



GBG 105 GeparPiPPa

Eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten endokrinen Therapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab +/- dem PI3K-Inhibitor Inavolisib bei Patienten mit HR+/HER2+ primärem Mammakarzinom und einer *PIK3CA*-Mutation



Potential Conflict of Interest

Company/ name	Honoraria/ expenses	Consulting/advisory board	Funded research	Royalties/ patent	Stock options	Ownership/ equity position	Employee	Other (non-financial – Med. Writing)
Abbvie		X	X					
Amgen		X						
AstraZeneca	X	X	X					
Bayer		X						
Bristol-Myers Squibb		X						
Celgene		X	X					
Daiichi-Sankyo	X	X	X					X
Eirgenix		X						
GlaxoSmithKline		X						
Gilead		X	X					X
Lilly		X						
Merck		X						
Novartis	X	X	X					X
Pfizer	X	X	X					X
Pierre Fabre	X	X						
Prime/Medscape	X	X						
Puma		X						X
Roche	X	X	X					X
Samsung	X							
Seagen		x						X
EP14153692.0				X				
EP21152186.9				X				
EP15702464.7				X				
EP19808852.8				X				
VM Scope GmbH				X				
GBG Forschungs GmbH							X	



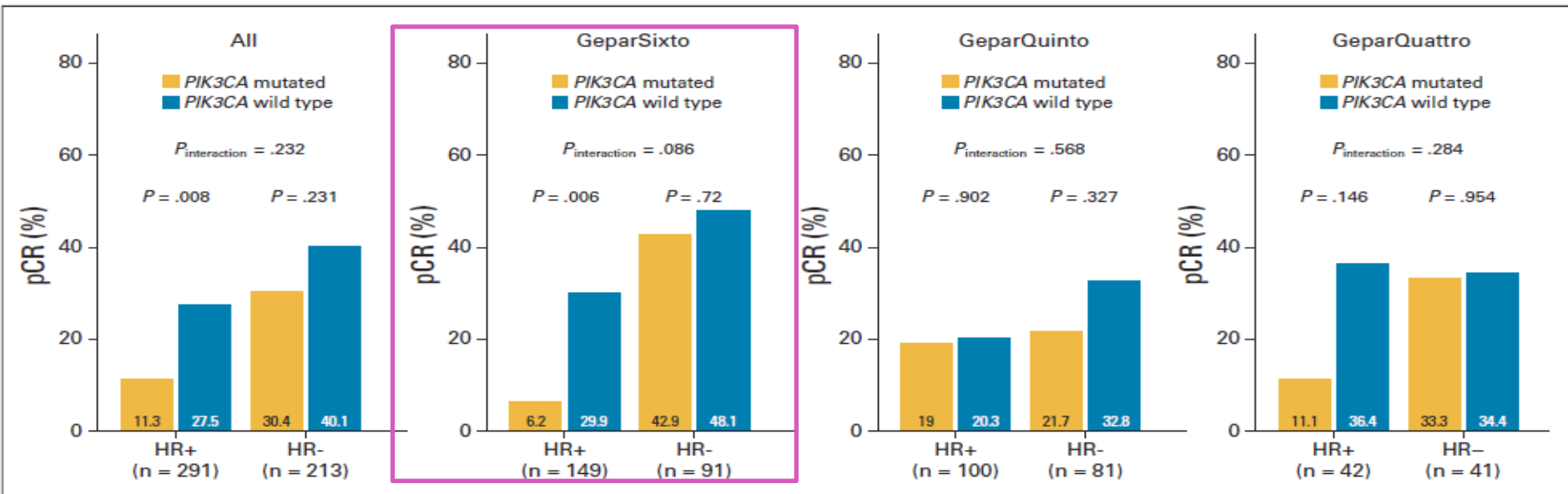
- Eine alleinige duale HER2-Blockade zeigt nach 6 Wochen eine klinische Ansprechrate von 67% ¹
- Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade führte zu einer pCR-Rate von 6% bei HR+ vs. 29% beim HR- Mammakarzinom ²
- Eine 12-wöchige CHT-freie Therapie mit dualer HER2-Blockade und Letrozol führt zu einer pCR-Rate (ypT0/Tis ypN0) von 21% und könnte auf 33% gesteigert werden, wenn sie auf 24 Wochen verlängert wird ^{2,3}
- *PIK3CA*-Mutationen finden sich bei etwa 20-30% der HER2+ Patientinnen ⁴
- *PIK3CA*-Mutationen zeigen ein geringeres Ansprechen auf CHT + Anti-HER2-Therapie, insbesondere bei HR+ Mammakarzinom (pCR <10%) ^{4,5,6}



