

Studienlandschaft der GBG Teil 2

Einblick in kommende Studienprojekte der GBG

■ HR+ Mammakarzinom

- Können wir die endokrine Therapie noch optimieren? **SERDs**
- Können wir die Therapie bei lobulären Karzinomen verbessern? **Capivasertib**

■ HER2+ Mammakarzinom

- Können wir auch impfen? **GLSI-100**

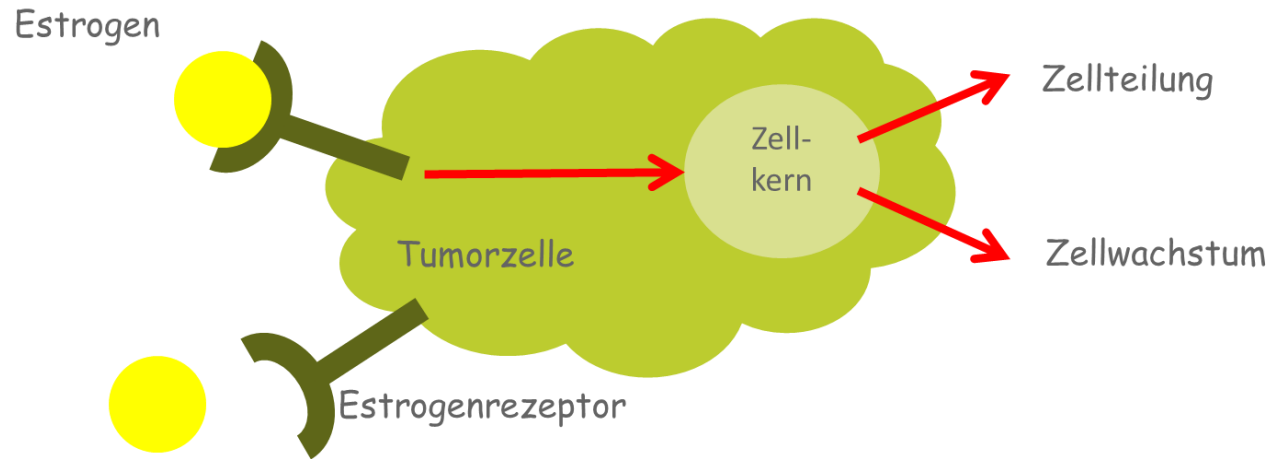
■ TNBC

- Können wir bei Gabe einer Immuntherapie die Chemotherapie deeskalieren? **Atezo**

■ Operative Therapie

- Wann sollten wir nach einer NACT bestrahlen? **Vor oder nach OP?**

■ Personalisierte Tumorthherapie **Das ist die Zukunft!**



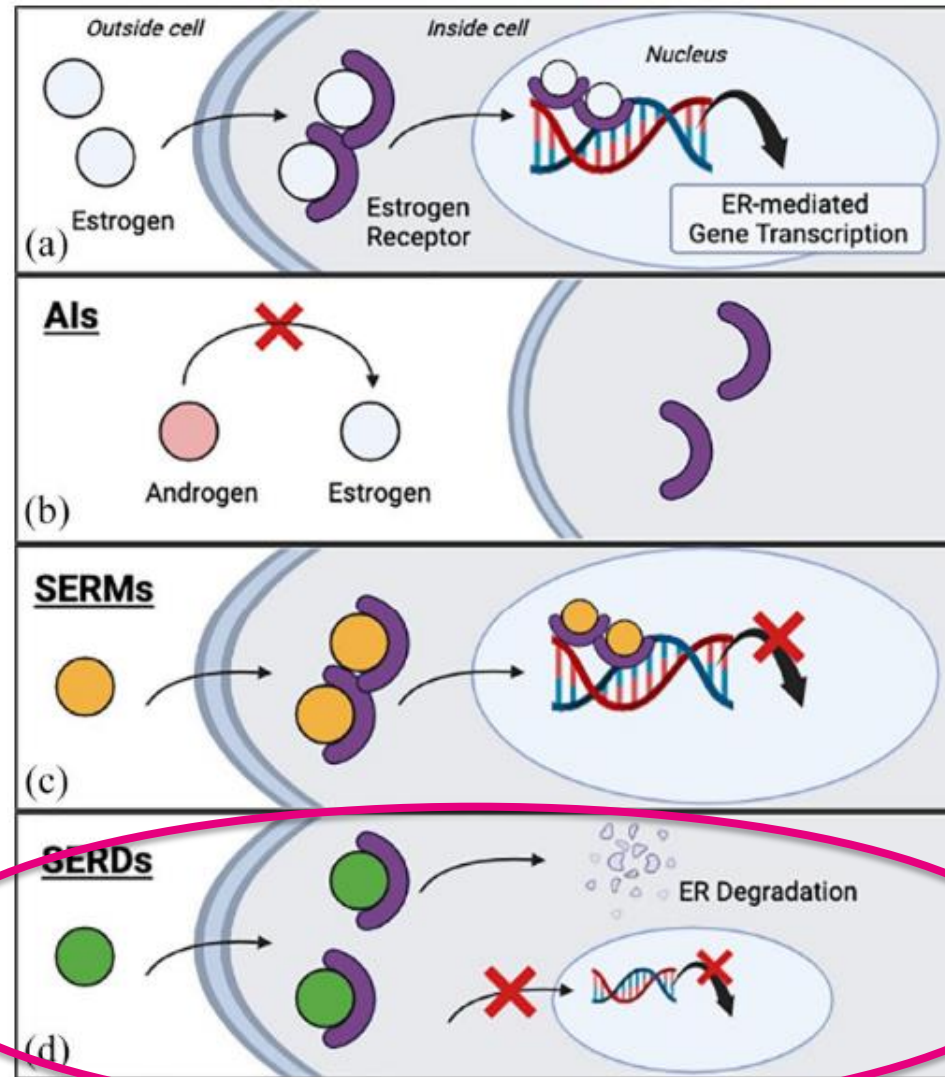
Selektive Estrogenrezeptor Degradier (SERDs) beim HR+ Brustkrebs

Hintergrund

Letrozol, Anastrozol, Exemestan

Tamoxifen

Fulvestrant



Oral SERD Trial Landscape in Pretreated mBC

	EMERALD¹	SERENA-2²	EMBER-3³	AMEERA-3⁴⁻⁶	aceLERA⁶⁻⁹
Treatment	Elacestrant	Camizestrant	Imlunestrant +/- abemaciclib	Amcenestrant	Giredestrant
Control Arm	fulvestrant / AIs	fulvestrant	fulvestrant / exemestane	fulvestrant / AIs / tamoxifen	fulvestrant / AIs
Phase (n)	Phase 3 (478)	Phase 2 (240)	Phase 3 (800)	Phase 2 (367)	Phase 2 (303)
Patients	Men or postmenopausal women	Postmenopausal women	Men or postmenopausal women	Men or women (any menopausal status)	Men or women (any menopausal status)
Prior CDK4/6i	Required (100%)	Permitted	Permitted	Permitted (79.7%)	Permitted (42%)
Allowed Prior Fulvestrant	YES	NO	NO	YES	YES
Allowed Prior Chemotherapy in mBC	YES	YES	NO	YES	YES
Data readout	Positive (Registrational)	Positive (Non-Registrational)	Ongoing	Negative	Negative

