

PI3K-Inhibition zur Überwindung
der Resistenz beim
HER2-positiven Mammakarzinom

GBG 105 GeparPiPPa

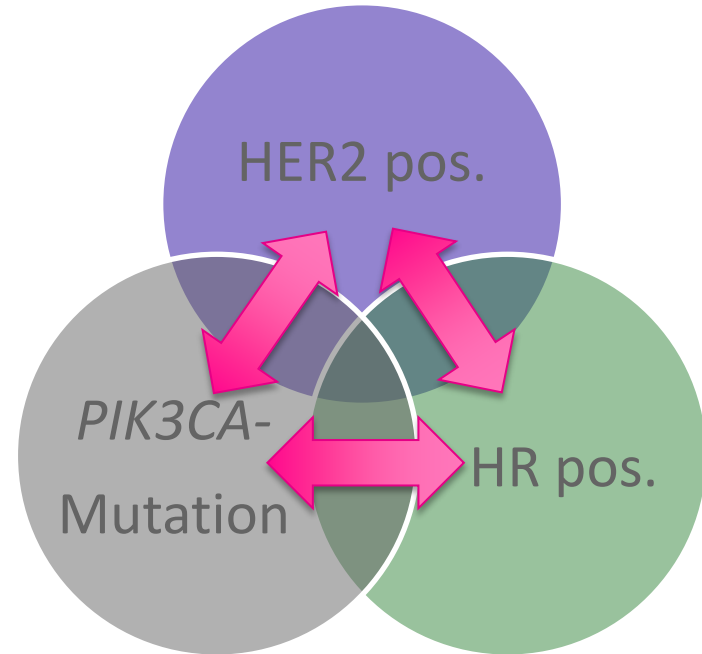
- I have received honoraria and / or consultancy fee and / or travel support from:

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seagen and Somatex.

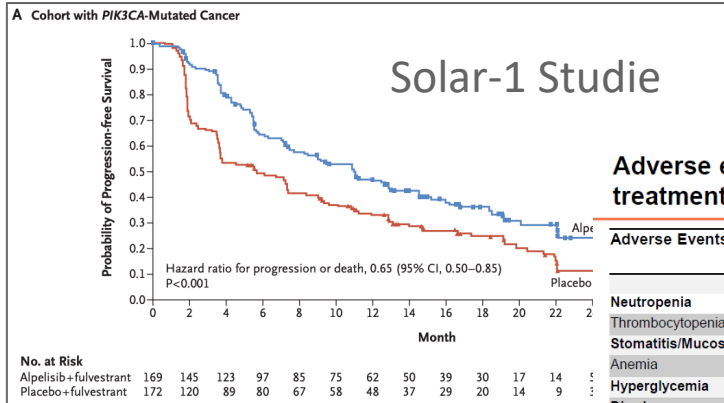
- Eine duale HER2-Blockade ohne Chemotherapie (CHT) zeigte eine klinische Ansprechrate von 67% nach 6 Wochen ¹
- Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade führte zu einer pCR-Rate von 6% bei HR+ vs. 29% bei HR- Mammakarzinom ²
Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade und Letrozol führt zu einer pCR-Rate (ypT0/Tis ypN0) von 21% und könnte auf 38% gesteigert werden, wenn sie auf 24 Wochen verlängert wird ^{2,3,4}
- *PIK3CA*-Mutationen finden sich bei etwa 20-30% der HER2+ Patientinnen ⁵
- *PIK3CA*-Mutationen zeigen ein geringeres Ansprechen auf CHT + Anti-HER2-Therapie, insbesondere bei HR+ Mammakarzinom (pCR <10%) ^{5,6,7}

Zusammenhang ER – PI3K – HER2

- Crosstalk zwischen ER- und PI3K-Signalweg sowie ER- und HER2-Signalweg und HER2- und PI3K-Signalweg
→ Inhibition des PI3K-Signalweges führt zur Aktivierung von HER2¹
- Escape-Mechanismen könnten durch die Blockierung des ER-, HER2- und PI3K-Signalwegs weniger häufig sein



Was wissen wir schon zur PIK3CA-Inhibition?



