

**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**

**GBG 105**

**EudraCT #.: 2021-002323-38**

**Protocol Version: 1.0**

**Protocol Version Date: 2021-09-30**

## PROTOKOLL-SYNOPSE

<b>Studie Titel</b>	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
<b>Studie Code</b>	GBG 105
<b>EudraCT-Nummer</b>	2021-002323-38
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Phase</b>	Randomisierte Phase II-Studie
<b>Rationale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PIK3CA</i>-Mutationen finden sich bei ca. 20% - 30% der HER2+ Brustkrebspatientinnen.</li> <li>• <i>PIK3CA</i>-Mutationen weisen auf ein geringeres Ansprechen auf Chemotherapien + Anti-HER2-Therapien hin, insbesondere bei HR+ Brustkrebs (pathologische Komplettremission, pCR &lt;10%).</li> <li>• Niedriges PTEN- und <i>PIK3CA</i>-Mutationen sind Prediktoren für ein Ansprechen auf eine Anti-HER2-Therapie ohne Chemotherapie bei HER2+ Brustkrebs im Frühstadium.<sup>1</sup></li> <li>• Es besteht ein Crosstalk zwischen dem ER-Signalweg und dem PI3K-Signalweg sowie dem ER-Signalweg und dem HER2-Signalweg und dem HER2-Signalweg und dem PI3K-Signalweg.</li> <li>• Die Inhibition der PI3K-Signalisierung führt zur Aktivierung von HER2.<sup>2</sup></li> <li>• Inavolisib ist ein oraler, reiner PI3K-alpha-Inhibitor, vergleichbar mit Alpelisib, jedoch mit einem erwarteten verbesserten Wirkungs- und Verträglichkeitsprofil.</li> <li>• Phase-III-Daten von SOLAR-1 bei <i>PIK3CA</i>-mutiertem metastasiertem Brustkrebs zeigten eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens.<sup>3</sup></li> <li>• Die Zugabe von Palbociclib zur endokrinen Therapie und der dualen Blockade zeigte eine pCR-Rate von 27% (95%CI 12-46%) bei dreifach-positivem Brustkrebs im Frühstadium<sup>4</sup>, was zeigt, dass ein chemotherapiefreies Regime nur mit zielgerichteten Wirkstoffen machbar ist.</li> <li>• Basierend auf tierexperimentellen und klinischen Daten ist eine Weiterentwicklung einer chemotherapiefreien Therapie mit dualer HER2-Blockade gerechtfertigt.</li> <li>• Escape-Mechanismen könnten durch die Blockierung des ER-, HER2- und PI3K-Signalwegs weniger häufig sein.</li> </ul>
<b>Studienübersicht</b>	<p>Dies ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene, Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der potenziellen Wirksamkeit und Sicherheit von Inavolisib bei der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, HR-positivem, <i>PIK3CA</i>-mutiertem Brustkrebs im Frühstadium. 170 Patientinnen mit bestätigten Einschlusskriterien und <i>PIK3CA</i>-mutiertem Brustkrebs werden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um folgende Behandlung zu erhalten:</p> <p>Neoadjuvante endokrine Therapie in Kombination mit einer dualen Anti-HER2-Blockade bestehend aus einer gebrauchsfertigen Fix-Dosis-Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab als subkutane (PH-FDC SC) Formulierung q3w für 6 Zyklen (18 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mit Inavolisib (6 Zyklen)</b></li> </ul>