1. Bidard FC, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3246-3256. 2. SERENA2. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04214288. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04214288>; 3. EMBER-3. Clinical Trials.gov identifier: NCT04975308. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975308>; 4. AMEERA3. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04059484. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04059484>; 5. Tolaney SM, et al. *Ann Oncol.* 2022; 33(7):S88-S121 (Abstr 212MO); 6. Evaluate Vantage. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/trial-results/roche-has-rare-breast-cancer-setback>. Accessed July 20, 2022; 7. aceLERA ClinicalTrials.gov identifier: NCT04576455. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576455>; 8. Martin M, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):abstr TPS1100; 9. Martin Jimenez M, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(7):S88-S121 (abstr 211MO).

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at Kaklamani@uthscsa.edu for permission to reprint and/or distribute.

SERDs auch adjuvant?

CAMBRIA- 1

CAMBRIA- 2



GBG 110 – CAMBRIA-1

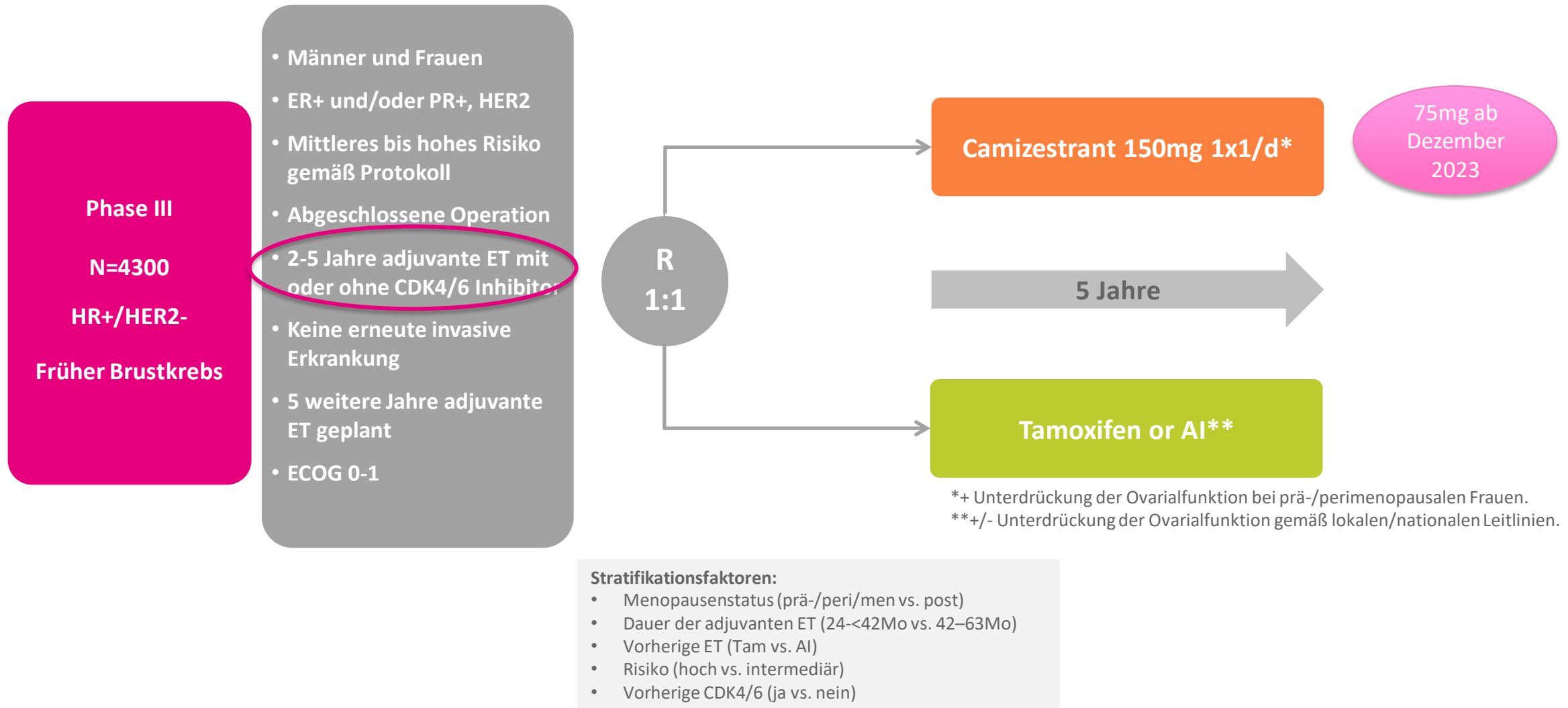
A Phase III, Open-Label, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) vs Continuing Standard Endocrine Therapy (Aromatase Inhibitor or Tamoxifen) in patients with HR+/HER2-early breast cancer and a intermediate or high risk of recurrence who have completed definitive locoregional therapy and at least 2 years of adjuvant endocrine therapy without disease recurrence

In Cooperation with ABCSG, GEICAM, Unicancer, NRG and Astra Zeneca

Rationale Cambria-1 Studie

- **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.**

Studiendesign CAMBRIA-1



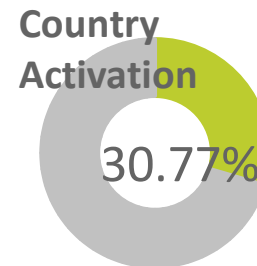
Cambria-1- Status September 2023

Cambria 1 befindet sich in der Start Up Phase

- CTR Approval Juli 2023
- BFS Approval August 2023
- IVDR-Einreichung Feb 2023 (Ki67 Tests)-
Approval steht aus

Studiendaten:

- 4300 Patienten
- Rekrutierung QII 2023- QIV 2025
- 5 Jahre Studienbehandlung,
- **Deutschland:** FPI QIII/QIV 2023



Global Recruitment Status (31 Aug 2023)	
Enrolled Patients	32/5375
In active screening	7
Randomized Patients	22/4300
Randomized prior CDK4/6i patients	1/430
Screen Failures	3

Number of participating countries: **39**
 Countries activated: **Australia, Austria, Belgium, Bulgaria, Italy Japan, Netherlands, Poland Portugal, Romania, Spain, USA, Germany**



Cambria-2

An Adjuvant Endocrine-based Therapy Study of Camizestrant
(AZD9833) in
ER+/HER2- Early Breast Cancer