PIK3CA Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing Breast Cancer

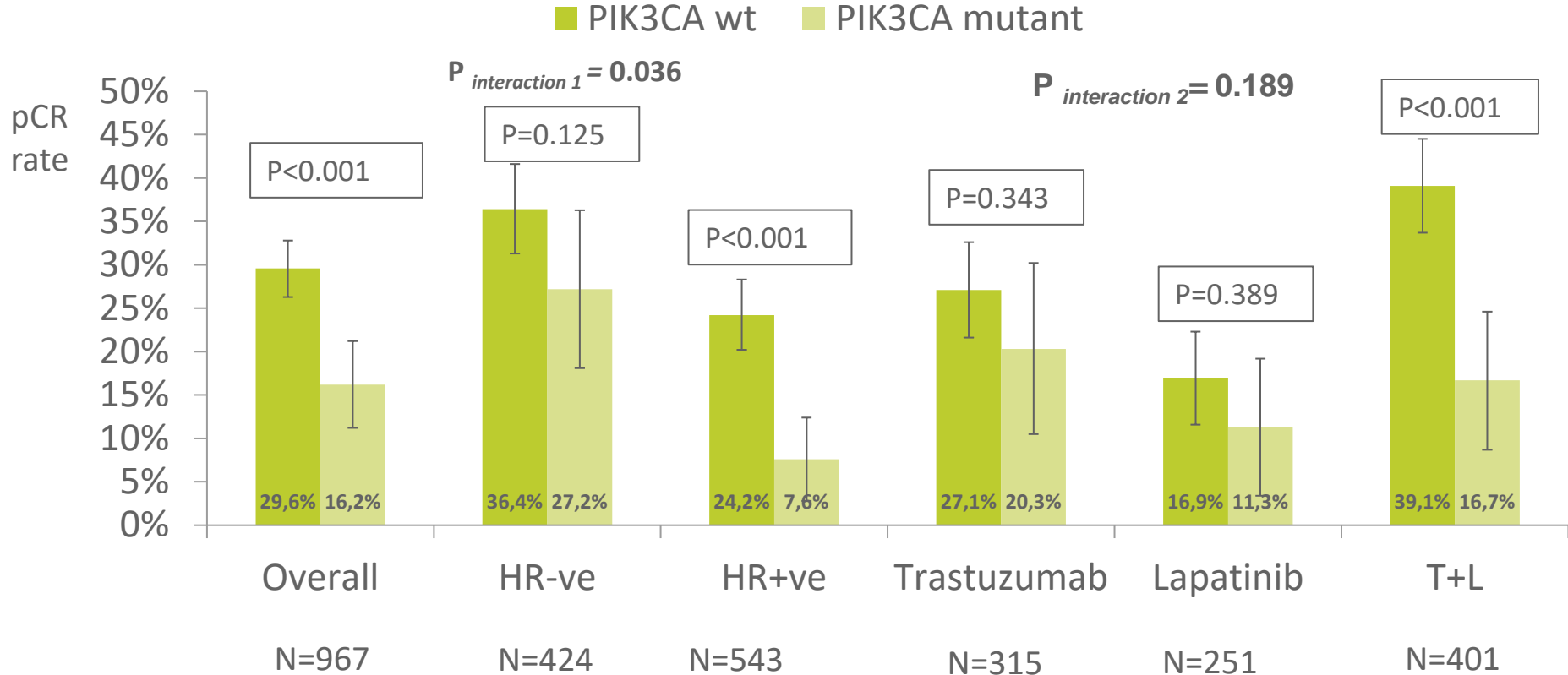
Sibylle Loibl, Gunter von Minckwitz, Andreas Schneeweiss, Stefan Paepke, Annika Lehmann, Mahdi Rezaei, Dirk M. Zahm, Peter Sinn, Fariba Khandan, Holger Eidmann, Karel Dohmal, Clemens Heinrichs, Jens Huober, Berit Pfizner, Peter A. Fasching, Fabrice Andre, Judith L. Lindner, Christos Sotiriou, August Dykgers, Sanxing Guo, Stephan Gade, Valentina Nekljudova, Sherene Loi, Michael Untch, and Carsten Denkert

