

GBG  
GERMAN  
BREAST  
GROUP



in Kooperation mit

2.- 3. März 2023  
GBG Jahrestreffen

20 YEARS  
ANNIVERSARY

Wie effektiv ist die  
PI3K Inhibition beim triple-positiven  
Mammakarzinom?

GBG 105-GeparPiPPa



IBCSG

International Breast Cancer Study Group

AGO-B

BREAST STUDY GROUP

- Eine duale HER2-Blockade ohne Chemotherapie (CHT) zeigte eine klinische Ansprechrate von 67% nach 6 Wochen <sup>1</sup>
- Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade (L+T) + AHT führte zu einer pCR-Rate von 6% bei HR+ vs. 29% bei HR- Mammakarzinom (TBCRC 006) <sup>2</sup>
- Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade und Letrozol: 21% pCR  
24 Wochen CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade und Letrozol: 33% <sup>2,3</sup>
- *PIK3CA*-Mutationen finden sich bei etwa 20-30% der HER2+ Patientinnen<sup>4</sup>
- Mammakarzinome mit Nachweis einer *PIK3CA*-Mutationen, HR pos. pCR <10%;  
(Vergleich HR neg.) <sup>4,5,6</sup>

# Rationale

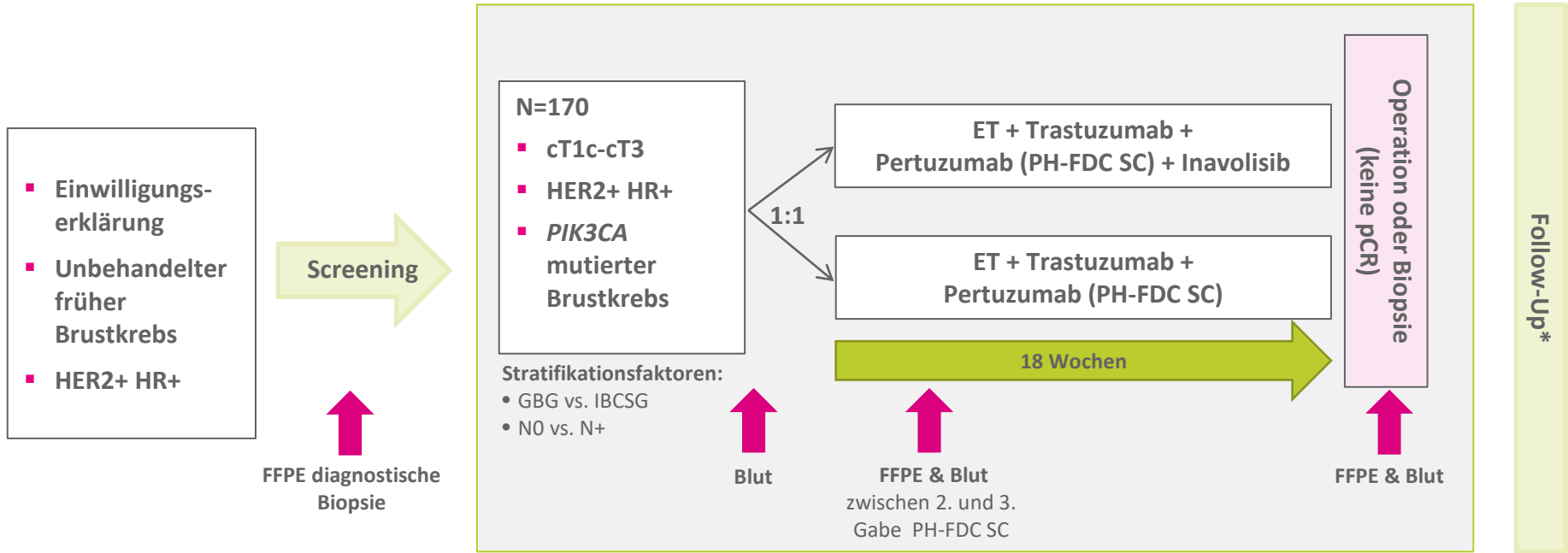
- Crosstalk zwischen ER- und PI3K-Signalweg sowie ER- und HER2-Signalweg und HER2 und PI3K-Signalweg → Inhibition des PI3K-Signalweges führt zur Aktivierung von HER2 <sup>1</sup>
- Phase-III-Daten von SOLAR-1 → signifikante Verbesserung des PFS durch Alpelisib bei *PIK3CA*-mutiertem metastasierten HR pos. Mammakarzinom <sup>2</sup>
- Die Zugabe von Palbociclib zu einer endokrinen Therapie und einer dualen Anti-HER2 Blockade zeigte eine pCR-Rate von 27 % bei HR+/HER2+ frühen Mammakarzinom <sup>3</sup> Daher scheint ein CHT-freies Regime nur mit zielgerichteten Wirkstoffen machbar
- Escape-Mechanismen könnten durch die Blockierung des ER-, HER2- und PIK3-Signalwegs weniger häufig sein

