



Zielgerichtete Therapien für die Adjuvanz bei HR+/HER2- frühem Brustkrebs

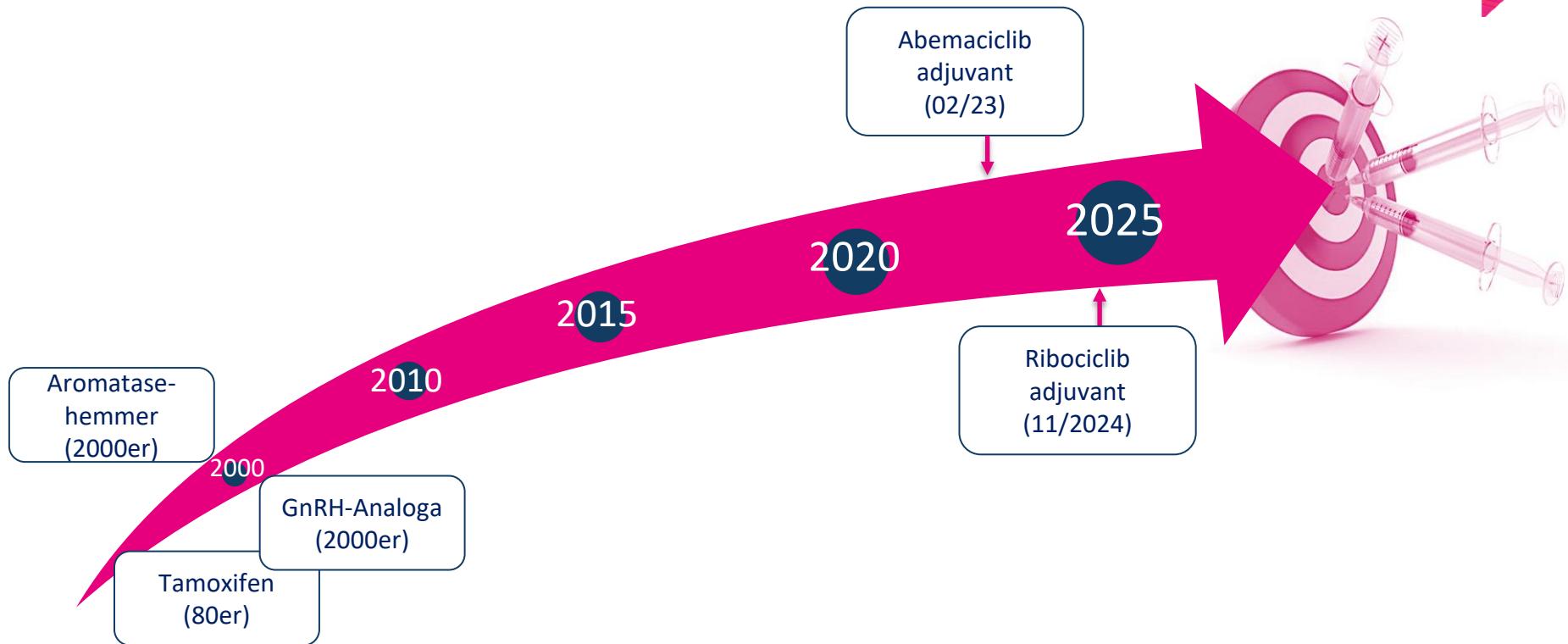
PD Dr. med. Laura Michel
Sektion Gynäkologische Onkologie
Universitätsklinikum Heidelberg



Conflicts of Interest

Honorare für Vortragstätigkeiten bzw. Reisekosten i.R. von
Kongressteilnahmen: Roche, Eisai, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, MSD,
Gilead, Daiichi Sankyo

Endokrin-basierte Therapie des frühen Mammakarzinoms: EMA Zulassungen



Endokrine Therapie

Generelle Therapieprinzipien:

- Standard Therapiedauer: 5 Jahre, ggf. erweiterte Therapie für insgesamt 7-10 Jahre nach individueller Nutzen-Risiko Analyse
- Wahl der Substanz anhand Menopausenstatus, Verträglichkeit und Rückfallrisiko
- AI upfront bei lobulärem Karzinom und/oder erhöhtem Rückfallrisiko