EU Clinical Trial Number:2023-504031-41

Studiendesign Cambria-2

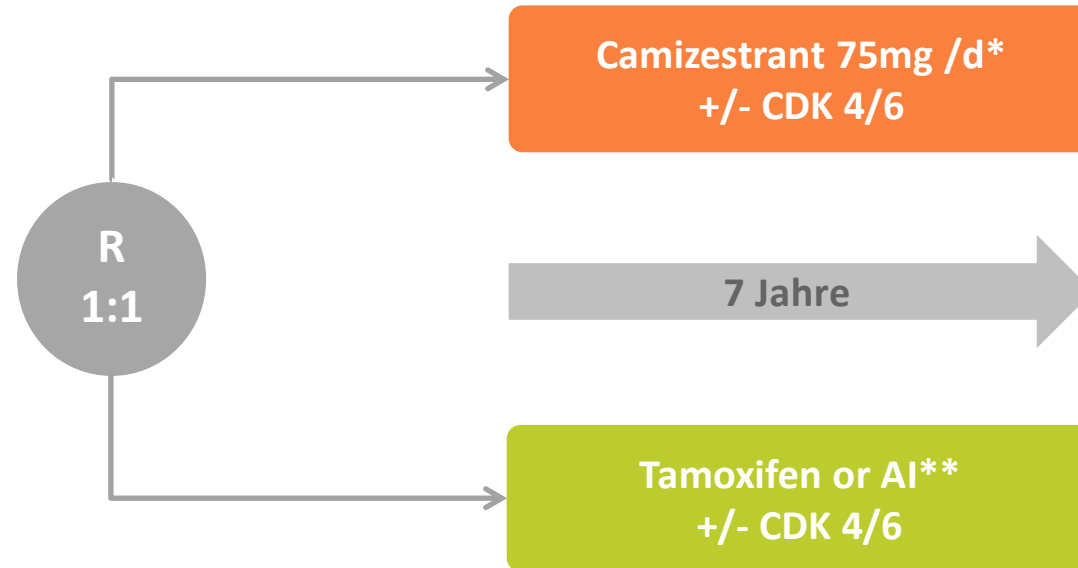
Phase III

N=5500

ER+/HER2-

Früher Brustkrebs

- Männer und Frauen
- ER+ und/oder PR+, HER2-zentral bestimmt anhand Stanze (bei neoadjuvanten) oder OP-Material
- Mittleres bis hohes Risiko gemäß Protokoll
- Abgeschlossene Operation
- Einschluss bis zu 12 Wochen nach Radiatio oder nach Chemotherapie
- Keine erneute invasive Erkrankung. Ausschluss unter Verwendung von bildgebenden Verfahren und Bone Scan
- ECOG 0-1
- Augenärztliche Untersuchung



*+ Unterdrückung der Ovarialfunktion bei prä-/perimenopausalen Frauen.
 **+/- Unterdrückung der Ovarialfunktion gemäß lokalen/nationalen Leitlinien.

Follow up: 10 Jahre nach
Einschluss des letzten Patienten

Cambria 2 befindet sich in der Start Up Phase

- CTIS-Einreichung am 04. Sep 2023
- IVDR-Einreichung geplant für 15. Okt 2023 (Ki67 Tests)
- BfS Einreichung wurde geprüft- bisher bei keinem Zentrum notwendig (Abfrage bei den Zentren)

Studiendaten:

- 5,500 Patienten (6,875 Pat gescreent)
- 42 Monate Rekrutierung
- 7 Jahre Studienbehandlung,
- max. 7 Jahre Follow Up / Patient

- 43 Länder, 710 Zentren
- **Deutschland:** 30 Zentren, FPI Q1-2024

Milestone	Current Projection
First Site Activated	30 SEP 2023
First Patient in (screened)	7 Oct 2023
First Patient In (randomized)	4 NOV 2023
Last Patient In (Enrollment)	20 MAR 2027
Last Subject Out (Treatment)	18 MAR 2034
Last Subject Out (Follow Up)	14 MAR 2037
Database Lock	17 APR 2037
Final Deliverable	17 JUL 2037

SERDs bei prämenopausalen Patientinnen mit oder ohne GnRHa?

PREcoopERA



Eine Window-of-Opportunity-Studie zu Hormontherapie bei prämenopausalen Frauen mit ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

GBG 112, IBCSG 67-22 PREcoopERA

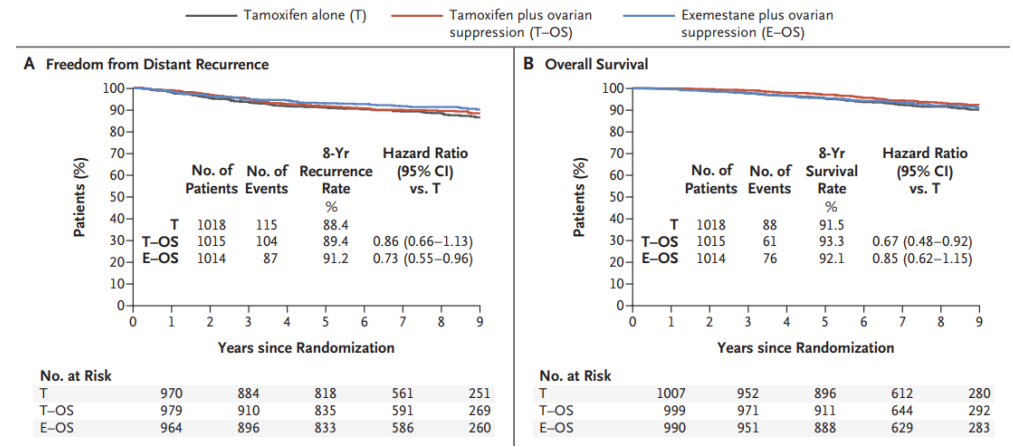
EU CT number: 2022-503013-32

Subboard Neonadjuvant 04-Sep-2023

Rationale- Prämenopause

■ Kombinationstherapie Tam + OFS /AI + OFS besser als Tam alleine^{1,2}

- 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 Nebenwirkungen³

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 Ribí, Weixin Luo, Jörg Bernhard, Prudence A. Francis, Harold J. Burstein, Eva Ciruelos, Meritxell Bellei, Lorenzo Pineschi, Ana Lluch, Marilena Visini, Vani Parmar, Carlo Tondini, Pierre Kerbrat, Antonia Perello, Patrick Neven, Roberto Torres, Davide Lombardi, Fabio Puglisi, Per Karlsson, Thomas Ruhstaller, Marco Colleoni, Alan S. Coates, Aron Goldhirsch, Karen N. Pritchard, Richard D. Gelber, Meredith M. Regun, 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; 2. Hurvitz SA, et al. Ann Oncol 2021;

3. Colleoni M, et al. Ann Oncol 2010, Ribí et al,

- 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:
 - ***Überlegene anti-proliferative Aktivität von Giredestrant***