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2014.57.6132





pCR Raten gemäss *PIK3CA* Mutations Status

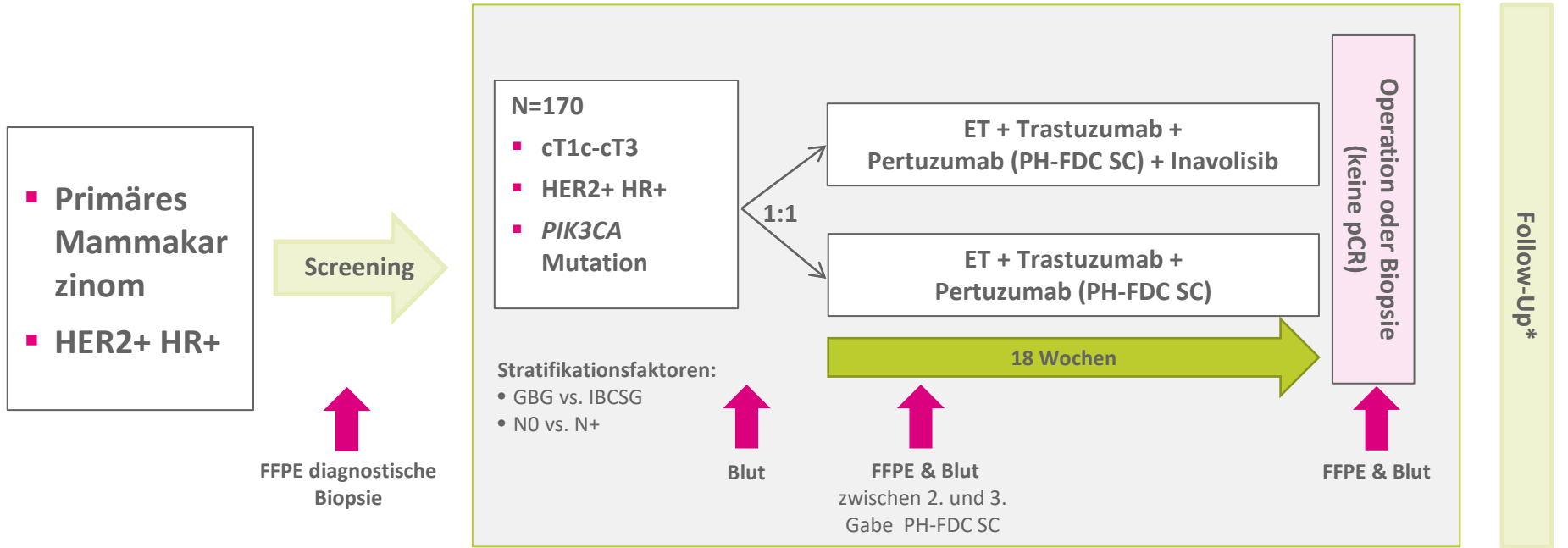




- Crosstalk zwischen ER- und PI3K-Signalweg sowie ER- und HER2-Signalweg und HER2 und PI3K-Signalweg → Inhibition des PI3K-Signalweges führt zur Aktivierung von HER2 ¹
- Phase-III-Daten von SOLAR-1 → signifikante Verbesserung des PFS bei *PIK3CA*-mutiertem metastasierten Mammakarzinom ²
- Inavolisib ist ein oraler, reiner PI3K-alpha-Inhibitor und vergleichbar mit Alpelisib- jedoch mit einem erwarteten verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil
- 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 ³ 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



- Weiterentwicklung einer chemofreien Therapie mit dualer HER2-Blockade plus weiteren zielgerichteten Therapien sind gerechtfertigt
- Deeskalation ist „en vogue“
- Die Patientinnen müssen selektiert werden → *PIK3CA* Mutationsstatus
- Neue Medikamente, die auf den PIK3-Signalweg abzielen, sind verfügbar
- Escape-Mechanismen könnten durch die Blockade von ER, HER2 und PIK3 weniger häufig sein
- i.v. freie Kombination → Pertuzumab und Trastuzumab würden in fixer Kombination als subkutane Formulierung verwendet werden