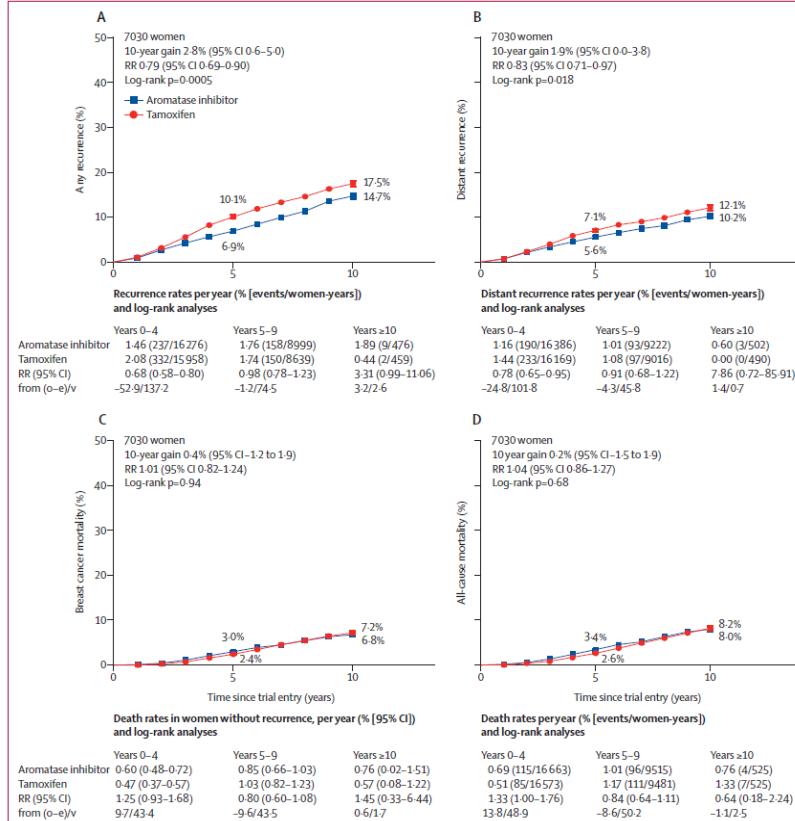
Nebenwirkung	Tamoxifen	Aromatasehemmer	GnRH-Analoga
Hitzewallungen	✓ Häufig	✓ Erhöht	✓ Häufig
Gelenk-/Muskelschmerzen	⚠ Gelegentlich	✓ Sehr häufig	✓ Häufig
Osteoporose	⚠ Seltен	✓ Erhöht	✓ Erhöht
Thromboserisiko	✓ Erhöht	✗	✗
Endometriumkarzinom	✓ Erhöht	✗	✗
Hypercholesterinämie	⚠ Möglich	✓ Erhöht	⚠ Möglich
Depressionen	⚠ Möglich	⚠ Möglich	✓ Häufig