	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ohne</b> Inavolisib.</li> </ul> <p>Die endokrine Therapie besteht entweder aus Tamoxifen 20mg oder einem Aromatasehemmer +/- GnRH-Analogen für prämenopausale Frauen und Männer.</p> <p>In beiden Studienarmen wird die Behandlung bis zur Operation/Stanzbiopsie, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung des Patienten fortgeführt.</p> <p>Alle Patienten werden sich nach Abschluss der Studientherapie einer Operation oder Biopsie unterziehen, um die pCR-Rate zu beurteilen. Bei ypT0 und keinen Tumorresten in der Biopsie wird eine Operation empfohlen; bei Tumorresten in der Biopsie kann eine weitere neoadjuvante Behandlung erfolgen (der Patient wird unabhängig vom Ansprechen auf die weitere neoadjuvante Behandlung als keine pCR für die Studie betrachtet). Es werden pseudonymisierte Histologie- und Operationsberichte gesammelt. Weitere neoadjuvante oder adjuvante Behandlungen, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, endokrine Therapie und HER2-Therapie, werden nach Ermessen des Prüfarztes und entsprechend dem Standard of Care durchgeführt. Die Informationen über diese zusätzlichen adjuvanten Behandlungen werden in einem Register erfasst.</p> <p>Eine Biomaterialsammlung ist geplant und umfasst :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: Formalin-fixiertes, paraffin-eingebettetes (FFPE) Gewebe aus einer Stanzbiopsie des primären Brusttumors (zentrale Bestätigung bei Baseline und translationale Forschung).</li> <li>• FFPE-Gewebe aus Brusttumor-Stanzbiopsie zwischen der 2. und 3. PH-FDC SC-Verabreichung</li> <li>• FFPE-Gewebe von restlichem Brusttumor (Stanzbiopsie oder chirurgisches Gewebe) <b>und</b> Lymphknoten (falls befallen) innerhalb von 2 Wochen nach Ende der Studienbehandlung (EOT)</li> <li>• Sammlung von Blutplasma für ctDNA vor der Behandlung (nach Randomisierung akzeptiert); zwischen der 2. und 3. PH-FDC SC-Verabreichung und bei EOT</li> <li>• Sammlung von Vollblut vor der Behandlung (nach Randomisierung akzeptiert)</li> </ul> <p>Die geplante Rekrutierungsdauer beträgt ca. 36 Monate. Da nach Ende der neoadjuvanten Behandlung keine studienspezifischen Behandlungen oder Untersuchungen geplant sind, sind die Operation und die Nachbehandlung nach der Operation nicht Teil dieser Studie.</p> <p>Daten zum Langzeit-Follow-Up werden über dieses Protokoll hinaus gesammelt.</p>
<p><b>Prüfpräparat und Formulierung</b></p>	<p>Inavolisib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9-mg-Tablette 1x1/d PO an den Tagen 1-21 eines jeden 21-tägigen Zyklus, beginnend am Tag 1 des Zyklus 1 für 6 Zyklen</li> </ul> <p>Der Prüfplan enthält Informationen über supportive Therapien sowie über das Prozedere bei bestimmten unerwünschten Ereignissen, die Dosisänderungen oder Verschiebungen erfordern.</p>
<p><b>Non-investigational</b></p>	<p>Pertuzumab und Trastuzumab, Fix-Dosis-Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab mit Hyaluronidase s.c. (PH-FDC SC) q3w beginnend am Tag 1 des</p>