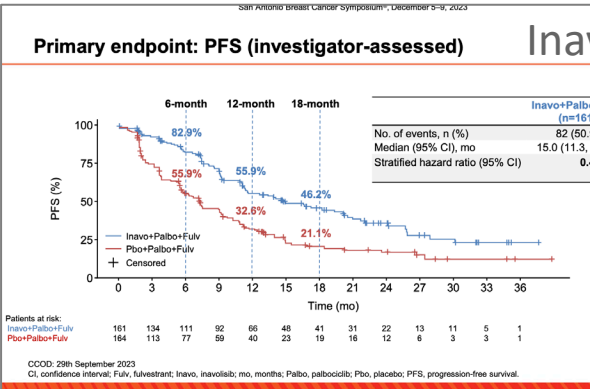
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 5-9, 2023

Adverse events with any grade AEs ≥ 20% incidence in either treatment group

Adverse Events	Inavo+Palbo+Fulv (N=162)		Pbo+Palbo+Fulv (N=162)	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
Neutropenia	144 (88.9%)	130 (80.2%)	147 (90.7%)	127 (78.4%)
Thrombocytopenia	78 (48.1%)	23 (14.2%)	73 (45.1%)	7 (4.3%)
Stomatitis/Mucosal inflammation	83 (51.2%)	9 (5.6%)	43 (26.5%)	0
Anemia	60 (37.0%)	10 (6.2%)	59 (36.4%)	3 (1.9%)
Hyperglycemia	95 (58.6%)	9 (5.6%)	14 (8.6%)	0
Diarrhea	78 (48.1%)	6 (3.7%)	26 (16.0%)	0
Nausea	45 (27.8%)	1 (0.6%)	27 (16.7%)	0
Rash	41 (25.3%)	0	28 (17.3%)	0
Decreased Appetite	38 (23.5%)	<2%	14 (8.6%)	<2%
Fatigue	38 (23.5%)	<2%	21 (13.0%)	<2%
COVID-19	37 (22.8%)	<2%	17 (10.5%)	<2%
Headache	34 (21.0%)	<2%	22 (13.6%)	<2%
Leukopenia	28 (17.3%)	11 (6.8%)	40 (24.7%)	17 (10.5%)
Ocular Toxicities	36 (22.2%)	0	21 (13.0%)	0

Key AEs are shown in bold. AEs were assessed per CTCAE V5. Neutropenia, thrombocytopenia, stomatitis/mucosal inflammation, anemia, hyperglycemia, diarrhea, nausea and rash were assessed as medical concepts using grouped terms
AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Fulv, fulvestrant; Inavo, inavolisib; Palbo, palbocicli; Pbo, placebo.

This presentation is the intellectual property of the authors. Contact Jhaverik@mskcc.org for permission to reprint and/or distribute



This presentation is the intellectual property of the authors. Contact Jhaverik@mskcc.org for permission to reprint and/or distribute

Inavolisib: ein oraler, reiner PI3K-alpha-Inhibitor

Alpelisib (SOLAR1-Studie)