Abbruchraten 30-40% innerhalb der ersten 5 Jahre

Rezidivrisiko unter ET (TAM/AI + OFS) für prämenopausale Frauen

Any recurrence



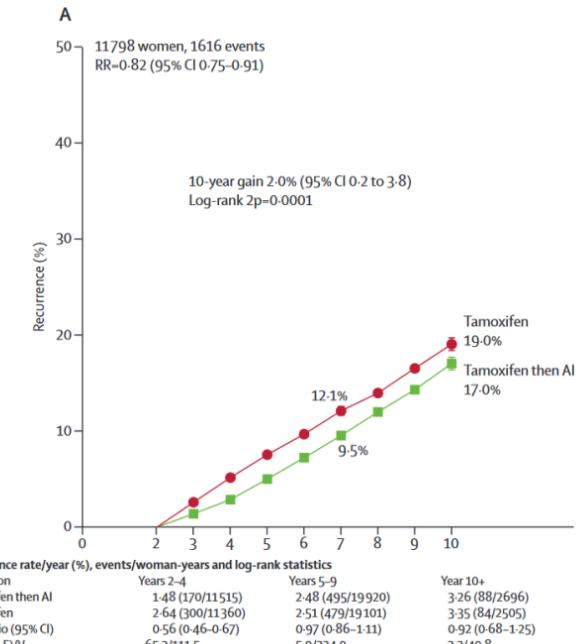
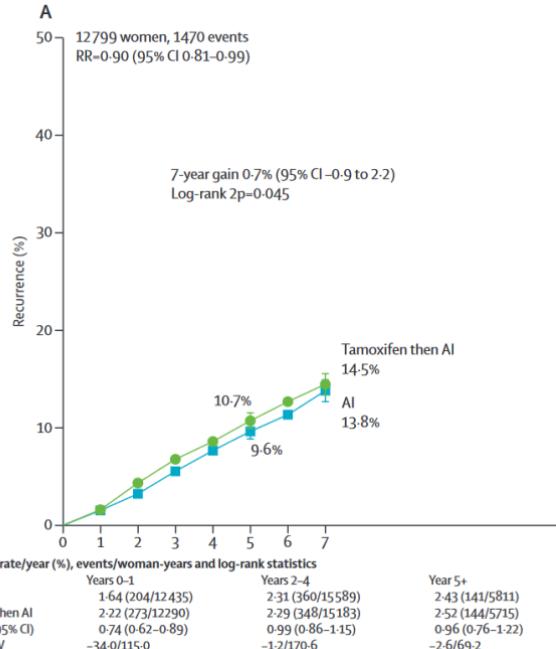
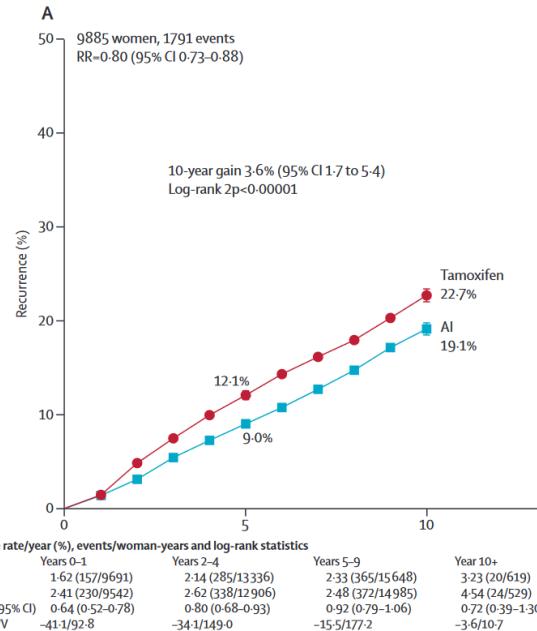
Breast cancer mortality

Distant recurrence

All-cause mortality

Rezidivrisiko unter ET für postmenopausale Frauen

Recurrence: AI vs. Tamoxifen vs. sequenzielle Therapie (5 Jahre)



