



Moderne kombinierte endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlung von HR pos/HER2 pos Brustkrebs - GeparPiPPa

PD Dr. med. Mattea Reinisch

Universitätsmedizin Mannheim,
Frauenklinik mit Brustzentrum

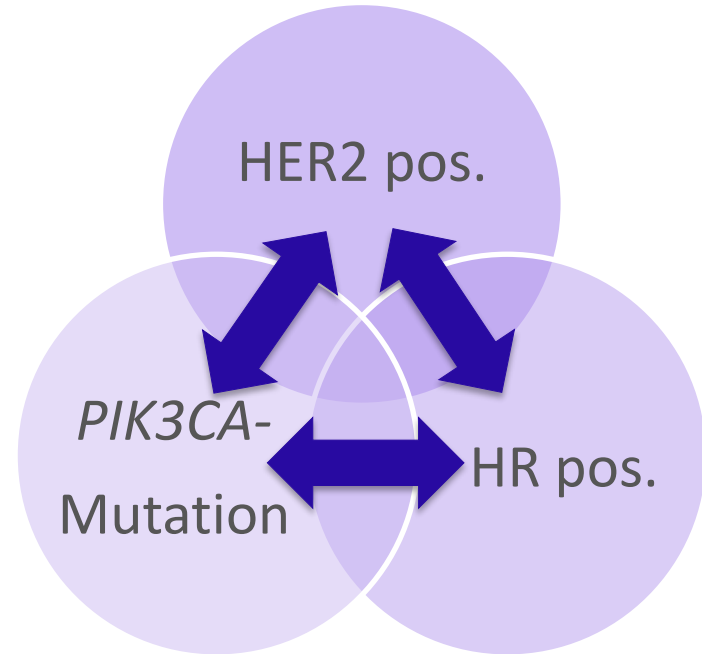


- I (or my institution) have received honoraria and / or consultancy fee:
AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, OnkowissenTV, Seagen, Somatex and Streamed Up.
- I have received or travel support from:
AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche

- 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 ^{5,6,7}

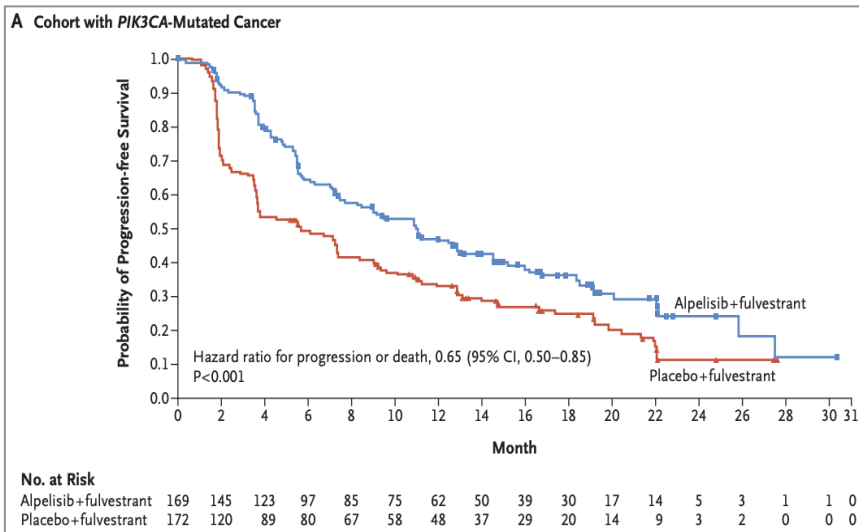
1. Gianni et al. Lancet Oncol 2012; 2. Rimawi et al. J Clin Oncol 2013; 3. Rimawi et al. SABCs 2014; 4. Cortes et al, ASCO 2023;
5. Loibl et al. J Clin Oncol 2014; 6. Loibl et al. Ann Oncol 2016; 7. Loibl et al. Clin Cancer Res. 2019.