- Hyperglycemia

All Grades: 64%

Grade 3-4: 33%

- Rash

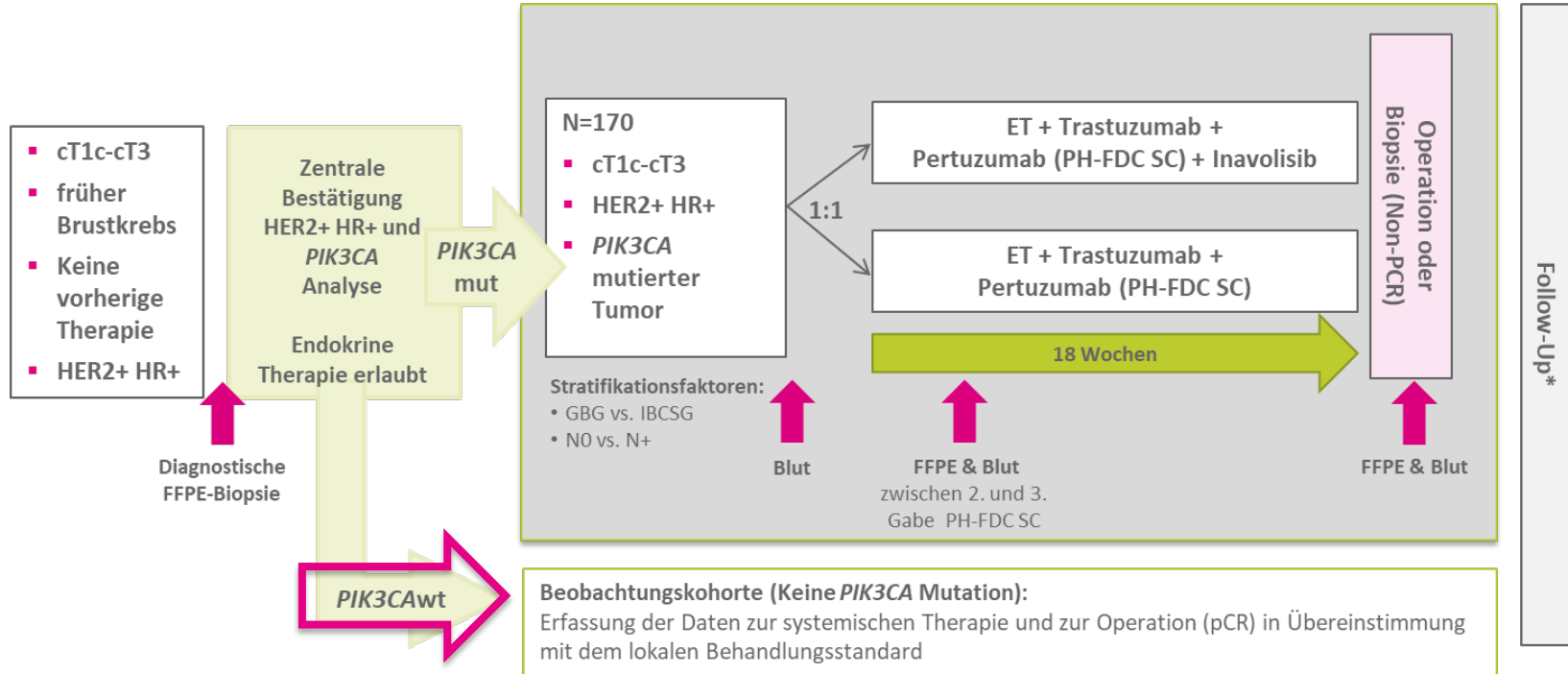
All Grades: 54%

Grade 3-4: 20%

Vorzeitiger Therapieabbruch

6.8% vs. 0,6%

Studiendesign (Amendment #1)



* Außerhalb des Protokolls innerhalb eines GBG-Registers

- Pathologische Komplettremission in der Brust und Lymphknoten (ypT0/Tis ypN0)

Ziel: Es soll bestimmt werden, ob die Hinzugabe von Inavolisib zu einer endokrinen und dualen Anti-HER2-Therapie die histologisch ermittelte pCR in der Brust und in den Lymphknoten bei HR+/HER2+, *PIK3CA*-mutierten Mammakarzinom im Frühstadium verbessert

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- **Bestimmung der pCR Raten mit anderen Definitionen und für stratifizierte Subgruppen**
- **Bestimmung der klinischen Ansprechraten auf Basis**
- **Bestimmung der Anzahl der Patienten, die bei non-pCR eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie erhalten**
- **Bestimmung der Brusterhaltungsrate**
- **Beurteilung der Sicherheit, Tolerabilität, Verträglichkeit und Compliance**
 - Safety Interims Analysen: Beurteilung der frühen Sicherheit und Tolerabilität nach den ersten 20 und 40 Patienten, die die Therapie begonnen haben und zwei Zyklen der Therapie abgeschlossen haben
- **Bestimmung von IDFS und OS (Daten aus Register)**