Rationale- Prämenopause

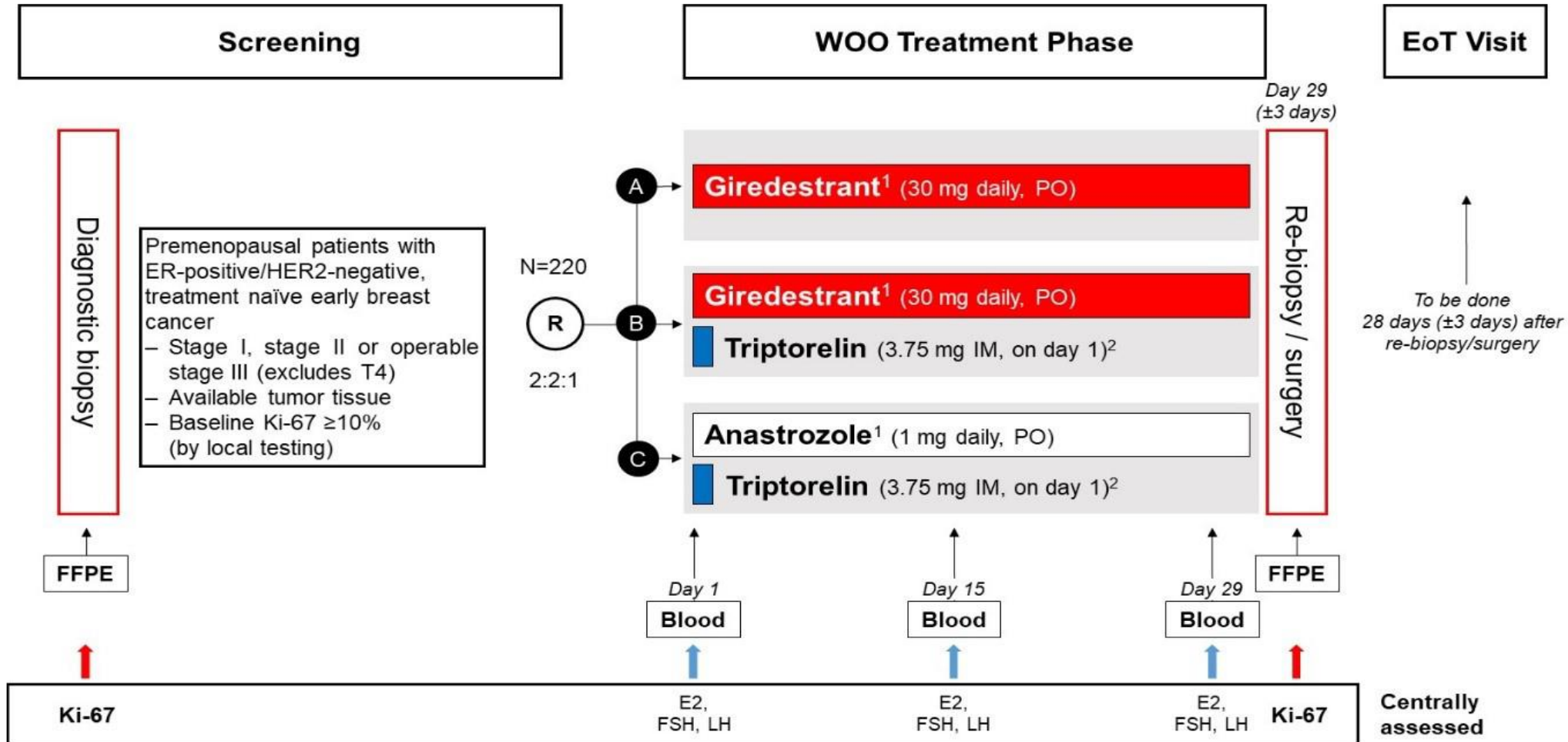
- **Giredestrant könnte eine vollständige Unterdrückung des ER-Signals ermöglichen und daher möglicherweise bei prämenopausalen Frauen auch ohne einen LHRH-Agonisten die gleiche antiproliferative Wirkung haben.**

Giredestrant alleine ohne LHRH-Agonisten in der Prämenopause?

In dieser WOO-Studie wollen wir die folgenden Hypothesen testen:

- der neue orale SERD Giredestrant¹ mit Triptorelin im Vergleich zu Anastrozol mit Triptorelin bei prämenopausalen Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium eine höhere biologische Aktivität aufweist
- Giredestrant allein bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen mit invasivem Brustkrebs → ähnliche oder höhere Wirksamkeit als die derzeitige endokrine Therapie von OFS plus AI^{2,3}

Study Design



¹ Eine orale Behandlung (Giredestrant oder Anastrozol) wird von Tag 1 bis zum Tag der erneuten Biopsie/Operation verabreicht

² Kann die erneute Biopsie/Operation nicht am Tag 29 (±3 Tage) nach der ersten Injektion durchgeführt werden, sollte eine zweite Triptorelin-Injektion am Tag 29 (±3 Tage) erfolgen

PREcoopERA - Status September 2023

Eine Window-of-Opportunity-Studie zu Hormontherapie bei prämenopausalen Frauen mit ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium (PREcoopERA)

Sponsor: ETOP / IBCSG in collaboration with F. Hoffmann-La Roche Ltd

Prüfpräparat: Giredestrant

Beteiligte Länder (8): CHE, ITA, HUN, IRL, SWE, AUS, ESP, DEU

Zentren / Patientenzahl: 40-50 Zentren / 220 Patienten

Zentren / Patientenzahl DEU: 10 Zentren / 35 Patienten

Die Studie wurde bei CTIS am 10-AUG-2023 eingereicht (CTIS Rückmeldung: Mitte Nov-2023 erwartet)

First Site Initiated: Dez-2023

First patient in: Dez-2023

Last patient in: Q2 2025

Dauer der Studie: Ca. 28 Monate

- **Start up** Phase von 6 Monaten, in der die Standorte aktiviert werden
- **Rekrutierungsphase** 20 Monate
- 2 Monate zusätzliche **Nachbeobachtungszeit** für den letzten eingeschriebenen Patienten)