<b>Präparate und Formulierungen</b>	<p>Zyklus 1 für 6 Zyklen (18 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PH-FDC SC-Anfangsdosierung: Pertuzumab 1200mg/Trastuzumab 600mg</li> <li>• PH-FDC SC-Erhaltungsdosis: Pertuzumab 600mg/Trastuzumab 600mg</li> </ul> <p>PH-FDC SC wird von F. Hoffmann-La Roche Ltd. geliefert.</p> <p>Die endokrine Therapie nach Wahl des Arztes erfolgt entweder mit Tamoxifen 20mg oder einem Aromatasehemmer +/- GnRH-Analogen für prämenopausale Frauen und Männer. Die Wirkstoffe werden entsprechend der vermarkteten Formulierung gemäß den Routineprozeduren der Zentrum verwendet und gemäß den Empfehlungen des Herstellers angewendet.</p> <p><b>Nach der Operation:</b> Eine weitere adjuvante Behandlung mit systemischer Therapie und HER2-Therapie ist nicht Teil der Studie und wird nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß Standard of Care durchgeführt. Bis zu einer Gesamtdauer von 1 Jahr wird eine Anti-HER2-Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen.</p>
<b>Primäre Ziele und Endpunkte</b>	<p><b>Pathologische Komplettremission in der Brust und den axillären Lymphknoten (ypT0/ist ypN0):</b> <u>Ziel:</u> Vergleich der pathologischen Komplettremissionsraten (pCR=ypT0/is ypN0) bei HER2-positivem, HR-positivem, <i>PIK3CA</i>-mutiertem Brustkrebs im Frühstadium, der entweder mit Inolisib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und Pertuzumab und Trastuzumab behandelt wurde, im Vergleich zu endokriner Therapie, Pertuzumab und Trastuzumab allein. <u>Endpunkt:</u> Eine Pathologische Komplettremission (ypT0/ist ypN0) ist definiert als kein mikroskopischer Nachweis restlicher invasiver Tumorzellen in allen resezierten Präparaten der Brust und Axilla.</p> <p>Das pathologische Ansprechen wird unter Berücksichtigung von allem entfernten Brust- und Lymphgewebe aus allen Operationen bewertet. Eine alleinige Biopsie ist nicht ausreichend, um eine pCR zu bestätigen, Patienten ohne Resttumor in der Biopsie sollten sich einer Operation unterziehen (andernfalls werden sie als keine pCR betrachtet, ebenso wie alle anderen Patienten, bei denen keine pCR bestimmt werden kann); Patienten mit zusätzlicher Behandlung nach der Biopsie werden für die Studie als keine pCR betrachtet, unabhängig vom Ansprechen auf die weitere neoadjuvante Behandlung. Es sollte vermieden werden, eine zusätzliche neoadjuvante Behandlung ohne definitive pCR-Bestimmung nach dem Ende der Studienbehandlung durchzuführen. Da solche Fälle, falls sie auftreten, die pCR-Rate in der Studie verringern könnten, wird ihre Anzahl während der Studie überwacht. Um die Aussagekraft der Studie nicht zu beeinträchtigen werden zusätzliche Patienten rekrutiert, wenn dieses Szenario mehr als 10% der Patienten betrifft.</p>
<b>Sekundäre Ziele und Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Raten von ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT(beliebig) ypN0</li> <li>• Bestimmung der pCR-Raten pro Arm für die stratifizierte Subgruppen</li> <li>• Bestimmung der Ansprechraten des Brusttumors und der axillären Lymphknoten anhand der körperlichen und der bildgebenden Untersuchungen (Sonographie, Mammographie oder MRT) nach der Studienbehandlung in beiden Armen</li> </ul>

- Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie erhalten, nachdem ein Tumorrest durch eine Stanzbiopsie am Ende der Studienbehandlung bestätigt wurde
- Bestimmung der Brusterhaltungsrate nach jeder Behandlung
- Frühzeitige Beurteilung der Sicherheit und Tolerabilität, nachdem die ersten 20 und 40 Patienten, die mit der Therapie begonnen haben, zwei Therapiezyklen abgeschlossen haben
- Beurteilung der Sicherheit und Tolerabilität sowie der Therapiecompliance in den beiden Armen
- Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) und Gesamtüberleben (OS) in beiden Armen und nach stratifizierten Subpopulationen (Daten werden innerhalb eines Registers gesammelt). Der Zeitpunkt für die Analyse der Time-to-Event-Endpunkte wird im statistischen Analyseplan festgelegt.

