

Targets kombinieren – Chemotherapie-freie, neoadjuvante Therapie beim triple-positiven, frühem Brustkrebs

PD Dr. med. Mattea Reinisch

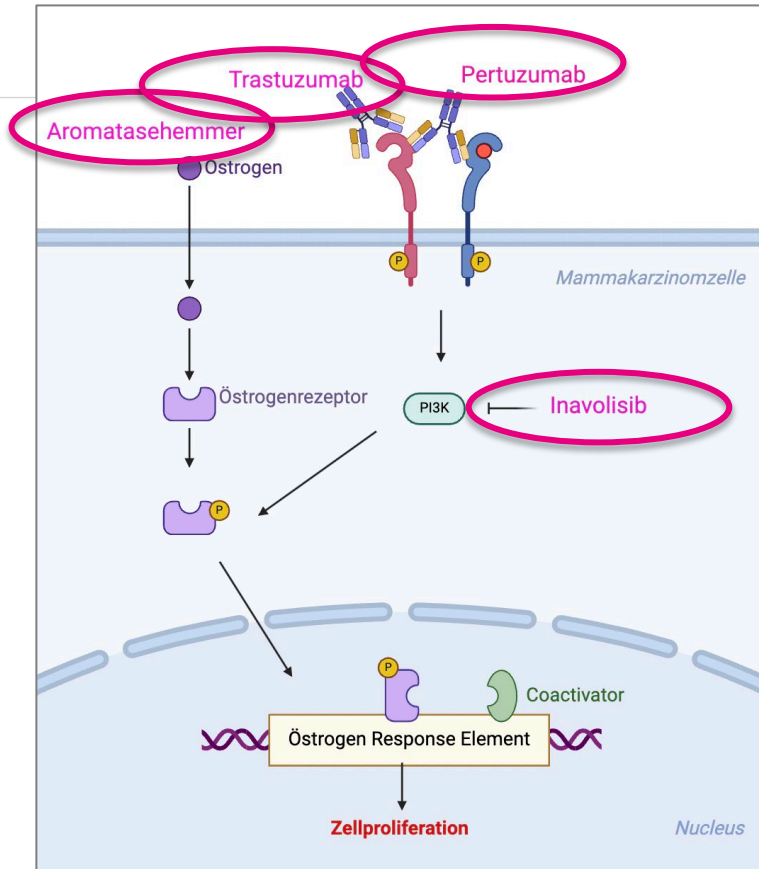
Interdisziplinäres Brustzentrum

Universitätsmedizin Mannheim



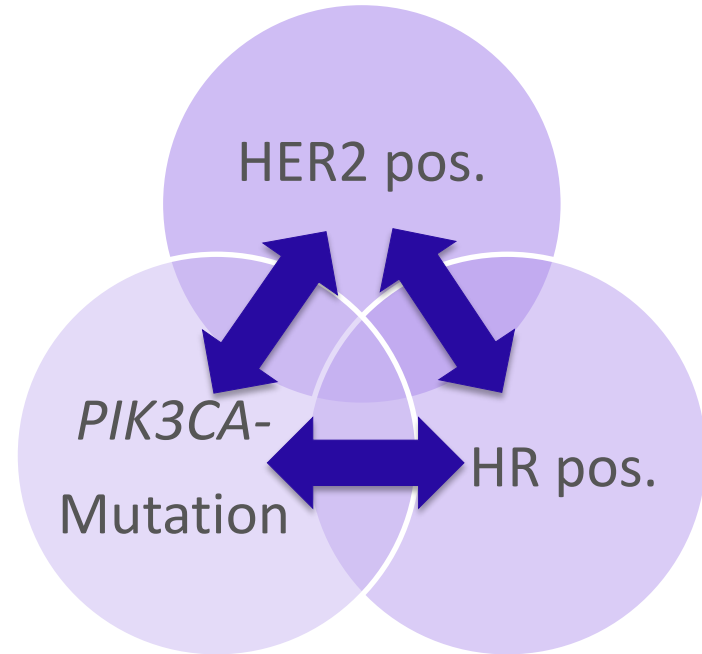
Rationale I

- Wir wollen sinnvoll deeskalieren!
- Eine duale HER2-Blockade ohne Chemotherapie (CHT) zeigte eine klinische Ansprechrate von 67% nach 6 Wochen ¹
- *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}