GBG 114 – ELEMENT

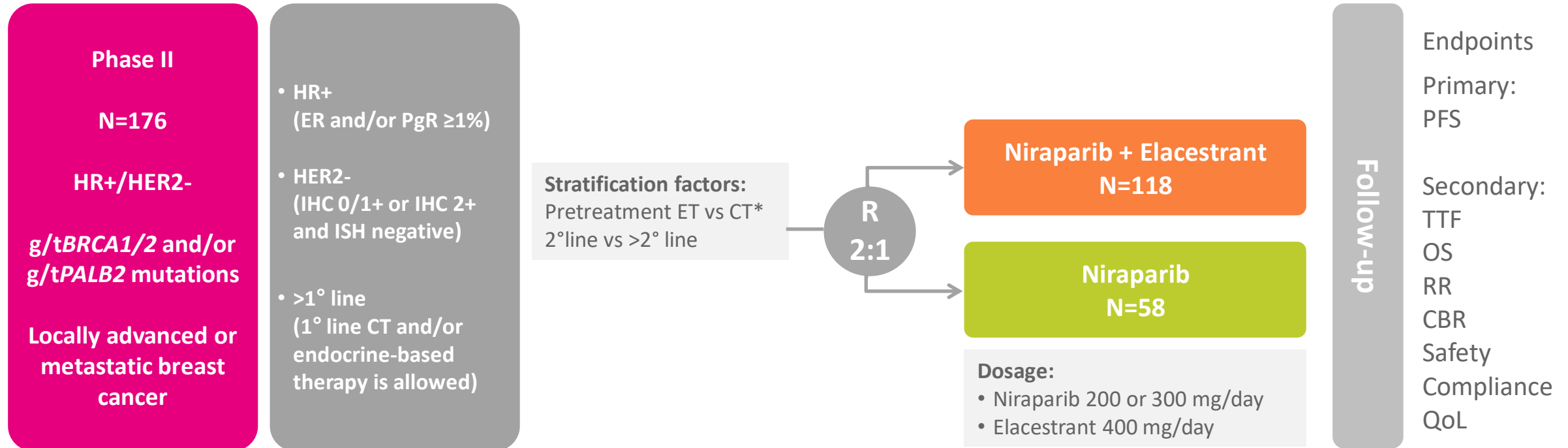
Phase II study evaluating the addition of Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), to Niraparib, a PARP-inhibitor, compared to Niraparib alone in patients with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with g/t*BRCA1/2* and/or g/t*PALB2* mutations - ELEMENT

EU-CT No.: 2023-504925-38-00

Fragestellung der Studie

- Führt die Kombination von oralem SERD Elacestrant mit Niraparib zu einer Verbesserung des PFS im Vergleich zu Niraparib allein bei Patienten mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem BC mit g/t*BRCA1/2*- und/oder g/t*PALB2*-Mutationen?

Study Design



Planung	
Anzahl der Zentren	Ca. 40 Zentren für eine Rekrutierung von 6 Patienten pro Monat
First Patient In (FPI):	Q4/2023
Rekrutierungszeitraum	Ca. 36 Monate (Q4/2023 – Q4/2026)
Studiendauer	Ca. 48 Monate (36 Monate Rekrutierung + 12 Monate Follow-up)
Region	Deutschland

AKT-Inhibitoren beim lobulären Karzinom?

Lobster

Phase II study evaluating neoadjuvant administration of capivasertib and endocrine therapy with fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER

- Lobuläre Karzinome sprechen mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf eine Chemotherapie an.
- Ziel: Patienten zu identifizieren, die von einer Chemotherapie verschont werden können, aber trotzdem effektiv behandelt werden können.
- Angesichts der hohen Raten von *PIK3CA*-Signalwegveränderungen in lobulären Karzinomen ist zu erwarten, dass die Proliferation durch die Zugabe von Capivasertib zu Fulvestrant gehemmt werden kann.

PIK3CA-AKT-mTOR Signalweg

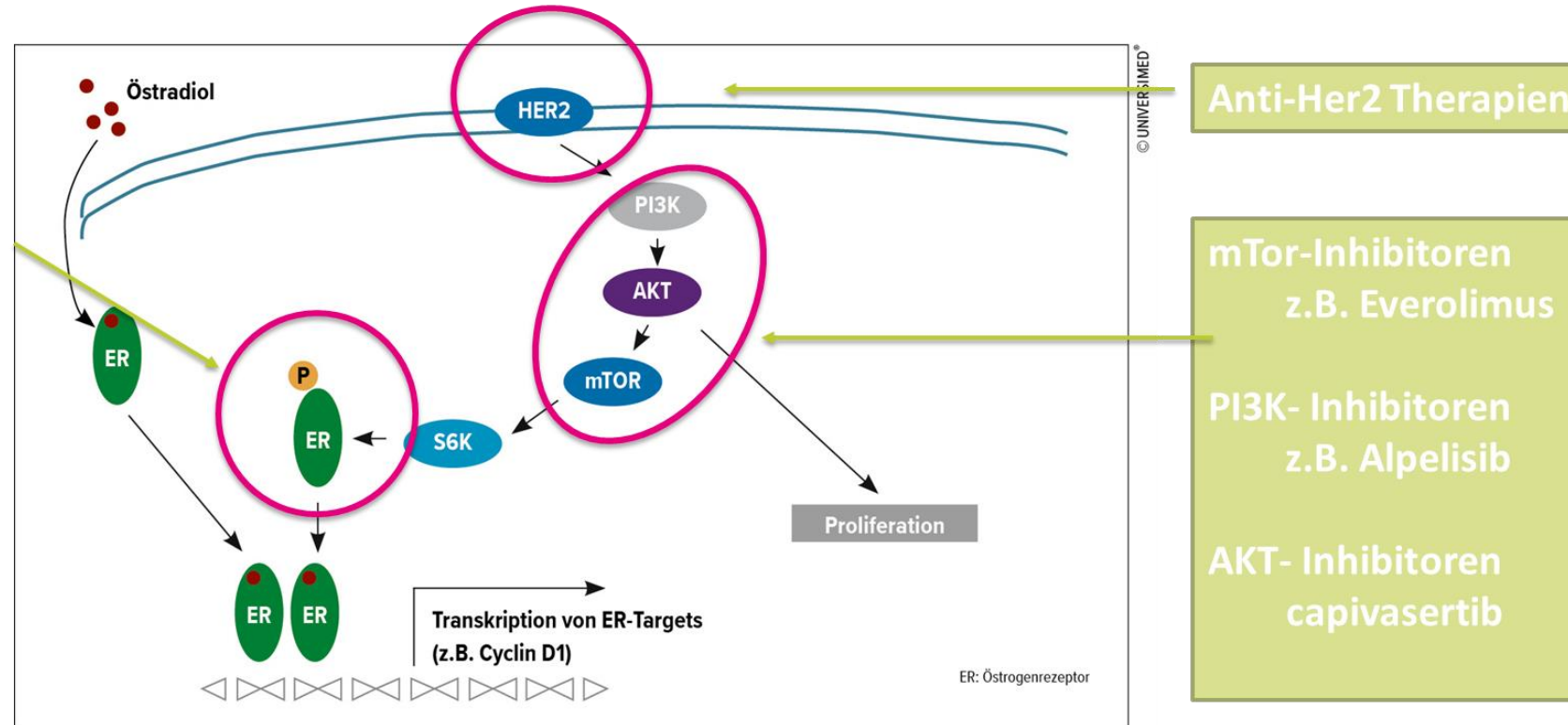
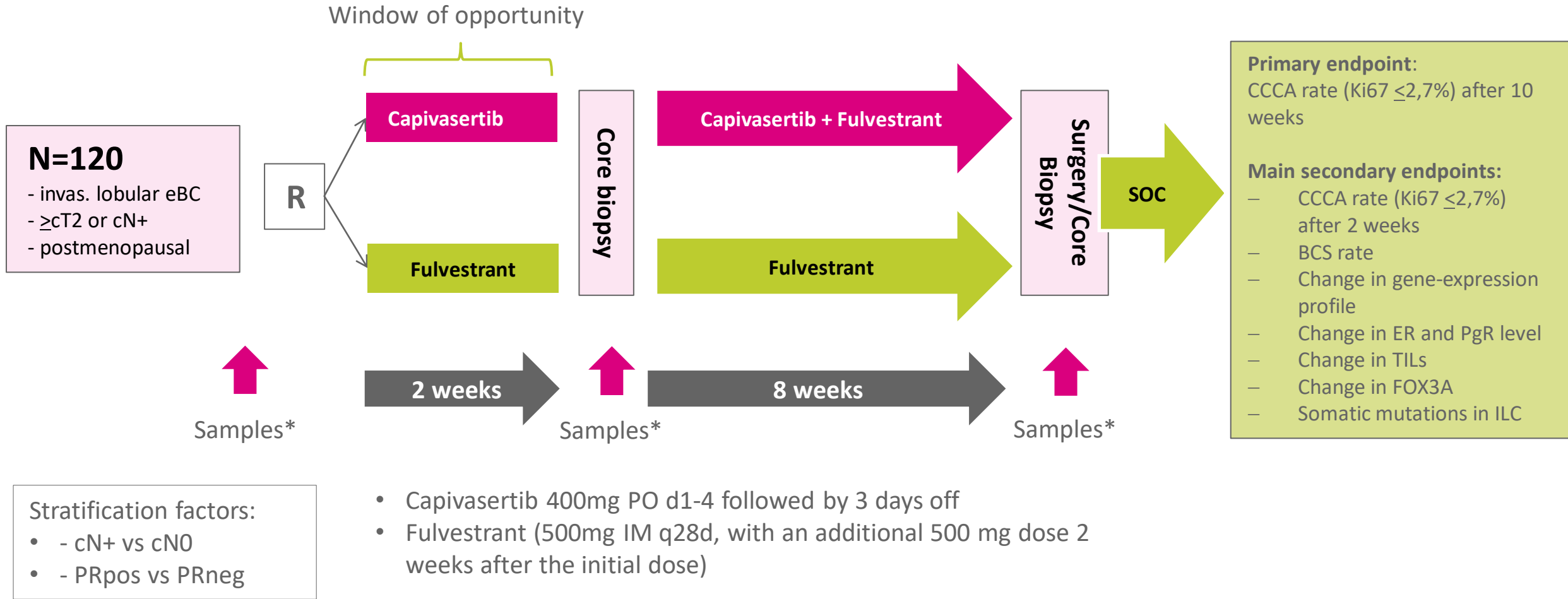