**Endpunkte:**

- ypT0 ypN0 ist definiert als kein mikroskopischer Nachweis von residuellen, invasiven oder nicht-invasiven Tumorzellen in allen resezierten Präparaten der Brust und der Axilla;  
ypT0 ypN0/+ ist definiert als kein mikroskopischer Nachweis von residuellen, invasiven oder nicht-invasiven Tumorzellen in allen resezierten Proben der Brust;  
ypT0/Tis ypN0/+ ist definiert als kein mikroskopischer Nachweis von residuellen, invasiven Tumorzellen in allen resezierten Präparaten der Brust;
- Das klinische (c) und bildgebende (i) Ansprechen wird in jedem 2. Zyklus und vor der Operation durch körperliche Untersuchung und bildgebende Tests beurteilt. Die Sonographie ist die bevorzugte Untersuchung. Wenn jedoch die Sonographie keine gültigen Ergebnisse zu liefern scheint oder nicht durchgeführt wird, werden MRT, Mammographie oder Palpation mit abnehmender Priorität in Betracht gezogen. Das gleiche bildgebende Verfahren sollte für die Messung vor, während und nach der Behandlung in Betracht gezogen werden.  
Die Kategorien des Tumoransprechens der Brust sind:
  - Komplettes Ansprechen (CR): vollständiges Verschwinden aller Tumorzeichen in der Brust, beurteilt durch alle verfügbaren bildgebenden Verfahren und die Palpation. Das Ansprechen der axilären Lymphknoten ist nicht zu berücksichtigen
  - Partielles Ansprechen (PR): Verkleinerung des Produkts der beiden größten senkrechten Durchmesser des primären Tumors um 50 % oder mehr, erhoben durch bildgebende Verfahren oder Palpation. Bei Patienten mit multifokaler oder multizentrischer Erkrankung sollte die Läsion mit den größten Durchmessern für die Nachuntersuchung ausgewählt werden. Das Ansprechen der axilären Lymphknoten ist nicht zu berücksichtigen
  - Stabile Erkrankung (NC): keine signifikante Veränderung der Tumorgöße während der Behandlung, d. h. eine geschätzte Verkleinerung der Tumorfläche um weniger als 50 % oder eine geschätzte Vergrößerung der Läsionen der Tumorfläche um weniger als 25 %
  - Fortschreitende Erkrankung (PD): Entstehung neuer, zuvor unentdeckter Läsionen oder eine geschätzte Zunahme der Größe bereits bestehender Läsionen um 25% oder mehr nach mindestens

	<p style="text-align: center;">zwei Therapiezyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brusterhaltung ist definiert als Tumorektomie, Segmentektomie oder Quadrantektomie als radikalste Operation</li> </ul> <p>Patienten, bei denen ein Erfolg nicht festgestellt werden kann (z. B. Patienten, bei denen die Histologie nicht auswertbar ist), werden in den Denominator einbezogen, d. h. diese Patienten werden als Behandlungsversager betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verträglichkeits- und Sicherheitsanalysen beinhalten die Bewertung von Patienten, deren Behandlung dosisreduziert, verzögert oder dauerhaft abgebrochen werden musste. Der Grund für den Behandlungsabbruch umfasst Aspekte der Wirksamkeit (z. B. Abbruch aufgrund von Tumorprogression), der Sicherheit (z. B. Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen) und der Compliance (z. B. Abbruch aufgrund des Widerrufs der Einwilligung). Die Sicherheit nach Toxizitätsgraden ist durch die NCI-CTCAE Version 5.0 definiert.</li> <li>• Überlebensendpunkte sind definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und erstem Ereignis und werden nach Ende der Studie anhand von Daten aus den Registern der GBG analysiert.</li> </ul>
<p><b>Ziele der translationalen Forschung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung und Vergleich von vordefinierten molekularen Markern wie Ki-67, tumorinfiltrierenden Lymphozyten und anderen Pathway-Markern wie z. B. AKT, PTEN an Stanzan und sofern verfügbar am residuellen Tumorrest</li> <li>• Bestimmung des prädiktiven und prognostischen Effekts verschiedener <i>PIK3CA</i>-Hot-Spot-Mutationen</li> <li>• Verwendung von Baseline-Proben sowie Proben unter laufender Therapie, wie Plasma-ctDNA und Keimbahn-DNA, um potenzielle neue Biomarker für das Ansprechen und die Resistenz bei Verabreichung von Inavolisib zu untersuchen</li> <li>• Evaluierung potenzieller neuer Biomarker für HER2+/HR+ Brustkrebs und deren Zusammenhang mit dem Ansprechen und der Resistenz auf eine neoadjuvante Verabreichung mit endokriner und dualer HER2-Therapie +/- Inavolisib</li> </ul>
<p><b>Einschluss-Kriterien</b></p>	<p>Patienten werden nur dann zur Studienteilnahme zugelassen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einverständniserklärung für alle Studienprozeduren gemäß den lokalen behördlichen Anforderungen vor Beginn der spezifischen Protokollbehandlung.</li> <li>2. Unbehandeltes, einseitiges Karzinom der Brust, histologisch bestätigt durch Stanzbiopsie. Eine Feinnadelaspiration allein ist nicht ausreichend. Eine Inzisionsbiopsie ist nicht erlaubt.</li> <li>3. Tumorkläsion in der Brust mit einer palpablen GröÙe von <math>\geq 2</math> cm oder einer sonographischen GröÙe von <math>\geq 1</math> cm im maximalen Durchmesser. Die Kläsion muss in zwei Dimensionen messbar sein, vorzugsweise durch Sonographie.</li> <li>4. Die Patienten müssen sich in einem der folgenden Stadien der Erkrankung befinden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cT1c - cT3</li> </ul> <p>Bei Patientinnen mit multifokalem oder multizentrischem Brustkrebs sollte die gröÙste Kläsion (Zielläsion) gemessen werden.</p> </li> <li>5. HR+/HER2+ Erkrankung mit zentral bestätigtem ER-Status, PR-Status, HER2-Status, <i>PIK3CA</i>-Mutation (Tumor), Ki-67-Wert und TILs anhand der Stanzbiopsie (Zielläsion). ER/PgR-positiv und HER2-positiv wird gemäß den</li> </ol>