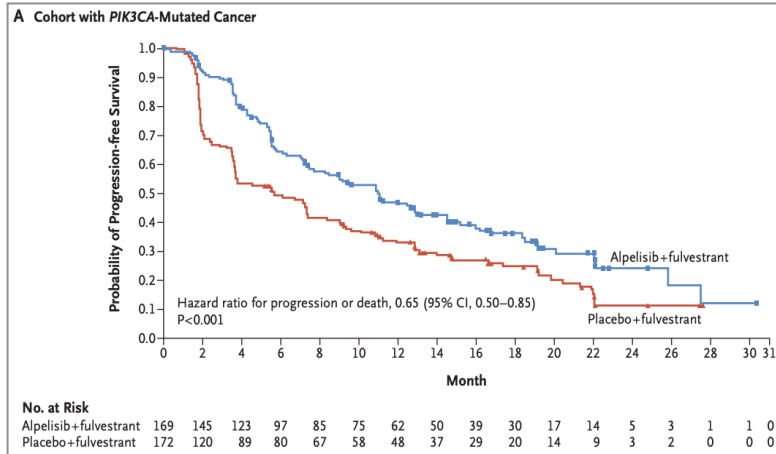
Zusammenhang ER – PI3K – HER2

- 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

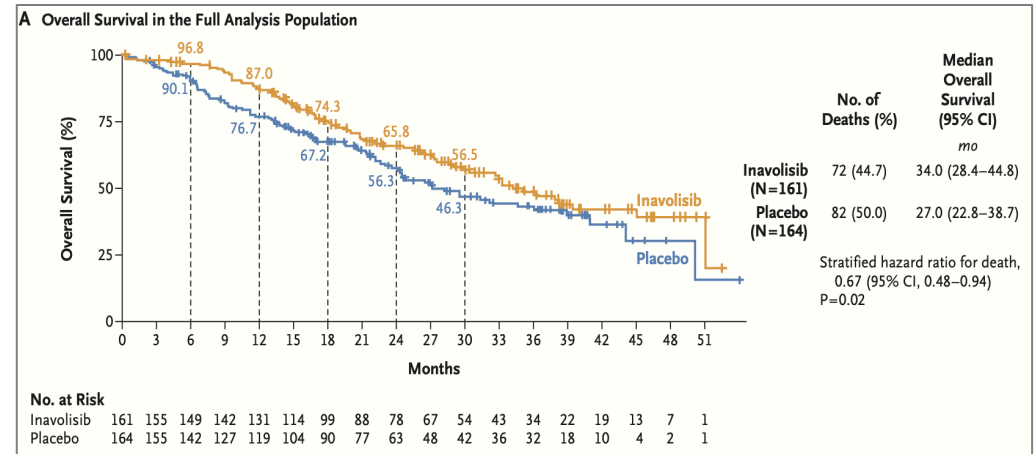


Was wissen wir schon zur *PIK3CA*-Inhibition?