Abb. 2: Die Rolle des Östrogenrezeptors bei der Brustkrebsproliferation (mod. nach Glück)¹²

Studiendesign Lobster



*Tissue: FFPE, fresh frozen, liquid biopsies: full blood; plasma, serum

Die Studie befindet sich im Start-Up

- **Sponsor:** GBG
- Derzeit Protokollerstellung
- Geplant 30 Zentren in Deutschland
- Zeitplanung:
 - First Patient In Q 4/2023
 - 120 Patienten
 - LPI Q3 2025
 - Follow Up über Selbstauskunft

Impfung gegen HER2?

Flamingo

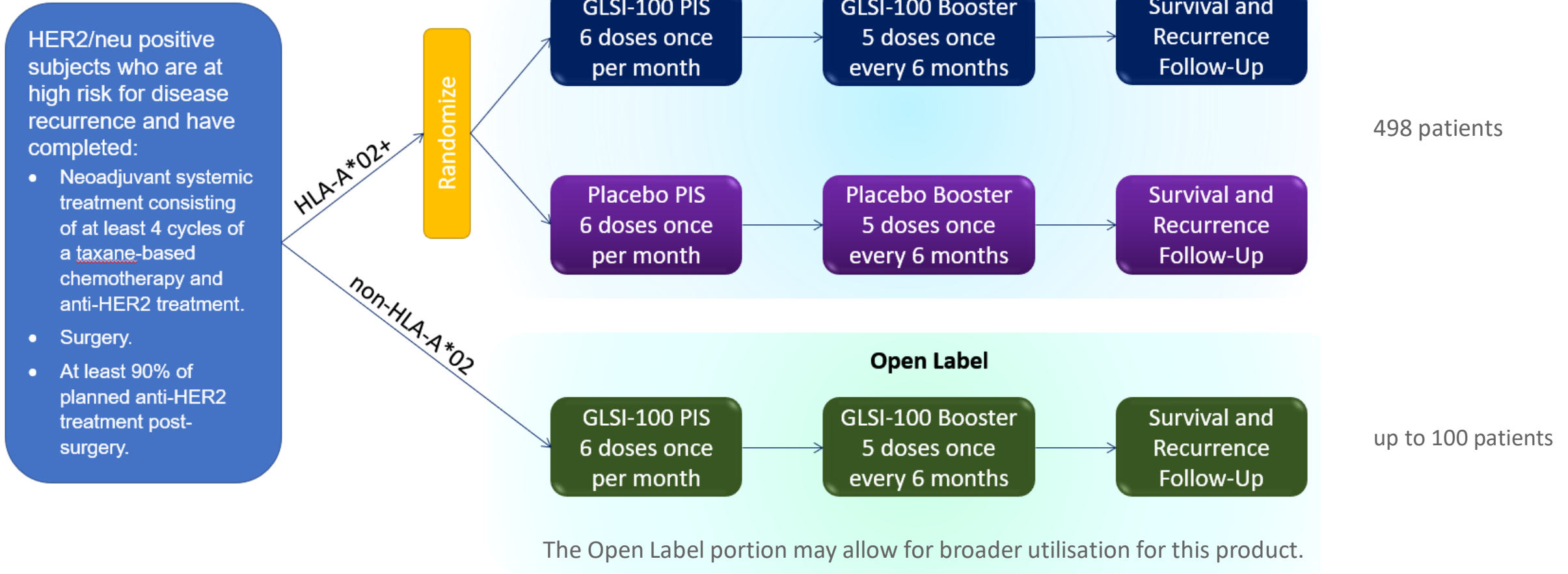
Post-neoadjuvante Vakzinierung beim HER2+ Mammakarzinom

GBG 111- Flamingo-01



- **GLSI-100**
 - **GP2: biologisches Neun-Aminosäure-Peptid des HER2/neu-Protein**
 - **GM-CSF: rekombinanter humaner Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor**
- **GLSI-100 hat in mehreren klinischen Studien gezeigt, dass es eine CD8+ T-Zell-Antwort induziert**
- **Flamingo-01 ist eine adjuvante Impfstudie mit GLSI-100 zur Verhinderung des Wiederauftretens von Brustkrebs bei HER2 + und HLA-A*02+ Patienten nach dem ersten Jahr der adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab**