	<p>aktuellen ASCO/CAP-Richtlinien definiert. Der PIK3CA-Mutationsstatus wird mittels NGS bestimmt. Formalin-fixiertes, paraffin-eingebettetes (FFPE) Brustgewebe von der Stanzbiopsie muss daher vor der Randomisierung an die Zentralpathologie der GBG geschickt werden.</p> <p>6. Alter <math>\geq 18</math> Jahre, weiblich und männlich.</p> <p>7. ECOG Performance Status 0-1.</p> <p>8. Eine normale Herzfunktion muss durch EKG und Herzultraschall (LVEF oder Verkürzungsfraction) innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung bestätigt werden. Die Ergebnisse für die LVEF müssen über 55 % liegen.</p> <p>9. Anforderungen an das Labor:</p> <p><b>Hämatologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1,5</math>/ nL</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100</math>/nL und</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 10</math> g/dL (<math>\geq 6,2</math> mmol/L)</li> </ul> <p><b>Hepatische Funktion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin <math>&lt; ULN</math>, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die nur eingeschlossen werden dürfen, wenn das Gesamtbilirubin <math>\leq 3,0 \times ULN</math> oder das direkte Bilirubin <math>\leq 1,5 \times ULN</math> ist</li> <li>• AST und ALT <math>\leq 1,5 \times ULN</math> und</li> <li>• Alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5 \times ULN</math></li> </ul> <p><b>Glukose-Stoffwechsel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) <math>&lt; 126</math> mg/dL (7,0 mmol/L)</li> <li>• Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) <math>&lt; 5,7\%</math></li> </ul> <p>10. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung für alle gebärfähigen Frauen. Eine Frau gilt als gebärfähig, wenn sie nicht postmenopausal ist oder keine Gebärmutterentfernung hatte.</p> <p>Postmenopausal ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 60</math> Jahre.</li> <li>• Alter <math>&lt; 60</math> Jahre und <math>\geq 12</math> ununterbrochene Monate Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause.</li> <li>• Chirurgische Sterilisation (bilaterale Oophorektomie).</li> </ul> <p>11. Für gebärfähige Frauen: Vereinbarung, abstinenter zu bleiben (auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten) oder Verhütungsmethoden mit einer Versagerrate von <math>&lt;1</math> % während des Behandlungszeitraums und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von PH-FDC SC anzuwenden. Beispiele für nicht hormonelle Verhütungsmethoden mit einer Versagerrate von <math>&lt;1</math> % pro Jahr sind: bilaterale Tubenligatur; Sterilisation des männlichen Partners; Intrauterinpressare. Für Männer: Männer müssen während des Behandlungszeitraums und für 7 Monate nach der letzten Dosis der PH-FDC-Therapie abstinenter bleiben oder ein Kondom mit einem spermiziden Produkt verwenden, um eine Exposition des Embryos zu vermeiden. Männer und Frauen müssen in diesem Zeitraum auf eine Samenspende/Eizellspende verzichten.</p> <p>12. Vollständige Staging-Untersuchung vor der Randomisierung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beidseitiger Mammographie und/oder Brust-MRT in Kombination mit einem Brust-Ultraschall</li> <li>• Staginguntersuchungen gemäß nationalen Leitlinien</li> <li>• Andere Tests können je nach klinischer Indikation durchgeführt werden.</li> </ul>
--	---

