Projektmanagement Deutschland

- GBG Forschungs GmbH
- Jan Steffen
- E-Mail: PREcoopEra@gbg.de

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipeum

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de