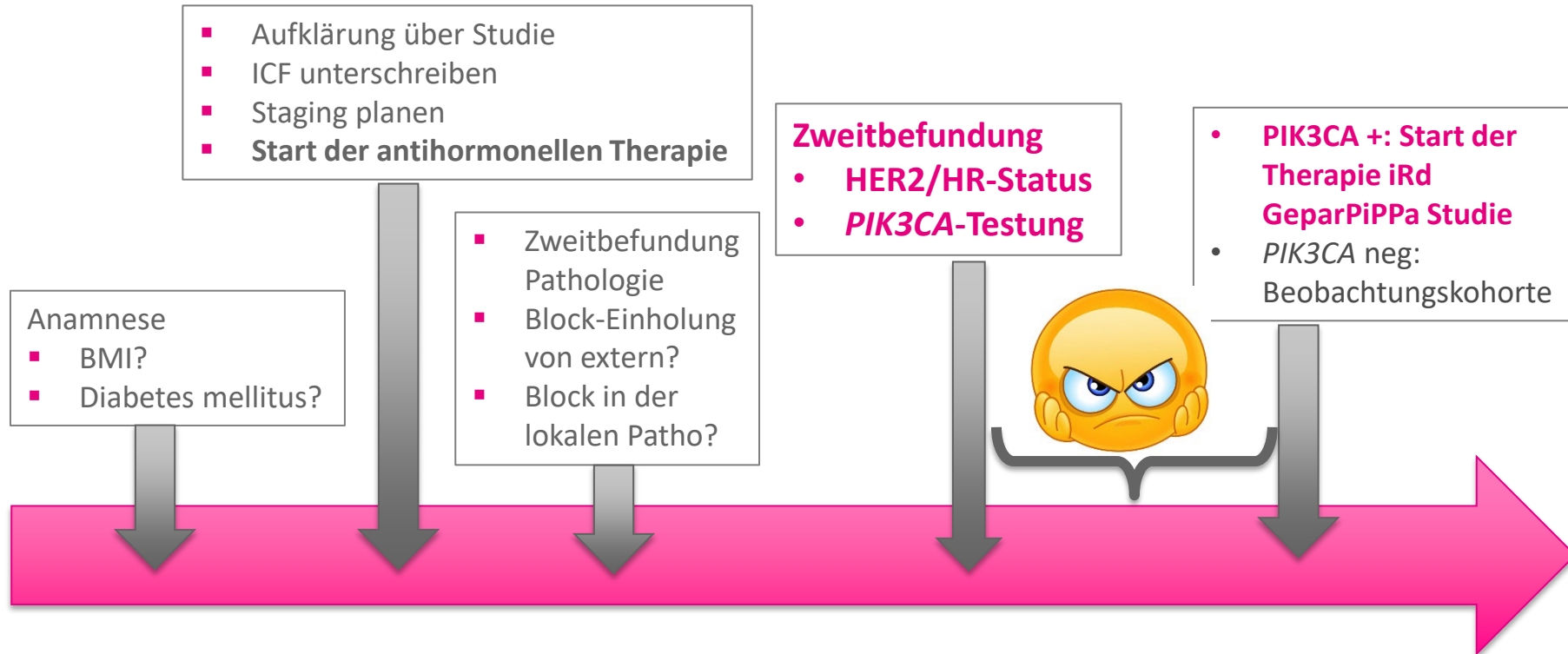
Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- HR+/HER2+ Mammakarzinom* mit zentraler Bestätigung der Rezeptoren und des *PIK3CA*-Status
- cT1c – cT3, cN0 oder cN+

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Keine bisherige Krebstherapie. Der Beginn einer antihormonellen Therapie maximal 21 Tage vor der Randomisierung sowie Maßnahmen zur Fertilitätserhaltung sind erlaubt
- Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II
- BMI >30

HR+ und HER2+? Einschluß GeparPiPPa prüfen!