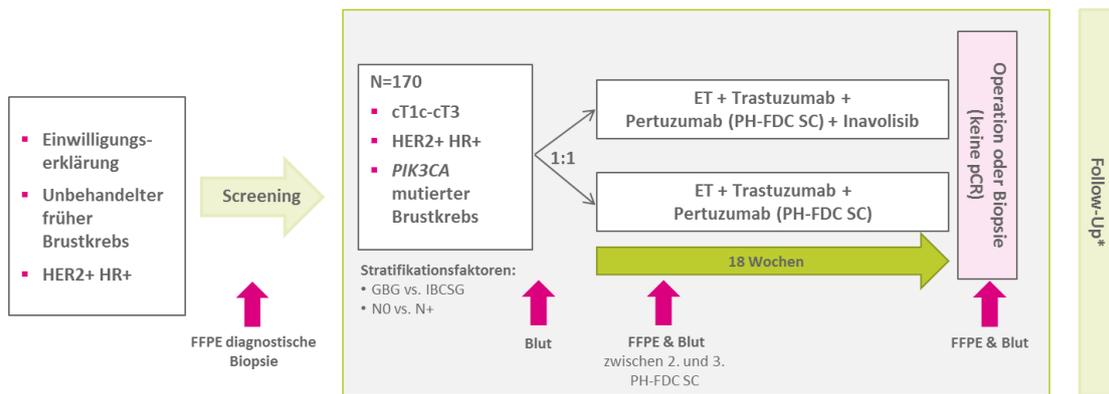
	13. Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die geplanten Besuche, Behandlungspläne, Labortests und andere Studienverfahren einzuhalten.
<b>Ausschluss-Kriterien</b>	<p>Patienten werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs und/oder HER2-positivem, HR-negativem Brustkrebs</li> <li>2. Notwendigkeit einer sofortigen neoadjuvanten Chemotherapie, z. B. bei inflammatorischem Brustkrebs</li> <li>3. Patienten mit definitivem klinischem oder radiologischem Nachweis von Krebs im Stadium IV.</li> <li>4. Exzisionsbiopsie oder Lumpektomie und/oder axilläre Lymphknotendisektion und/oder Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, die vor Studienbeginn durchgeführt wurde ( eine Biopsie von klinisch positiven Lymphknoten ist erlaubt).</li> <li>5. Vorherige Chemotherapie oder endokrine Therapie oder Strahlentherapie vor Studienbeginn.</li> <li>6. Patienten mit Brustkrebs in der Vorgeschichte sind mit den folgenden Ausnahmen nicht zugelassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient ist seit mehr als 5 Jahren krankheitsfrei und hat ein geringes Risiko für ein Rezidiv (nach Ermessen des Prüfarztes).</li> </ul> </li> <li>7. Patienten mit einer Vorgeschichte eines behandelten Malignoms sind nicht teilnahmeberechtigt, wenn ein hohes Risiko für ein Rezidiv (nach Ermessen des Prüfarztes) und/oder eine laufende onkologische Behandlung besteht. Dies gilt auch für Patienten, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass eine onkologische Behandlung während der Studientherapie angezeigt ist.</li> <li>8. BMI&gt;30</li> <li>9. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf eine der in diesem Protokoll verwendeten Verbindungen oder Substanzen und/oder murinen Proteine und/oder rekombinante humane Hyaluronidase.</li> <li>10. Patienten mit einer Diagnose von Diabetes mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II basierend auf FPG und HbA1c.</li> <li>11. Patienten, die aufgrund von HIV immungeschwächt sind oder immunsuppressive Therapien erhalten.</li> <li>12. Bekannte aktive Lebererkrankung, z. B. sklerosierende Cholangitis, aktive Virushepatitis B oder C-Infektion oder Autoimmunerkrankungen der Leber.</li> <li>13. Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, wie z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und aktive Darmentzündungen (z. B. Divertikulitis).</li> <li>14. Patienten mit einer gleichzeitigen okulären oder intraokularen Erkrankung, wie z. B. Katarakt oder diabetische Retinopathie, die einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff während des Studienzeitraums erfordern würde, um einen Sehverlust zu verhindern oder zu behandeln. Außerdem Patienten mit aktiver Uveitis oder Vitritis, einer Uveitis in der Vorgeschichte oder einem aktiven infektiösen Prozess im Auge.</li> <li>15. Patienten mit aktuell dokumentierter Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung.</li> <li>16. Bekannte oder vermutete kongestive Herzinsuffizienz (&gt;NYHA I) und / oder koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, die eine antianginöse Medikation erfordert, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Nachweis eines transmuralen Infarkts im EKG, unkontrollierte oder schlecht kontrollierte arterielle Hypertonie (d. h. Blutdruck &gt;160 / 90 mm Hg unter Behandlung mit drei blutdrucksenkenden Medikamenten), Rhythmusstörungen, die</li> </ol>