Solar-1 Studie



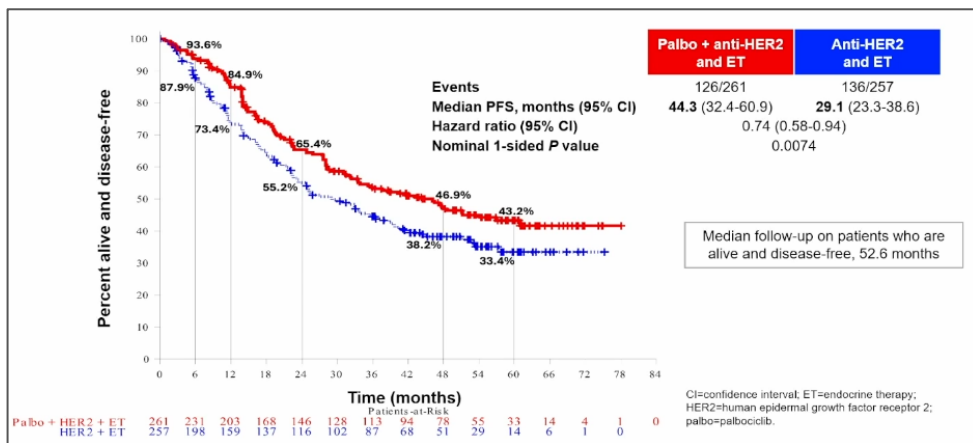
Inavo120 Studie



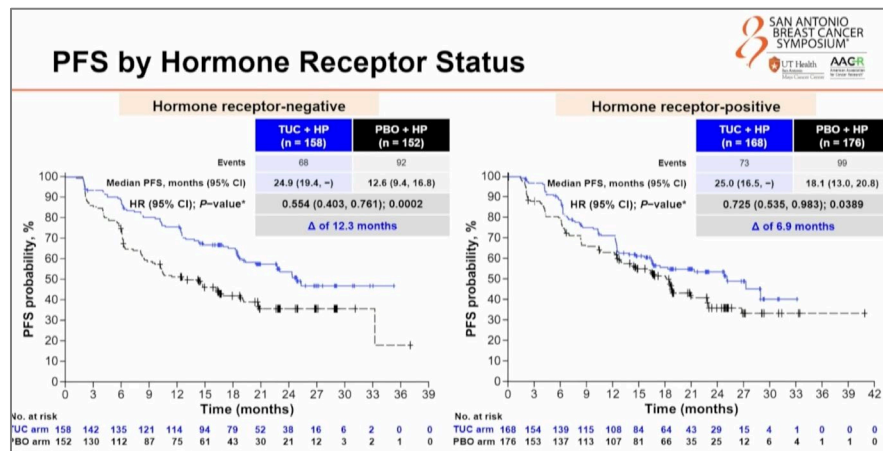
Durch die Hinzunahme eines *PIK3Ca* Inhibitors bei Patientinnen mit HR pos. mBC kann das PFS und OS verbessert werden

Die gezielte Inhibition von verschiedenen Targets führt zu einer Verbesserung des Ansprechens beim triple pos. Mammakarzinom

Patina-Studie



HER2Climb05-Studie



GeparPiPPa

Eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten endokrinen Therapie in Kombination mit Trastuzumab, Pertuzumab +/- dem PI3K-Inhibitor Inavolisib bei Patienten mit HER2-positivem, HR-positivem, PIK3CA-mutiertem primären Brustkrebs

GeparPiPPa - Studiendesign (Amendment #2)

- 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

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

Follow-Up*

Beobachtungskohorte:

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

Primäres Studienziel

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

Einschluss-/ Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (Auswahl)

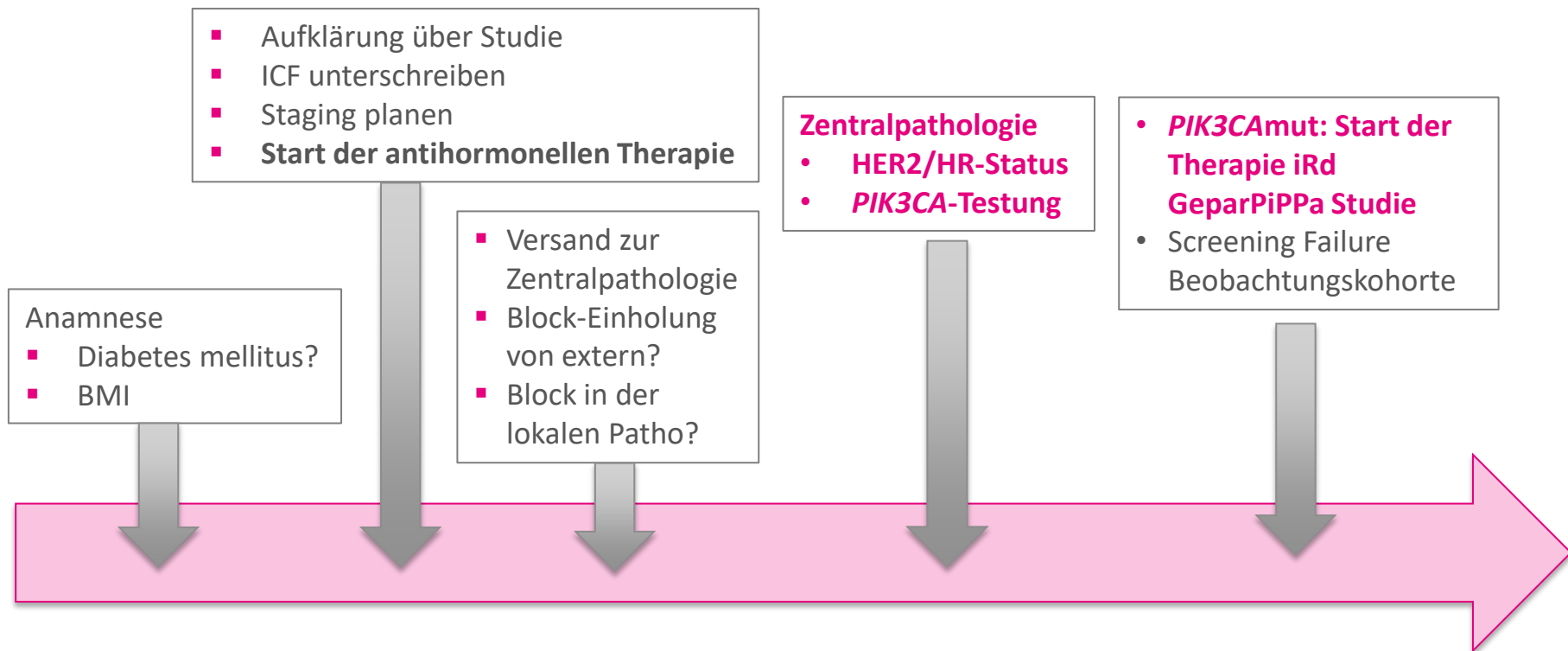
- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- HR+/HER2+ Mammakarzinom* mit zentraler Bestätigung der Rezeptoren und des *PIK3CA*-Status
- **cT1b – cT3, unabhängig vom Nodalstatus**
- HbA1c < 6,5 %