Studiendesign



Flamingo - Status September 2023

Sponsor: Greenwich Lifesciences (Houston, TX, US)

Prüfpräparat: GLSI-100

Beteiligte Länder: USA, Germany, Spain, France, Italy,
Poland

Rekrutierung global: 500 Patienten

Status USA: rekrutiert seit 1 Jahr

LPI: 2024

LPO: 2027

Plan Deutschland:

40 Zentren – 100 Patienten

FPI Oktober 2023 (planned)

Einreichung Studie in Europa (CTIS) → Juni 2023

(6 deutsche Zentren miteingereicht)

Genehmigung erwartet → Okt 2023)

GBG 113- GeparBOOG

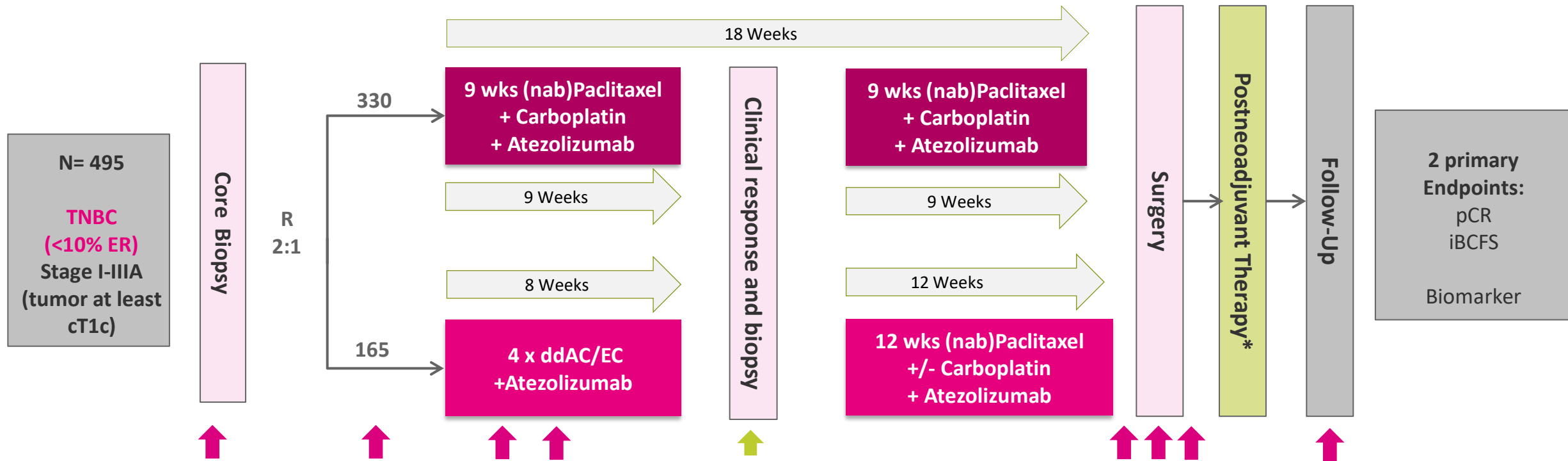
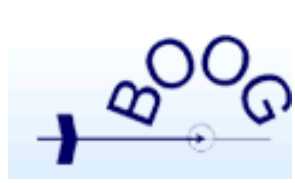
Optimization of Chemotherapy in Early Triple Negative Breast Cancer (TNBC) in the Presence of Atezolizumab

A phase IIb BOOG-GBG-study

In Planung

- **Immun-Checkpoint-Inhibitoren (CPI), die der Chemotherapie hinzugefügt werden, verbessern das ereignisfreie Überleben von TNBC-Patientinnen erheblich**
- **Die Verwendung von Anthrazyklinen, Carboplatin, Taxanen und CPI erhöht die Nebenwirkungen.**
- **Anthrazykline: geringe, aber schwerwiegende Spättrisiken (sekundäre Leukämie/ MDS und andere bösartige Erkrankungen, Kardiomyopathie).**
- **Derzeit ist unklar, ob Anthrazykline zusammen mit CPI erforderlich sind, um den immunogenen Zelltod zu induzieren.**

Study Design



N= 495
TNBC
(<10% ER)
Stage I-IIIa
(tumor at least
cT1c)

Core Biopsy

R
2:1

330

165

9 wks (nab) Paclitaxel
+ Carboplatin
+ Atezolizumab

9 Weeks

8 Weeks

4 x ddAC/EC
+ Atezolizumab

Clinical response and biopsy

9 wks (nab) Paclitaxel
+ Carboplatin
+ Atezolizumab

9 Weeks

12 Weeks

12 wks (nab) Paclitaxel
+/- Carboplatin
+ Atezolizumab

Surgery

Postneoadjuvant Therapy*

Follow-Up

2 primary
Endpoints:
pCR
iBCFS
Biomarker

- Stratification Factors:**
- sTIL (<10% vs. ≥10%-50% vs. >50%)
 - Tumor Size (≤2cm vs >2cm)
 - cN0 vs. cN+

- Patients continue with atezolizumab after surgery until 52 weeks after the first dose with exception of patients with cT1c at primary diagnosis
- Non-pCR gBRCA mutant patients may receive olaparib per standard of care
- Non-pCR gBRCA1/2 wildtype patients may receive capecitabine per standard of care

↑ Mandatory collection of tumor tissue and/or liquid biomaterial
↑ Optional collection of tumor tissue and/or liquid biomaterial

GeparBoog befindet sich in der Start Up Phase

- Feasibility erfolgt
- Einreichung nur, wenn G12 positiv ist

Sites and Timelines	
Number of Sites	Approx. 80 sites are necessary to recruit approximately 40 patients per month at full speed recruitment
First Patient In (FPI):	Q3 2024
Enrollment period:	Approx. 24 months (Q3/2024 – Q3/2026)
Study duration	Approx. 60 months (24 months recruitment + 36 months follow-up).
Regions	Netherlands & Germany

Studiendesign „MOMENTUM“

- **Registerstudie mit Schwerpunkt Residualtumore & Metastasen**
MOMENTUM: Molecular Mechanisms of Therapy Resistant Breast Cancer
- alle Subtypen sind erlaubt
- Einschluss von Hochrisikopatientinnen mit Residualtumor nach NACT
- Sekundär metastasierte Patientinnen, sofern Gewebe von OP bzw. prätherapeutische Stanze verfügbar ist
- De-novo metastasierte Patientinnen sofern Progress unter Therapie, Gewebe von OP oder prätherapeutische Stanze verfügbar

- **Follow-up mit integrierter Probensammlung (Gewebe, Plasma) als Grundlage für translationale Forschungsprojekte**

Wie verändert sich der Tumor über die Zeit?