- 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

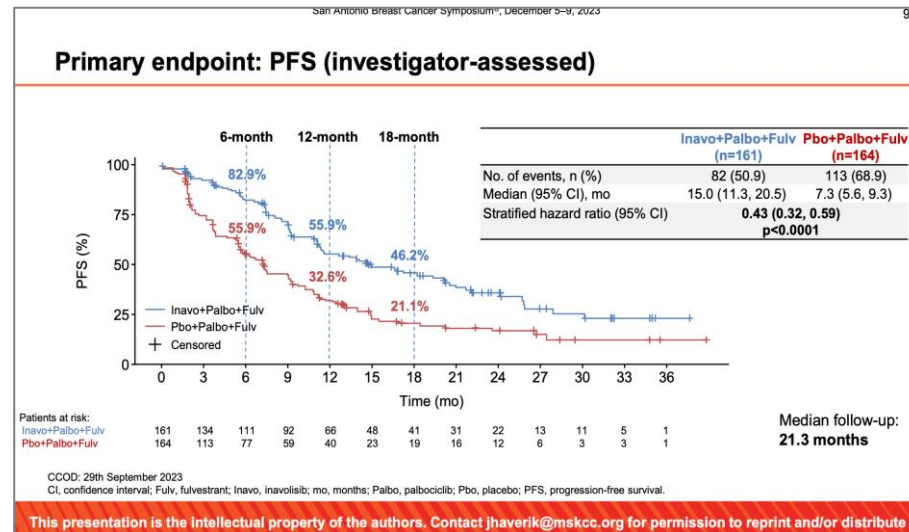


Was wissen wir schon zur *PIK3CA*-Inhibition?

Solar-1 Studie



Inavo120 Studie



Was wissen wir schon zur *PIK3CA*-Inhibition?

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

Adverse events with any grade AEs $\geq 20\%$ 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, palbociclib; Pbo, placebo.

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

**Alpelisib
(SOLAR1-Studie)**

- Hyperglycemia

All Grades: 64%

Grade 3-4: 33%

- Rash

All Grades: 54%

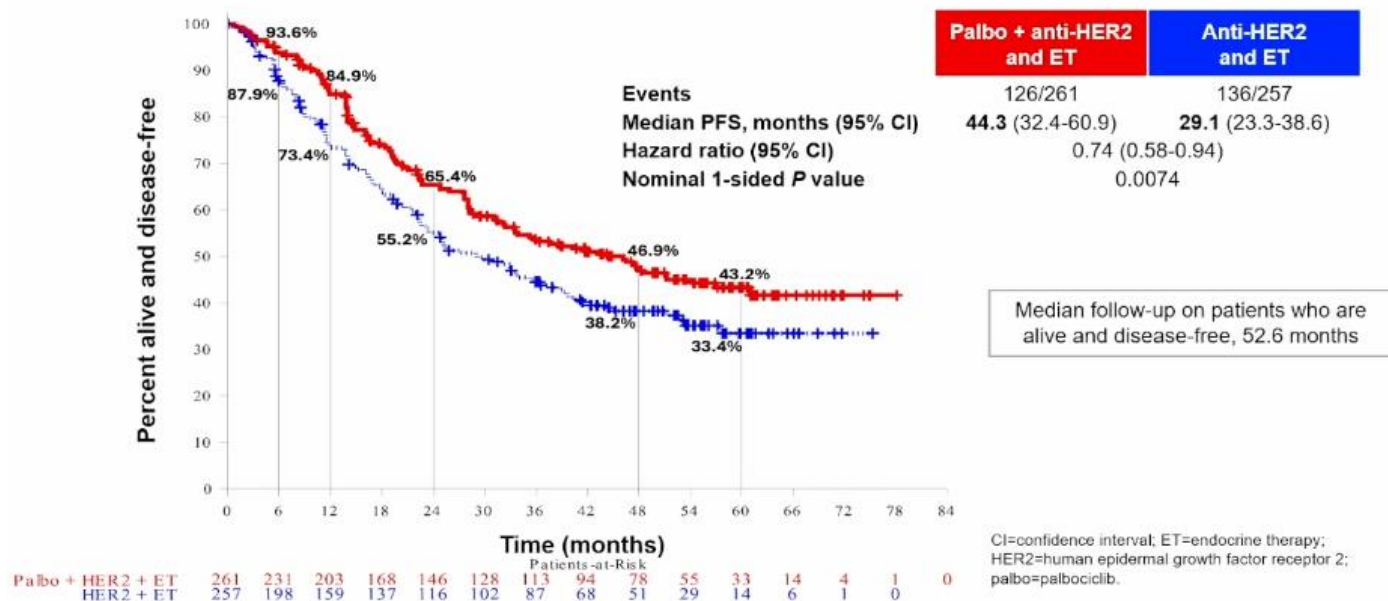
Grade 3-4: 20%

**Vorzeitiger
Therapieabbruch
6.8% vs. 0,6%**

Jhaveri K. et al. SABCS 2023,
André F et al. New Engl J Med 2019;