* Außerhalb der Studie in einem Register



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 beim HR+/HER2+ Mammakarzinom verbessert

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- Bestimmung der pCR Raten gemäß weiteren Definitionen
- Bestimmung der pCR Raten in den stratifizierten und weiteren Subgruppen
- Bestimmung der Rate des klinischen Ansprechens
- Bestimmung der Anzahl der Patienten, die bei non-pCR eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie erhalten
- Bestimmung der BET Rate
- 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
- **Die Patienten müssen sich in folgenden Krankheitsstadien befinden: 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 niedrigen Rezidivrisiko
- **BMI>30**
- **Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II**



- pCR Rate (ypT0/Tis ypN0) im ET+TP Arm: 20%
- Verbesserung der pCR Rate im Inavolisib Arm um 18.5% auf 38.5% (odds ratio von 2.5)
- $\alpha=0.1$ 2-seitig, χ^2 -Test mit Stetigkeitskorrektur
- Power 80%
- 170 Patienten
- Wenn mehr als 10 % der Patienten nach Abschluss der Studienbehandlung eine zusätzliche neoadjuvante Therapie erhalten, ohne dass eine endgültige Bewertung der pCR erfolgt, werden zusätzliche Patienten rekrutiert, um eine Reduzierung der Power zu vermeiden

Annahmen zur Bestimmung der Fallzahl (pCR = ypT0/Tis, ypN0)

Study	N patients	Treatment	% pCR (ypT0/is ypN0) 95% CI*
HER2+/HR+ (irrespective of PIK3CA mutation) without chemotherapy or with T-DM1:			
NeoSphere	51	4 cycles trastuzumab+pertuzumab (no ET)	5.9 (1.2-16.2)
KRISTINE	131	6 cycles T-DM1+pertuzumab (no concomitant ET)	35.1 (27.0-43.9)
WSG ADAPT	Arm A: 117 Arm B: 123 Arm C: 129	Arm A: 12 weeks T-DM1; Arm B: 12 weeks ET+T-DM1; Arm C: 12 weeks ET+trastuzumab;	Arm A: 41.0 (32.0-50.5) Arm B: 41.5 (32.7-50.7) Arm C: 15.1 (9.2-22.9)
WSG-TP-II	100	12 weeks ET+trastuzumab+pertuzumab	24 (16-34)
NA-PHER2	30	ET+ trastuzumab+pertuzumab+palbociclib	27 (12-46)
PerELISA	44	5 cycles letrozole+trastuzumab+pertuzumab for responders (Ki-67 reduction by >20%) to 2 weeks letrozole	20.5 (11.1-34.5)
HER2+/HR+ with PIK3CA mutation, with chemotherapy and anti-HER2 treatment (no concomitant ET)			
HER2+ pooled analysis	118	Any antiHER2 treatment	17.8 (11.4 – 25.9)***
	55	trastuzumab+lapatinib	16.4 (7.8 – 28.8)***
GeparSepto**	41	trastuzumab+pertuzumab	65.9 (49.4 – 79.9)***
NeoSphere	47	trastuzumab or pertuzumab or trastuzumab+pertuzumab with CT (docetaxel) or trastuzumab+pertuzumab without CT	10.6 (3.5-23.1)*
HER2+/HR+ with PIK3CA mutation, without chemotherapy, with anti-HER2 treatment			
PerELISA	10	5 cycles letrozole+trastuzumab+pertuzumab for responders (Ki-67 reduction by >20%) to 2 weeks letrozole	10 (0-44.5)



- 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)
- Plasma für ctDNA
 - Vor Behandlung
 - zwischen der 2. und 3. Gabe von PH-FDC
 - EOT
- 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:**
 - Selbstauskunftregister (Deutschland)
 - basierend auf Informationen aus dem Langzeit GBG-Registers von früheren Studienteilnehmern



- **First Patient In:** Q2/2022
- **Last Patient (LP) In:** Q2/2025
- **LP EOT** Q1/2026
- **pCR Publikation** Q2/2026



Leiterin der Klinischen Prüfung:

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

HERZLICHEN
DANK!