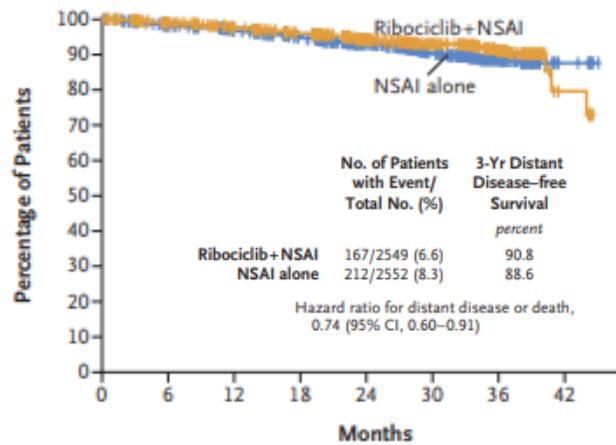
EBCTCG. Lancet 2015

Adjuvante CDK4/6i Therapien

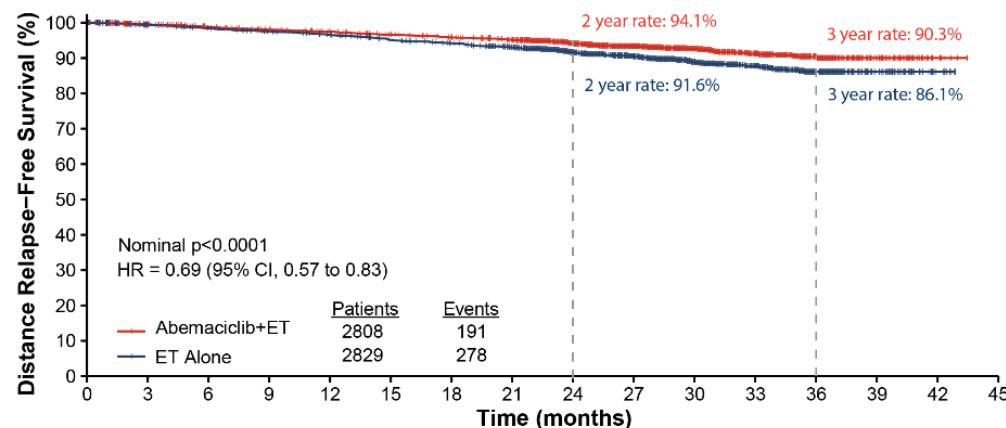
- Signifikanter Vorteil bei 3-Jahre DDFS Raten mit CDK4/6i + ET im Vergleich zu ET allein^{1,2}

Ribociclib (NATALEE Studie)

A Distant Disease-free Survival



Abemaciclib (MonarchE Studie)

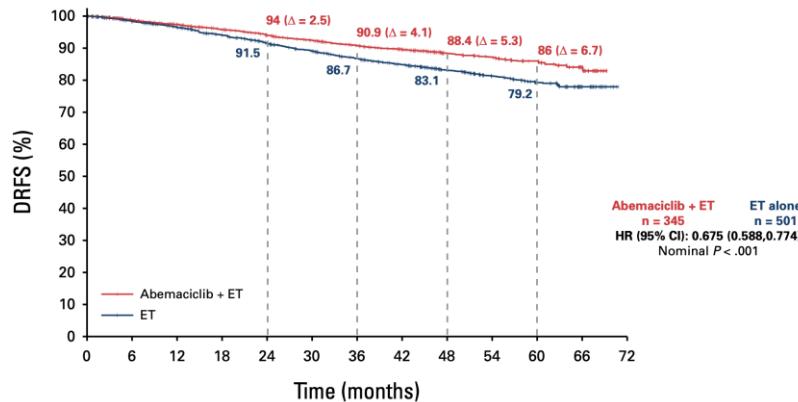


1. Slamon et al. NEJM 2024; 2. Harbeck et al. Ann Oncol 2021

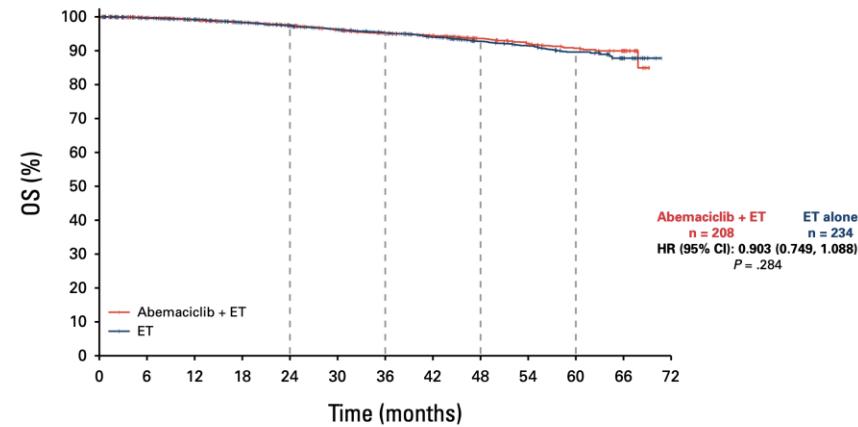
Adjuvante CDK4/6i Therapien

- DRFS Benefit für Abemaciclib auch mit längerem Follow-Up bestätigt (Carry-Over Effect)¹
- Abemaciclib + SERD könnte daher die optimale Kombination sein.