MOMENTUM

Rationale „MOMENTUM“

- **Ausbau der longitudinalen Probensammlung im Langzeit FU**
Primärtumor → Residualtumor → Metastase
- **Zusätzliche Frischgewebesammlung**
– Geeignet für whole genome/exome Sequenzierung
- **Entwicklung & Validierung neuer prädiktiver Biomarker**

<i>Neoadjuvant</i>	selected subtype(s)	patients	treatment	FFPE tissue Pre-treatment	FFPE tissue Window	FFPE tissue Intermediate	FFPE tissue Surgery	FFPE tissue Recurrence
GeparQuinto	TNBC & Luminal B	1012	Bevacizumab/Everolimus/Lapatinib	648	-	136	368	-
GeparSixto	TNBC	315	Carboplatin	305	-	66	86	-
GeparSepto	TNBC & Luminal B	650	CHT/Paclitaxel	647	5	132	329	-
GeparOcto	TNBC & Luminal B	563	Carboplatin	556	-	-	158	-
GeparNuevo	TNBC	174	Checkpoint inhibitor	170	97	118	64	-
GeparOla	TNBC/HRDpos	107	PARP Inhibitor	-	-	-	-	-
GeparX	TNBC & Luminal B	562	Denosumab	545	-	46	198	-
GAIN-2 (partly)	TNBC & Luminal B	313	Dose-dense CHT	307	-	-	156	-
<i>Post-neoadjuvant</i>								
Penelope	Luminal B	167	CDK4/6 Inhibitor	157	-	-	157	15

Neue prädiktive Biomarker



- Klinische Studienprotokolle
- Prospektive Probensammlung
- Validierung Biomarker

- **FFPE Gewebeproben**
 - Primärtumor (retrospektiv)
 - Residualtumor (bei Einschluss bzw. retrospektiv bei metastasierten Patienten)
 - Metastase (im Follow-up bzw. bei Einschluss von metastasierten Patienten)
- **Frischgewebeproben („fresh frozen“)**
 - vom Residualtumor (ausgewählte Zentren mit entsprechender Infrastruktur)
- **Vollblutprobe**
 - bei Einschluss
- **Plasmaproben für ctDNA Analyse**
 - bei Einschluss und im FU
- **FPI Q2/2023 geplant**

Bestrahlung vor OP?

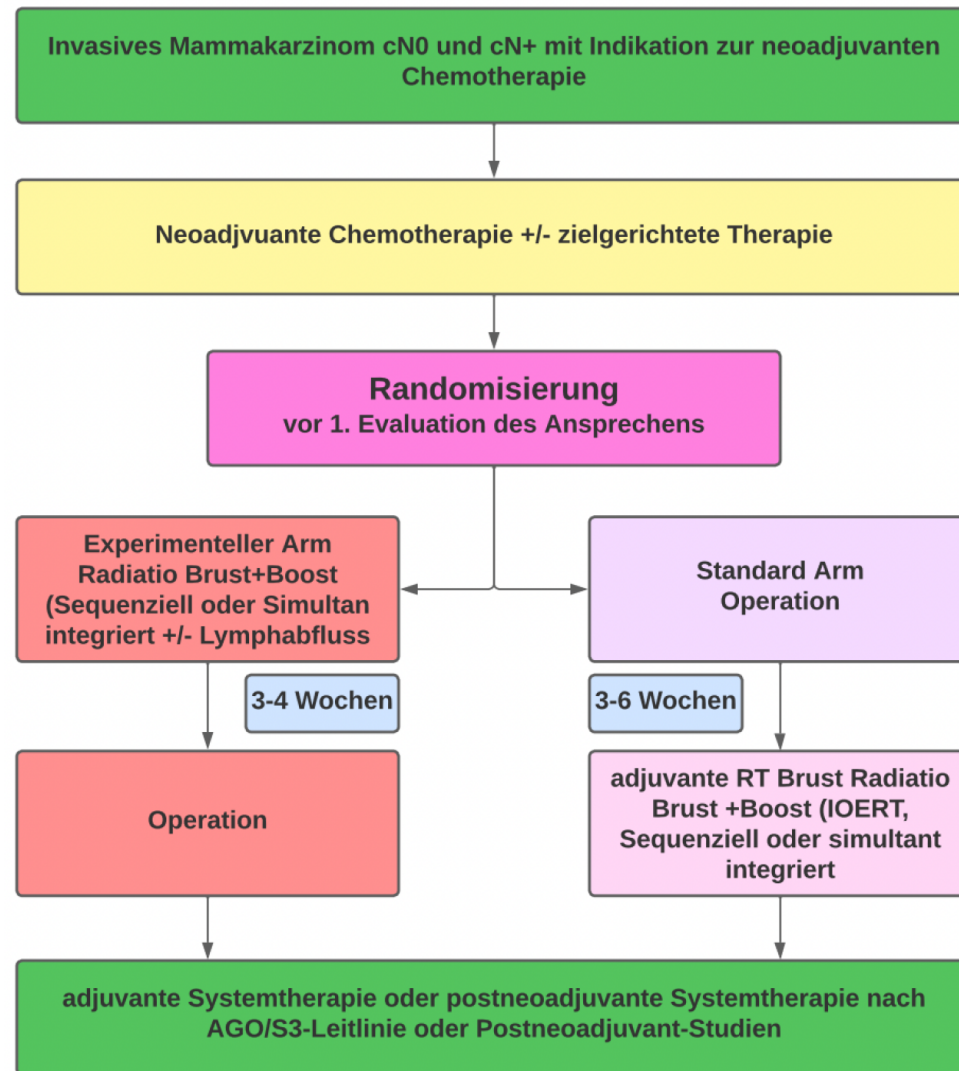
NeoRad

NeoRad

Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy (“NeoRad”) in high-risk breast cancer: a prospective, randomized, international multicenter Phase III trial



Ablaufschema NeoRad



Die Studie befindet sich im Start-Up

- **Sponsor:** Uniklinik Düsseldorf
- Non-AMG, non-MPG Studie, Einreichung nur bei Ethikkommissionen, BfS-Einreichung nicht notwendig
- Ethikvotum für Uniklinik Düsseldorf erwartet im September (eingereicht durch Sponsor)
- Selektion weiterer 39 Zentren in DE im September; Ethikeinreichung durch GBG
- Zeitplanung:
 - First Patient In Q 4/2023
 - 1826 Patienten
 - 4 Jahre Rekrutierung bis Q4/2027
 - Follow Up bis Q3/2036

- **HR+ Mammakarzinom**
 - Können wir die endokrine Therapie noch optimieren? **CAMBRIA-1, CAMBRIA-2, PREcoopERA, ELEMENT**
 - Können wir die Therapie bei lobulären Karzinomen verbessern? **LOBSTER**
- **HER2+ Mammakarzinom**
 - Können wir auch impfen? **FLAMINGO**
- **TNBC**
 - Können wir bei einer Immuntherapie die Chemotherapie deeskalieren? **GeparBOOG**
- **Operative Therapie**
 - Wann sollten wir nach einer NACT bestrahlen? **NeoRad**
- **Personalisierte Tumorthherapie**
 - **MOMENTUM**

HERZLICHEN
DANK!