Ergebnisse der PATINA Studie

Mehrere zielgerichtete Therapien kombinieren ist vorteilhaft beim triple-positiven MBC



Metzger et al. SABCS 2024

GeparPiPPa - Studiendesign (Amendment #2)

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Follow-Up*

- cT1b-cT3
- früher Brustkrebs
- Keine vorherige Therapie
- HER2+ HR+

Diagnostische
FFPE-Biopsie

Zentrale
Bestätigung
HER2+ HR+ und
PIK3CA
Analyse

Endokrine
Therapie erlaubt

PIK3CA
mut

Screening Failure

- N=170
- cT1b-cT3
 - HER2+ HR+
 - *PIK3CA* mutierter Tumor

Stratifikationsfaktoren:

- GBG vs. nicht GBG
- NO vs. N+

Blut

ET + Trastuzumab +
Pertuzumab (PH-FDC SC) + Inavolisib

1:1

ET + Trastuzumab +
Pertuzumab (PH-FDC SC)

18 Wochen

FFPE & Blut
zwischen 2. und 3.
Gabe PH-FDC SC

Operation oder
Biopsie (Non-pCR)

FFPE & Blut

Beobachtungskohorte:

Erfassung der Daten zur systemischen Therapie und zur Operation (pCR) in Übereinstimmung mit dem lokalen Behandlungsstandard

- **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

- 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 (Follow-up Daten über das Patienten-Selbstauskunft-Register)

Einschlusskriterien (Auswahl)

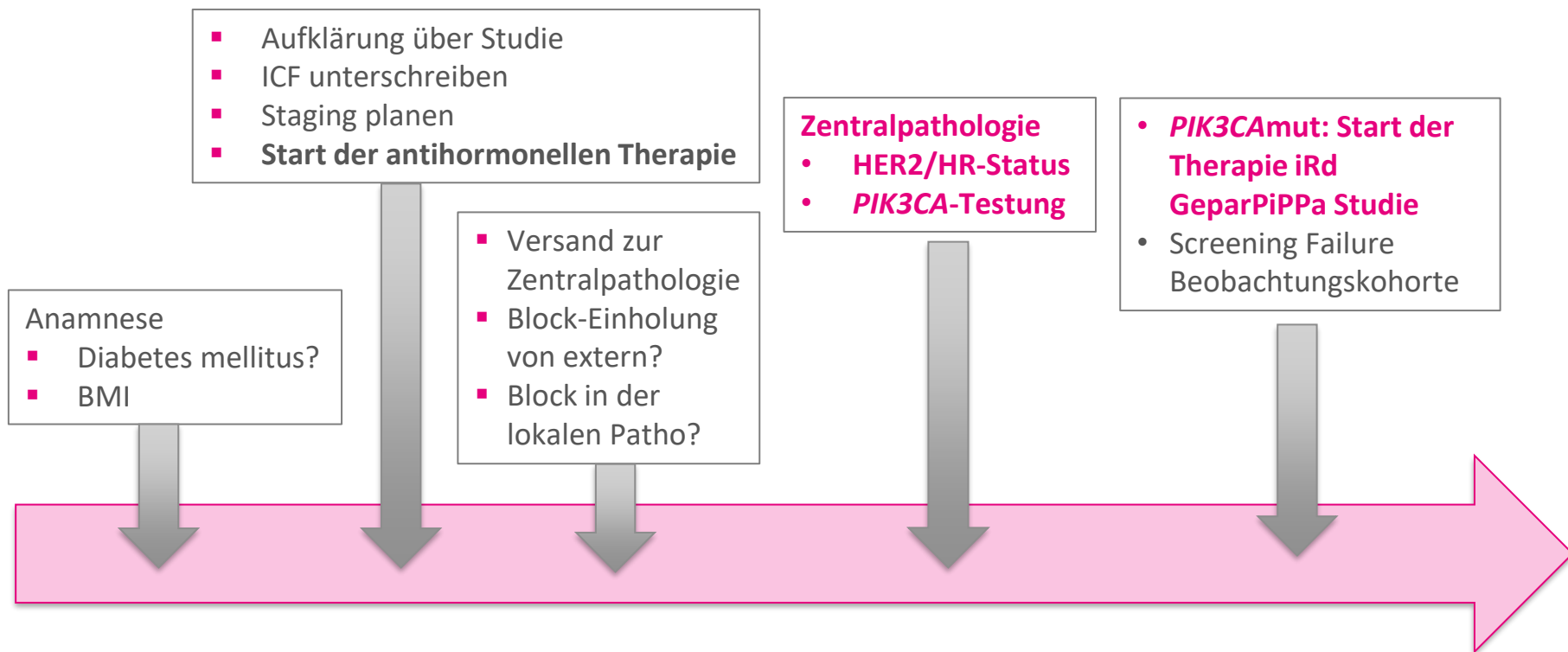
- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- HR+/HER2+ Mammakarzinom* mit zentraler Bestätigung der Rezeptoren und des *PIK3CA*-Status
- cT1b – cT3, unabhängig vom Nodalstatus
- HbA1c < 6,5 %