B



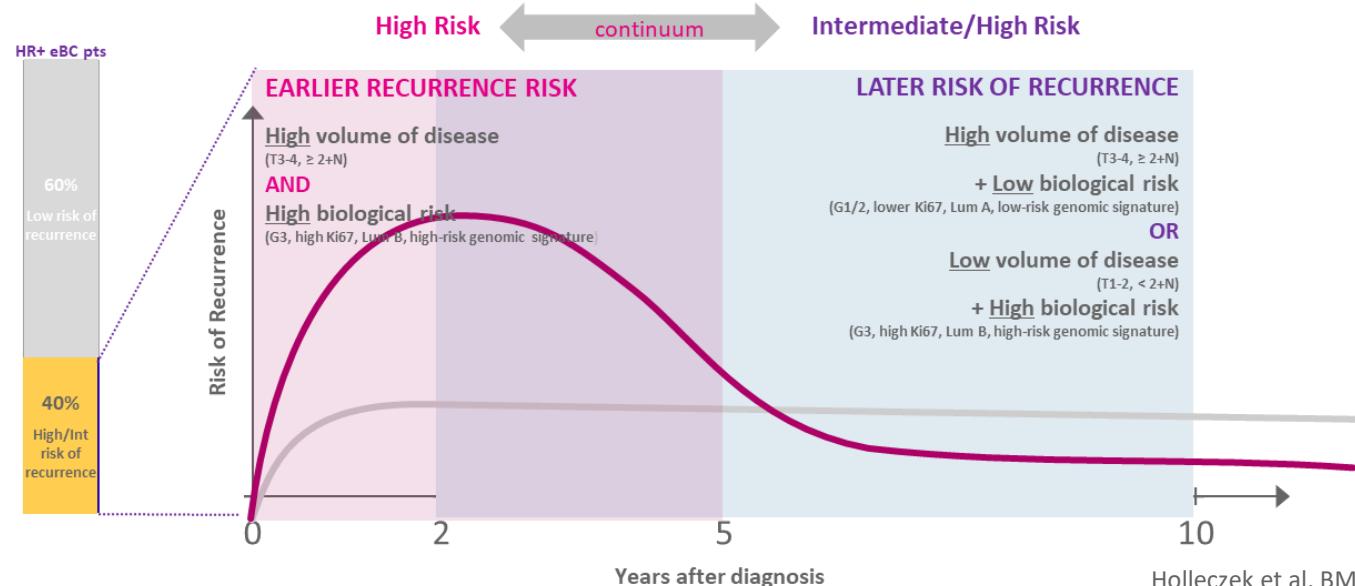
C



1. Rastogi et al. J Clin Oncol 2024

Rationale CAMBRIA-Studien

- Eine signifikante Anzahl von Patienten mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs hat trotz endokriner Therapie ein hohes, klinisch relevantes Rezidivrisiko¹
 - Im Gegensatz zu anderen Subtypen besteht ein längeres Rezidiv-Risiko
 - Spätrezidive nach 5 Jahren machen die Hälfte der Rezidive aus



Rationale CAMBRIA-Studien

- Eine stärkere endokrine Aktivität von SERDs über AIs kann auch bei Kombinationstherapie mit CDK4/6i Therapie beobachtet werden¹
- Nebenwirkungen und relevanten Therapieabbruchraten bei adjuvanter CDK4/6 Gabe ^{2,3}:

	Abbruch wegen AE	Abbruch nicht aufgrund von Rückfall, Tod oder LFU	Mediane Zeit bis zum CDK4/6i Abbruch
NATALEE (Ribociclib) ²	18,7%	29,2%	4 Monate
MonarchE (Abemaciclib) ³	6,5%	12,5%	Keine Angaben

- Vermehrte Einsatz von adjuvanten CDK4/6i + AI Therapie kann die Entstehung von *ESR1* Mutationen begünstigen⁴



Neue endokrine Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie verbessertem Adhärenzprofil werden benötigt!