	<p>eine dauerhafte Behandlung erfordern, klinisch signifikante Herzklappenerkrankungen.</p> <p>17. Beschädigte Haut an der geplanten Stelle der subkutanen (SC) Injektion (Oberschenkel).</p> <p>18. Patienten, die kürzlich eine Thromboembolie-Episode hatten und noch versuchen, die Antikoagulationsdosis zu optimieren und/oder ihren INR-Wert nicht normalisiert haben.</p> <p>19. Gleichzeitige Behandlung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronischen Kortikosteroiden, es sei denn, sie wurden &gt; 6 Monate vor Studienbeginn begonnen und in niedriger Dosis (10 mg oder weniger Methylprednisolon oder Äquivalent).</li> <li>• Sexualhormone. Die vorherige Behandlung muss vor Studienbeginn beendet sein. (GnRHa ist erlaubt)</li> <li>• Andere experimentelle Medikamente oder eine andere Anti-Krebs-Therapie.</li> </ul> <p>20. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das nicht auf dem Markt ist, innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</p> <p>21. Weibliche Patienten: Schwangerschaft oder Stillzeit zum Zeitpunkt der Randomisierung</p> <p>22. Anamnese signifikanter neurologischer oder psychiatrischer Störungen, einschließlich psychotischer Störungen, Demenz oder Krampfanfällen, die das Verständnis und die Erteilung einer informierten Einwilligung unmöglich machen würden.</p> <p>23. Jeder Zustand, der nach Meinung des Prüfarztes die Bewertung der Studienbehandlung oder die Interpretation der Patientensicherheit oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde.</p>
<p><b>Bestimmung des Stichprobenumfangs</b></p>	<p>Die Berechnung des Stichprobenumfangs basiert auf den folgenden Annahmen: 4, 5, 6, 7, 8, 9.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die pCR-Rate im Kontrollarm wird voraussichtlich 20 % betragen</li> <li>• Die pCR-Rate im Inavolisib-Arm wird 38,5 % betragen (Odds Ratio (OR) von 2,5, was einer absoluten Differenz von 18,5 % entspricht)</li> </ul> <p>ET + Trastuzumab + Pertuzumab + Inavolisib-Arm wird mit ET + Trastuzumab + Pertuzumab allein verglichen. Bei 170 Patienten wird ein zweiseitiger continuity corrected Chi-Quadrat-Test mit <math>\alpha=0,1</math> eine Power von 80% haben, um die Nullhypothese von keinem Unterschied in den pCR-Raten abzulehnen, wenn die wahren pCR-Raten im Kontroll- und im Inavolisib-Arm entsprechend 20% und 38,5% betragen.</p>
<p><b>Randomisierung</b></p>	<p>Sobald die Eignung festgestellt wurde, kann die Patientin mit <i>PIK3CA</i>-mutiertem Brustkrebs randomisiert werden. Der Prüfbereich erhält die Behandlungszuteilung des Patienten. Da es sich um eine Open-Label-Studie handelt, wird die Behandlungszuteilung nicht verblindet. Patienten mit <i>PIK3CA</i>-mutiertem Brustkrebs, die in die Studie aufgenommen, aber nicht randomisiert werden, müssen als Screening-Failure registriert und der Grund dafür dokumentiert werden.</p> <p>Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. Die Zuweisung erfolgt stratifiziert nach den vordefinierten Faktoren unter Verwendung der Pocock-Minimierung.</p>