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Keine bisherige Krebstherapie. Der Beginn einer antihormonellen Therapie maximal 28 Tage vor der Randomisierung sowie Maßnahmen zur Fertilitätserhaltung sind erlaubt
- Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II
- Patienten mit BMI>30 können nach Entscheidung des Prüfarztes eingeschlossen werden.

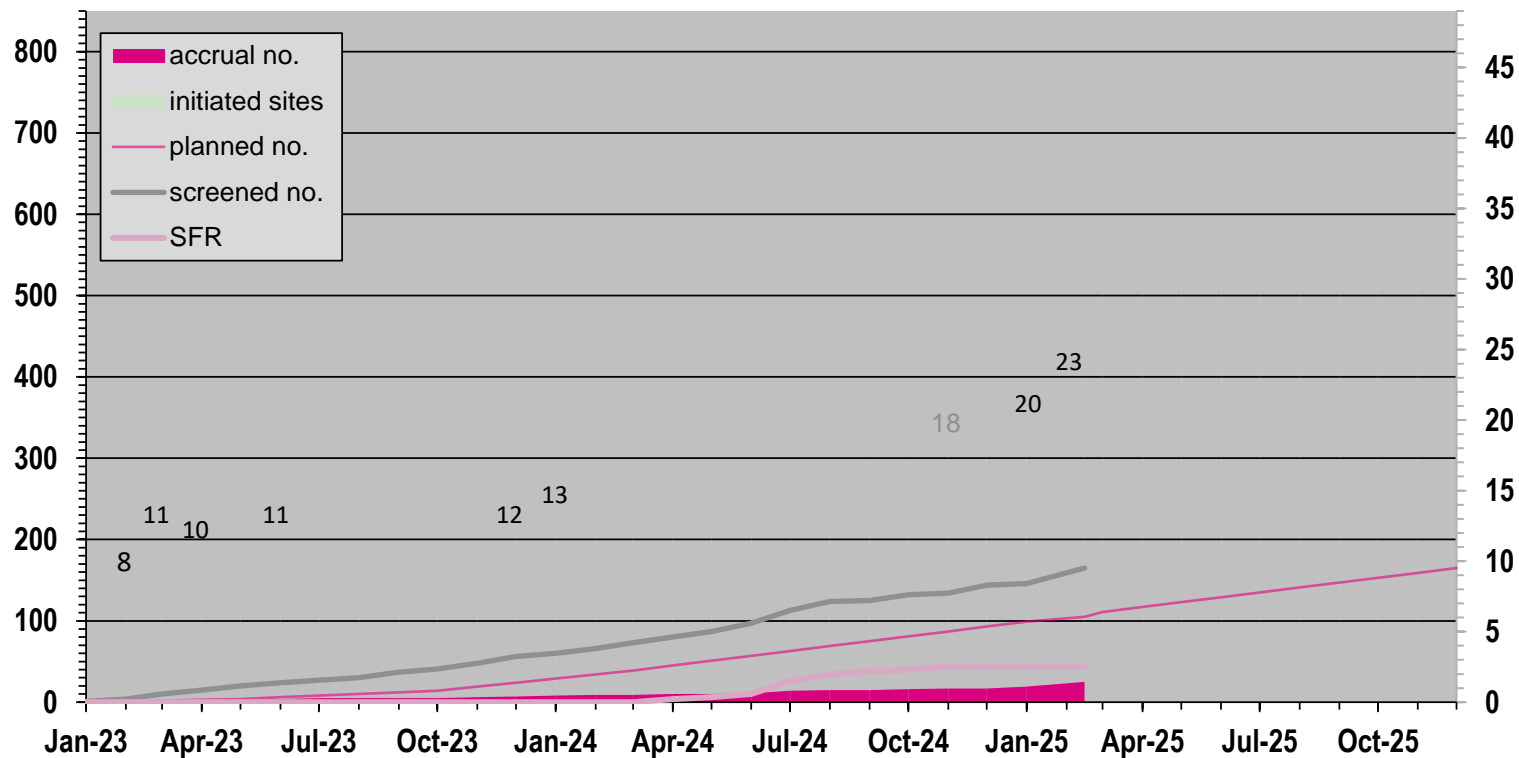
* Multifokales/multizentrisches Mammakarzinom:
alle Läsionen müssen HR+/HER2+ sein (lokale Testung)