1. Hurvitz S et al. Lancet Oncol 2023; 2. Slamon et al. NEJM 2024;
3. Harbeck et al. Ann Oncol 2021; 4. Chaudhary et al. NPJ Breast Cancer 2024

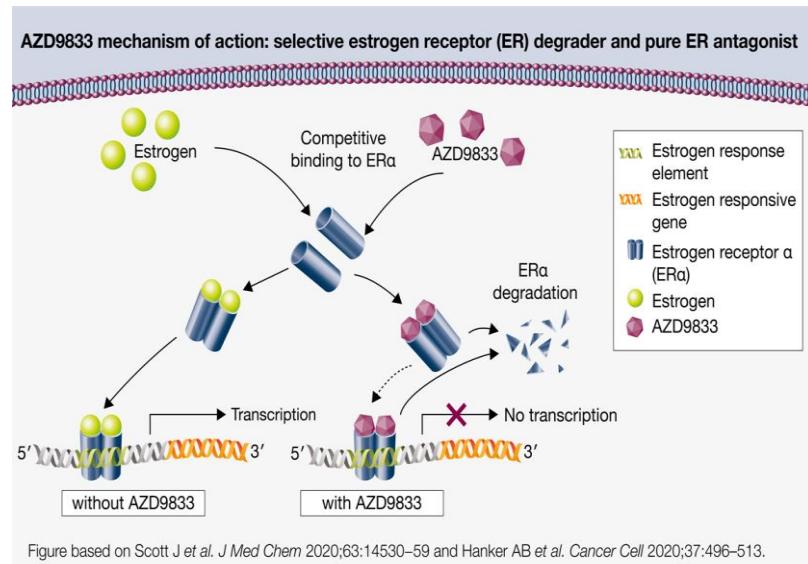
Rationale CAMBRIA-Studien

■ Camizestrant

- Oraler selektiver Estrogenrezeptor Degrader (SERD) und reiner ER-Antagonist
- In SERENA-1 und -2 Studien: vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität und günstiges Sicherheitsprofil bei Therapie von PatientInnen mit fortgeschrittenem BC ^{1,2,3}

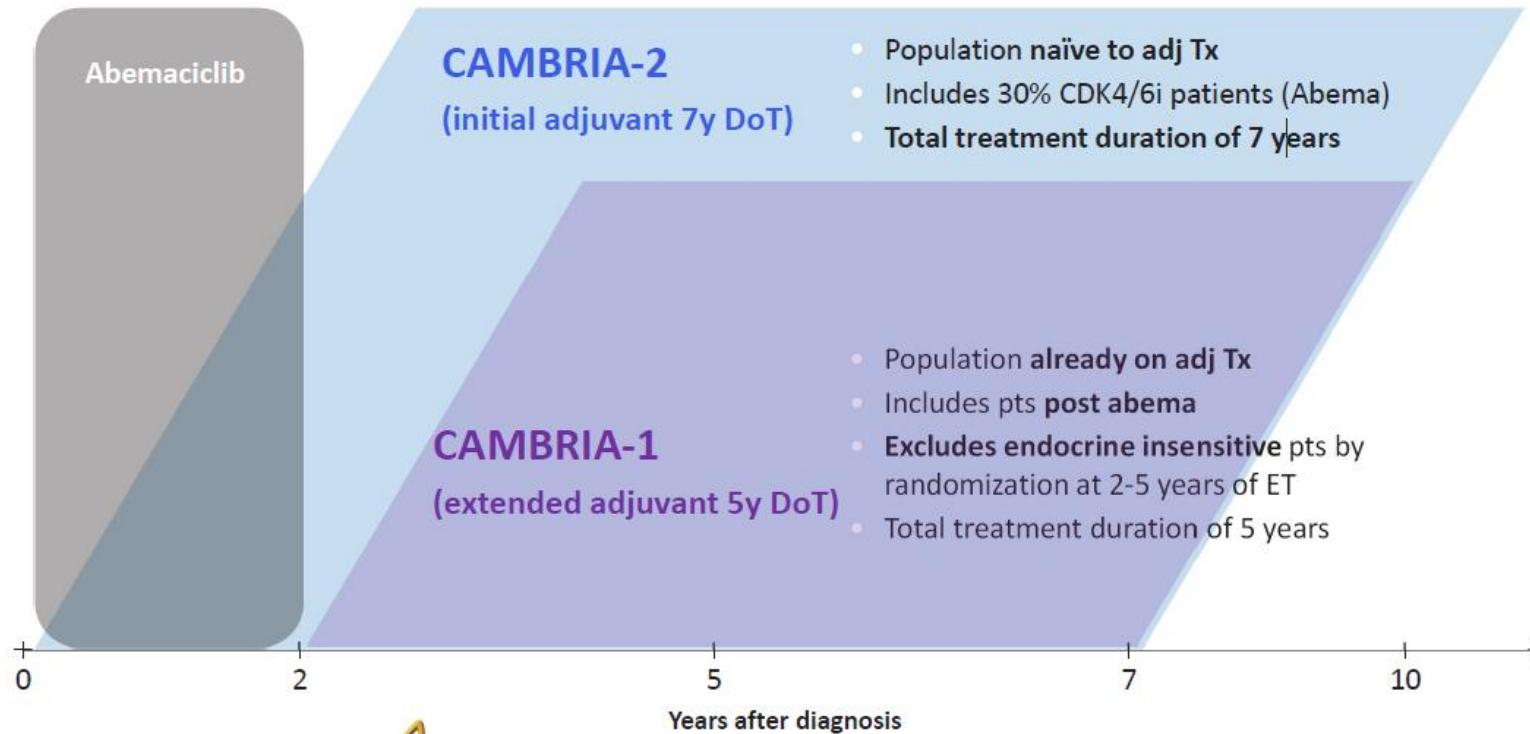
■ Camizestrant adressiert zwei bekannte Resistenzmechanismen:

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



1. Baird et al. *Cancer Res.* 2021;
2. Hamilton et al. *J Clin Oncol* 2020;
3. Oliveira M et al. *SABCS 2022 Annual Meeting*. Abstract GS3-02

CAMBRIA-1 vs. CAMBRIA-2



Studiendesign CAMBRIA-1

Aktuelle
Standard ET x 2-5 Jahre
(AI oder TAM +/- LHRH
Agonist)

+/- CDK4/6-Inhibitor

Haupteinschlusskriterien

- ER+(>10%)/HER2- Brustkrebs im Frühstadium
- Mittleres oder hohes Risiko für ein Rezidiv (im Protokoll spezifiziert)
- Abgeschlossene vollständige Operation
- Mind. 2 Jahre, aber max. 5 Jahre (+ 3 Monate) adjuvante endokrine Therapie
- Kein Krankheitsrückfall
- 5 weitere Jahre adjuvante ET geplant
- ECOG PS 0-1

R
1:1

ARM A:
Fortführung der Standard ET
(AI oder TAM +/- LHRH Agonist*)

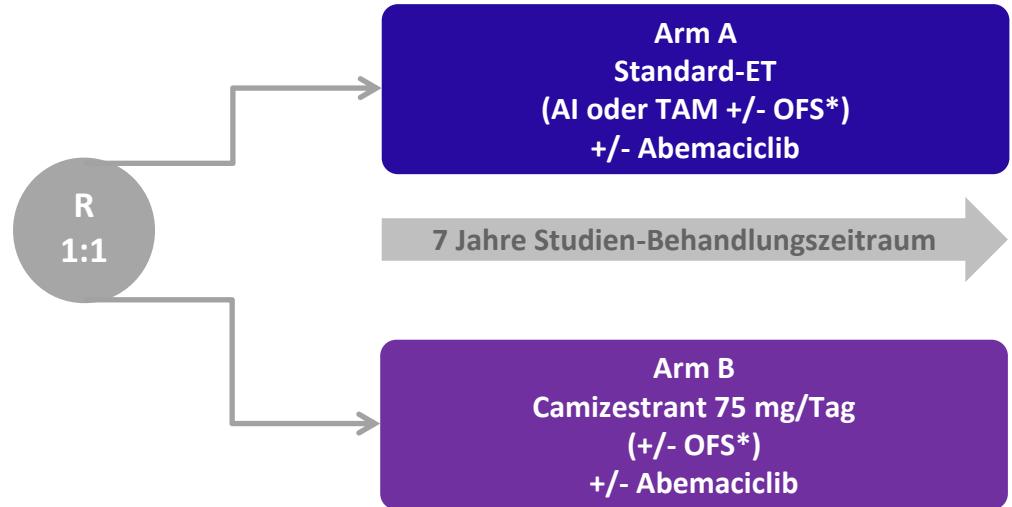
5 Jahre Studien Behandlungszeitraum

ARM B:
Camizestrant 75 mg / Tag
(+/- LHRH Agonist*)