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!



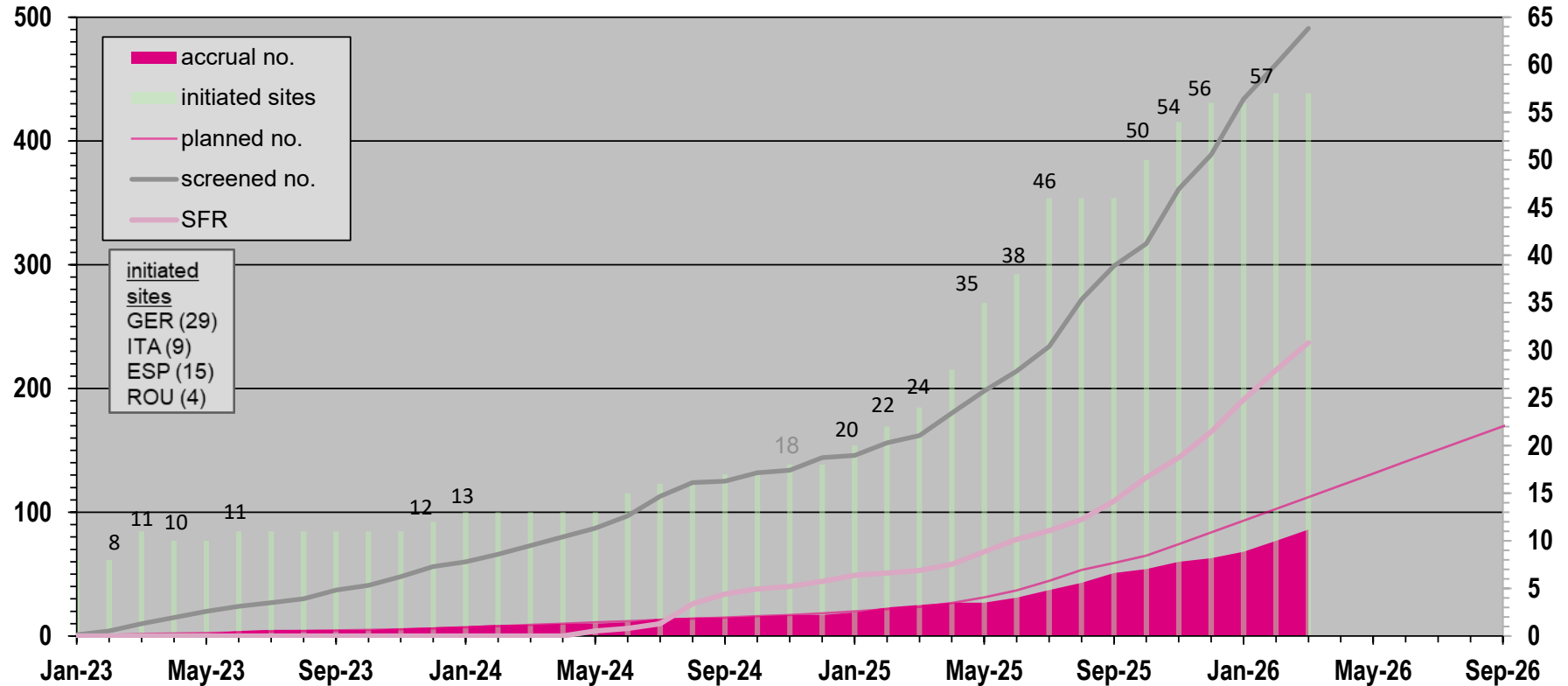
Beobachtungskohorte

- 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 der Beobachtungskohorte!
- Das Follow-Up (Gesundheitszustand und die weitere Behandlung der Patienten) wird analog zur klinischen Studienpopulation in der Patientenselbstauskunft erhoben.

Therapiedauer im Rahmen der GeparPippa-Studie



Rekrutierung (Stand 01-Mar-2026), n= 86



Top-Rekrutierer (Stand 01-Mar-2026)

Zentrum	Hauptprüfer/in	rand. Patienten pro Zentrum
239 – TU Dresden	Dr. Theresa Link	16
216 – KEM Essen Mitte	Dr. Johanna Frindte	7
003 – Uniklinik Heidelberg	Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	5
760 – InVo Koblenz	Prof. Dr. Rudolf Weide	4
876 – Helios Wuppertal	Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radic	4
999 - Hospital General Univ. Morales Meseguer Murcia	MD PhD Elisa García Garre	4
004 – Uniklinik Mannheim	PD Dr. Mattea Reinisch	3
108 – Uniklinik Ulm	Prof. Dr. Brigitte Rack	3
459 – MVZ Augsburg	Dr. Bernhard Heinrich	3
982 – UO Medicina Oncologica Ospedale di Carpi	Dr. Katia Cagossi	3

SAEs nach SOC (Stand 01-Mar-2026)

Term	Arm	Grade	SOC	Anzahl: 5 (4 Patienten)
Cardiac failure	PH FDC SC	G3	11 Cardiac disorders	1
Diarrhea	Inavolisib + PH FDC SC	G3	14 Gastrointestinal disorders	2
Skin ulcer	Inavolisib + PH FDC SC	G2	16 Skin and subcutaneous tissue disorders	1
Fever	Inavolisib + PH FDC SC	G3	22 General disorders and administration site conditions	1

SUSAR nach Event (Stand 01-Mar-2026)

Event	Anzahl: 2 (2 Patienten)
Diarrhea	1
Non Neutropenic Fever (initial: Gastroenteritis)	1