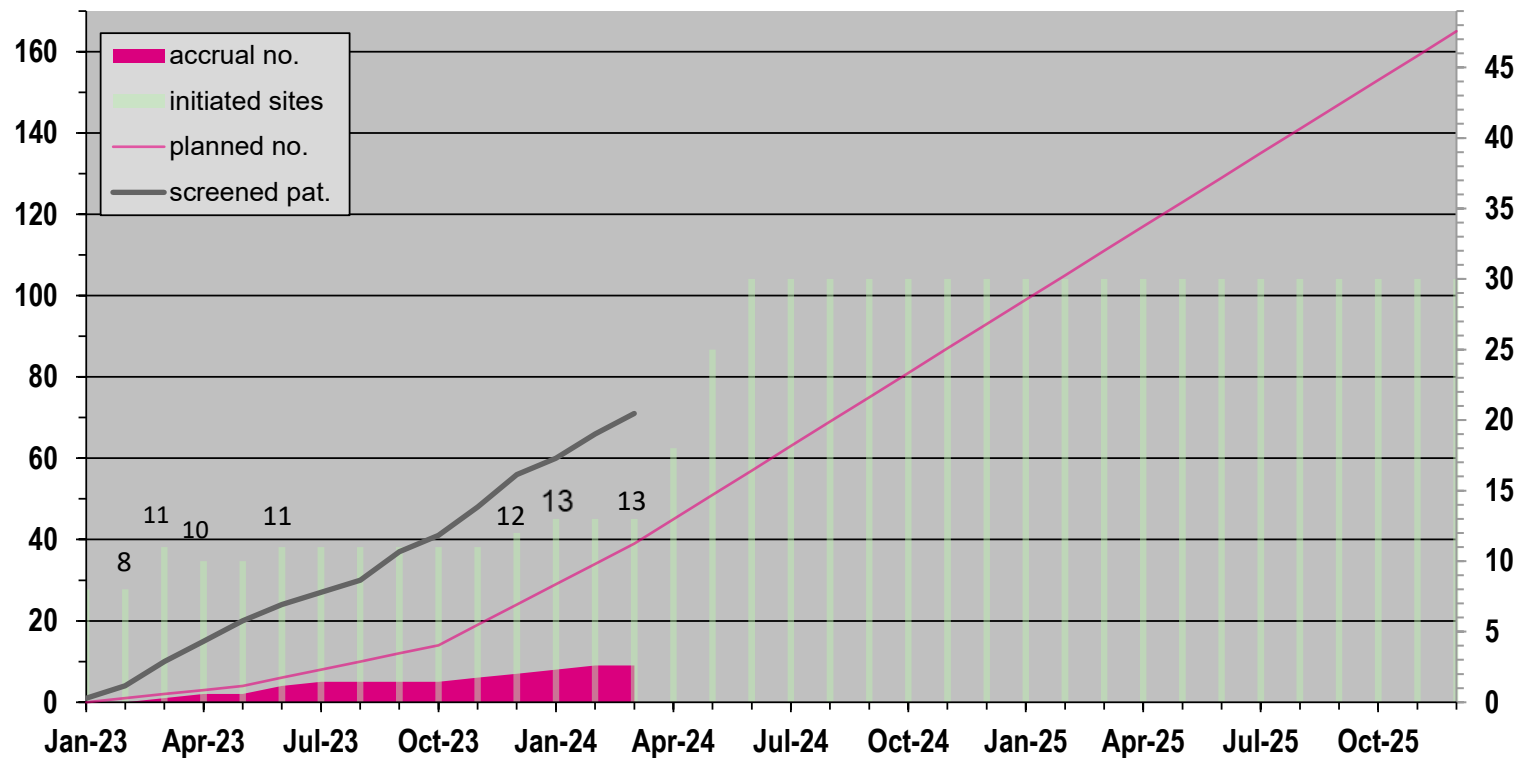


< 5



- Für gescreente Patienten ohne *PIK3CA*-Mutation, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, wird eine Datenerhebung zur Behandlung gemäß dem lokalen Behandlungsstandard durchgeführt.
- Diese Datenerhebung ist optional und umfasst u.a.:
 - Systemische Behandlung
 - Details zur Operation
 - Histologisches Ansprechen (pCR) nach neoadjuvanter Brustkrebsbehandlung
- Keine Erhebung/Berichterstattung zur Sicherheit
- Das Follow-Up (Gesundheitszustand und die weitere Behandlung der Patienten) wird analog zur klinischen Studienpopulation erhoben.

Rekrutierung (Stand 15.02.2024) n = 9



Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum N (Screening/Rando)
Evang. Kliniken Essen-Mitte (KEM)	PD Dr. Mattea Reinisch	24/3
Universitätsklinikum Dresden	Dr. Theresa Link	
Universitätsklinikum Wuppertal	Prof. Vesna Bjelic-Radicic	
Praxis Augsburg	Dr. Bernhard Jürgens	8/1
NCT HD	Prof. Dr. Ingrid Iscovich	4/0
GynOnco Düsseldorf	Prof. Dr. Marina Kostara	3/0
InVO Koblenz	Prof. Rudolf Weide	2/2
Wald-Klinik	Dr. Dirk-Michael Zahm	2/0
Praxis Weide	Myriam Vincent	2/0
Praxis Berlin	PD Gülten Oskay-Özelik	1/0

Los, packen wir es an und testen, testen, testen!

Leiterin der Klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Mattea Reinisch
KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte
E-Mail: M.Reinisch@kem-med.com

Projektmanagement:

Konstantin Reißmüller
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: geparpippa@gbg.de



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