* Prä- und perimenopausale Frauen und Männer erhalten ein LHRH (bei Frauen obligatorisch in beiden Armen, bei Männern nur mit AI)

Studiendesign CAMBRIA-2

- **Haupteinschlusskriterien**
- ER+ (>10%), HER2- Mammakarzinom im Frühstadium
- Mittleres oder hohes Rezidivrisiko (im Protokoll spezifiziert)
- Abgeschlossene vollständige lokoregionale Therapie (Operation +/- Radiotherapie) mit oder ohne (neo-) adjuvanter Chemotherapie
- Kein Hinweis auf eine invasive Erkrankung
- ECOG PS 0-1



*Prä- und perimenopausale Frauen und Männer erhalten ein LHRH (bei Frauen obligatorisch in beiden Armen, bei Männern nur mit AI)

Primäres Studienziel CAMBRIA-1/CAMBRIA-2

■ Invasives brustkrebsfreies Überleben (IBCFS)

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

Sekundäre Studienziele CAMBRIA-1/CAMBRIA-2 (Auswahl)

- 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
ER+ (>10%), HER2- Mammakarzinom im Frühstadium	
Prä-, peri-, und postmenopausale Frauen und Männer	
Abgeschlossene vollständige lokoregionale Therapie (Operation +/- Radiotherapie) mit oder ohne (neo-)adjuvanter Chemotherapie	
Mittleres bis hohes Rezidivrisiko gemäß Protokolldefinition	
	ECOG PS 0-1
Mind. 2 Jahre, aber max. 5 Jahre (+ 3 Monate) adjuvante endokrine Therapie, kein Krankheitsrückfall, 5 weitere Jahre adjuvante ET 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	
Jede gleichzeitige Krebsbehandlung, die nicht im Prüfplan aufgeführt ist Bisphosphonate und Denosumab sind erlaubt	
Schwangerschaft und Stillen	

Rekrutierung (Stand 24.02.2025)

CAMBRIA-1

	Planned	Actual	%
Sites activated	30	29	97%
Sites with randomizations	30	28	93%
Patients randomized	215	110	51%
Screen Failures		25	
In Screening		16	

CAMBRIA-2

	Planned	Actual	%
Sites activated	30	28	93%
Sites with randomizations	30	15	50%
Patients randomized	240	42	18%
Screen Failures		8	
In Screening		6	

Top-Rekrutierer – CAMBRIA-1

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
225 – MVZ Eggenfelden	Dr. med. Jürgen Terhaag	9
611 – Gemeinschaftspraxis Hämatologie Onkologie Dresden	PD Dr. med. Thomas Illmer	7
003 – Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg	PD Dr. med Laura Michel	7
239 – Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	Dr. med. Theresa Link	7
669 – VK&K Studien GbR Landshut	PD Dr. med. Lorenz Rieger	6
015 – Rotkreuzklinikum München	Dr. med. Claus Hanusch	6
518 – Klinikum Esslingen	PD Dr. med. Alexander Hein	6
219 – GPR Klinikum Rüsselsheim	Dr. med. Adriana Haus	6
876 – Helios Klinikum Wuppertal	Prof. Dr. med. Vesna Bjelic-Radisic	6

Top-Rekrutierer – CAMBRIA-2

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
1680- Gyn Onco Düsseldorf	Dr. med. Athina Kostara	8
003 – Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg	PD Dr. med. Laura Michel	6
876 – Helios Klinikum Wuppertal	Prof. Dr. med. Vesna Bjelic-Radisic	5
229 – Klinikum Worms	Dr. med. Sebastian Züfle	5
411- Marienhospital Witten	Dr. med. John Hackmann	3
846 - Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem	Prof. Dr. med. Christian Schem	3

Kontakt

Nationaler Koordinator:

Prof. Dr. 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

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