Die 4 wichtigsten und möglichen Nebenwirkungen

Art der Nebenwirkung	Behandlungsoption (Prüfplan!)
Hyperglykämie:	Metformin ab Grad 2, ab Grad 3: Hinzuziehung von Diabetologen
Hautausschlag:	Topische Steroide +/- antibiotikahaltige Salben (z.B. metronidazolhaltig)
Stomatitis:	Kortikosteroidhaltige Mundspülung ab Grad 1 (SWISH Studie ¹)
Diarrhoe:	Loperamid bei Start der Therapie mit Inavolisib + Phesgo (präventive Gabe sinnvoll, De/ Eskalation bei Bedarf)

Zeitplan

- | | | | |
|---------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| ▪ First Patient In: | Q1/2023 | ▪ Start Protokoll Amendment 4 | Q2/2026 |
| ▪ Start Protokoll Amendment 1 | Q4/2023 | ▪ Last Patient In: | Q4/2026 |
| ▪ Genehmigung 9 ital. Zentren | Q2/2024 | ▪ LP EOT | Q2/2027 |
| ▪ Start Protokoll Amendment 2 | Q4/2024 | ▪ pCR Publikation | Q3/2027 |
| ▪ Genehmigung 15 span. Zentren | Q1/2025 | | |
| ▪ Start Protokoll Amendment 3 | Q2/2025 | | |
| ▪ Genehmigung 4 rumän. Zentren | Q3/2025 | | |
| ▪ Genehmigung 2 slowak. Zentren | Q3/2025 | | |
| ▪ Genehmigung 2 poln. Zentren | Q3/2025 | | |

Kontakt

Leiterin der Klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Matteo Reinisch
Interdisziplinäres Brustzentrum
Universitätsmedizin Mannheim

Projektmanagement:

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





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

23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt und liegt in der Verantwortung des Autors. Eine Weiterverwendung ist nur mit Genehmigung zulässig.
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use. / 2026