HR+ und HER2+? Einschluss GeparPiPPa prüfen!



- Für gescreente Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen werden, weil sie die Eligibility Kriterien nicht erfüllen (Screen-Failures), 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 SAE Meldepflicht in Beobachtungskohorte!**
- **Das Follow-Up (Gesundheitszustand und die weitere Behandlung der Patienten) wird analog zur klinischen Studienpopulation in der Patientenselbstauskunft erhoben.**

Rekrutierung (Stand 15-Feb-2025) n = 25



Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum	Screening Failures
216 – Kliniken Essen Mitte	Dr. Frindte	7	35
239 – Universitätsklinikum Dresden	Dr. Link	5	25
3 – Universitätsklinik Heidelberg	Prof. Dr. Schneeweiss	4	16
459 – Hämatologie-Onkologie im Zentrum MVZ Augsburg	Dr. Heinrich	2	12
760 – Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie	Prof. Dr. Weide	2	0
1680 – MVZ Medical Center Düsseldorf GmbH	Dr. Kostara	1	9
876 – Helios Klinikum Wuppertal GmbH	Prof. Dr. Bjelic-Radisic	1	8
609 – Kliniken der Stadt Köln	Dr. Vincent	1	5
984 – European Institute of Oncology Milano	Dr. Colleoni	1	3
329 – Elisabeth Krankenhaus Kassel	Dr. Schmatloch	1	0

SAEs nach SOC (Stand 15-Feb-2025)

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



SOC	Anzahl: 2 (1 Patientin)
14 Gastrointestinal disorders	1
16 Skin and subcutaneous tissue disorders	1

SUSAR nach Event (Stand 15-Feb-2025)

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Event	Anzahl: 1 (1 Patientin)
Diarrhea (G3) – Inavolisib SUSAR	1

- | | |
|------------------------|---------|
| ■ First Patient In | Q1/2023 |
| ■ Last Patient (LP) In | Q1/2026 |
| ■ LP EOT | Q3/2026 |
| ■ pCR Publikation | Q1/2027 |

- Italien (9 Zentren)
- Spanien (15 Zentren)

Genehmigung: 15-Mai-2024

Einreichung: 29-Nov-2024

Genehmigung: bis 10-Mar-2025

Leiterin der Klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Mattea Reinisch
Universitätsmedizin Mannheim,
Frauenklinik mit Brustzentrum

Projektmanagement:

Jana Roßney
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: geparpippa@gbg.de



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