# Inavolisib – der bessere PI3Ca Inhibitor?

- Inavolisib ist ein oraler, reiner PI3K-alpha-Inhibitor und vergleichbar mit Alpelisib- jedoch mit einem erwarteten verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil

	Inavolisib + AHT in M1 HR pos.	
	Alle Grade	Grade 3-4
Hyperglykämie	65 (64%)	22 (22%)
Stomatitis*	29 (29%)	0
Diarrhoe	37 (37%)	0
Rash*	7 (7%)	1 (1%)

	Alpelisib +Fulvestrant In Solar HR+,M2	
	Alle Grade	Grade 3-4
Hyperglykämie	181 (63.7)	104 (36%)
Stomatitis*	52 (18.3%)	0
Diarrhoe	164 (57% %)	19 ( 6.7%)
Rash*	101 (35.6% %)	28 (9.9%)



\* Außerhalb der Studie in einem Register

# Primäres Studienziel

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

Verbessert die Hinzugabe von Inavolisib zu einer endokrinen und dualen Anti-HER2-Therapie die pCR-Rate?

# Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- Bestimmung der pCR Raten mit anderen Definitionen und stratifizierte Subgruppen
- Bestimmung der Ansprechraten
- Bestimmung der Anzahl der Patienten, die bei non-pCR eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie erhalten
- 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 (overall und Subgruppen; Daten aus Register)

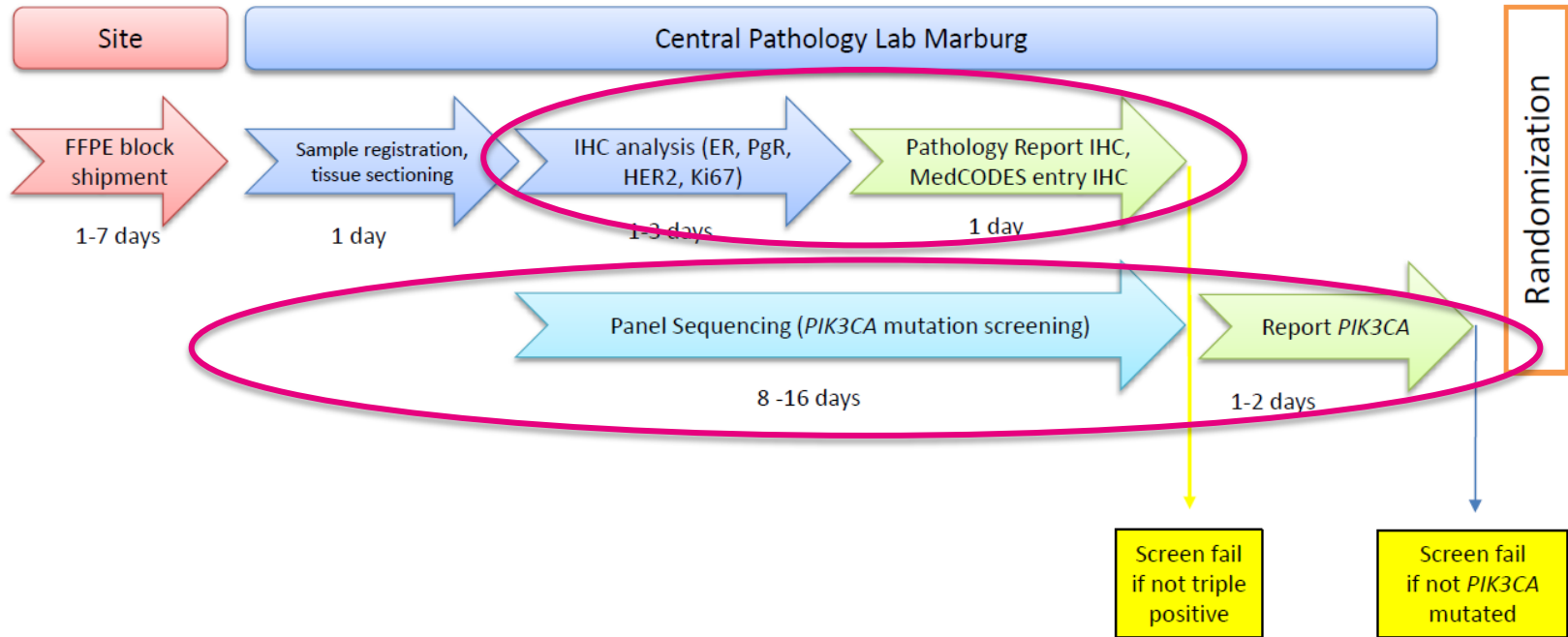
# Einschlusskriterien (Auswahl)

- frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- HR+/HER2+ Mammakarzinom mit zentraler Bestätigung des:
  - ER-Status, PR-Status, HER2-Status
  - *PIK3CA* Mutation (Tumor)
  - Ki-67 und TILs
- cT1c – cT3
- ECOG 0-1

# Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Tumorektomie, Lumpektomie oder chirurgisches Axillastaging vor Studieneintritt
- Vorherige Chemotherapie, endokrine Therapie oder Strahlentherapie
- Frühere Brustkrebserkrankungen mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren vor Studieneintritt und niedrigem Rezidivrisiko
- **BMI >30**
- **Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II**

# Empfehlung zum Ablauf: gute Planung !



- Please send FFPE sample for randomization immediately to the central pathology lab in Marburg
- Panel Sequencing (*PIK3CA*) can take 8-16 days after receiving the FFPE sample at central pathology

- FFPE Stanzbiopsie Primärtumor
- FFPE Biopsie zwischen der 2. und 3. Gabe von PH-FDC
- FFPE vom residualen Tumorgewebe (Stanze or Op) und Lymphknoten (falls befallen)
- Sammlung Plasma für ctDNA
  - Vor Behandlung
  - zwischen der 2. und 3. Gabe von PH-FDC
  - EOT
- Sammlung Vollblut vor Behandlung

- **Da nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung geplant ist, sind die Operation und die Nachbehandlung nach der Operation nicht Teil dieser Studie**
- **Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten werden gesammelt:**
  - Selbstauskunft-Register (Deutschland)
  - Basierend auf Informationen aus dem Langzeit GBG-Register von früheren Studienteilnehmern

# Zeitplan

- First Patient In: ~~Q4/2022~~ **01/2023**
- Last Patient (LP) In: Q4/2025
- LP EOT Q3/2026
- pCR Publikation Q4/2026

## Leiterin der Klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Mattea Reinisch

KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte

E-Mail: [M.Reinisch@kem-med.com](mailto:M.Reinisch@kem-med.com)

## Projektmanagement:

Konstantin Reißmüller

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: [geparpippa@gbg.de](mailto:geparpippa@gbg.de)

GBG

GERMAN  
BREAST  
GROUP



in Ipsium

**2.- 3. März 2023**

**GBG Jahrestreffen**

**20** YEARS  
ANNIVERSARY

[www.gbg.de](http://www.gbg.de)