<b>Stratifizierung (Minimierung)</b>	Stratifizierungs- (Minimierungs-) Faktoren für die Randomisierung werden sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiengruppe (GBG vs. IBCSG)</li> <li>• NO vs. N+</li> </ul>
<b>Statistische Methoden</b>	<p>Eine modifizierte "Intent-to-treat"-Analyse (mITT) wird für alle Patienten durchgeführt, die mit der Therapie begonnen haben. Zusätzlich wird eine "per-protocol"-Analyse durchgeführt; die detaillierte Definition des "per-protocol"-Analyse-Sets wird im statistischen Analyseplan angegeben.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt wird als pathologische Komplettremissionsrate für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst und zwischen den Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Chi-Quadrat-Test (Cochran-Mantel-Haenszel) verglichen. Zweiseitige 90%-Konfidenzintervalle pro Arm werden nach Pearson und Clopper berechnet; 90%-KI für den Unterschied werden ebenfalls berichtet.</p> <p>Patienten, bei denen ein Erfolg nicht festgestellt werden kann (z. B. Patienten, bei denen die Histologie nicht auswertbar ist), werden in den Determinator einbezogen, d. h. diese Patienten werden als Behandlungsversager behandelt. Dies gilt sowohl für primäre als auch für sekundäre Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Das Signifikanzniveau wird auf 2-seitig <math>p=0,1</math> für alle Wirksamkeitsendpunkte und <math>p=0,05</math> für alle anderen Analysen gesetzt. Es wird keine Adjustierung für multiple Vergleiche in den Analysen für die stratifizierten Subgruppen durchgeführt. Eine sekundäre logistische Regressionsanalyse, die für die Stratifizierungs-(Minimierungs-)Faktoren korrigiert, wird für den primären Endpunkt durchgeführt. Sensitivitätsanalysen, die auf dem Per-Protokoll-Set basieren, werden auf ähnliche Weise durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für alle sekundären Kurzzeit-Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, um den Unterschied der Raten in den Behandlungsarmen zu bewerten; diese Tests werden als explorativ angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre Kurzzeit-Wirksamkeitsendpunkte (ypT0 ypN0; ypT0 ypN0/+; ypT0/is ypN0/+; ypT(any) ypN0, Ansprechen anhand körperlicher Untersuchung, bildgebender Verfahren, Brusthaltung) werden ebenfalls als Raten in jeder Behandlungsgruppe zusammengefasst, zweiseitige 90%-Konfidenzintervalle werden nach Pearson und Clopper berechnet, 90%-KI für den Unterschied werden ebenfalls berichtet.</li> <li>• Klinisches (c) und bildgebendes (i) Ansprechen: Für definierte Kategorien der Wirksamkeit (vollständig, teilweise, stabil oder Progression) wird der Anteil der Patienten mit Erfolg ermittelt und entsprechende Konfidenzintervalle berechnet. Das klinische Ansprechen des Tumors durch Palpation vor der Operation wird ebenfalls dargestellt, falls zutreffend.</li> <li>• IDFS und OS werden erhoben und sind definiert als der Zeitraum zwischen Registrierung und erstem Ereignis und werden nach Ende der Studie unter Bezugnahme auf Daten aus dem GBG-Register ausgewertet. Progressionen während der neoadjuvanten Behandlung werden nicht als Ereignisse betrachtet. Langfristige Endpunkte wie z.B. <i>IDFS und OS</i> werden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und mit dem stratifizierten Log-Rank-Test zwischen den Behandlungsarmen verglichen.</li> <li>• Verträglichkeit und Sicherheit: Für die beiden Behandlungsarme werden deskriptive Statistiken über die Anzahl der Patienten erstellt, deren Behandlung dosisreduziert, verzögert oder dauerhaft abgebrochen werden</li> </ul>

	<p>musste. Die Gründe für einen vorzeitigen Abbruch werden nach dem Hauptgrund kategorisiert und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Sicherheit anhand Toxizitätsgraden wird durch die NCI-CTCAE Version 5.0 definiert, Laborparameter werden in CTC-Grade umgerechnet und zusammen mit anderen unerwünschten Ereignissen berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Translationale Forschung: Es werden explorative Analysen durchgeführt, um mögliche Beziehungen zwischen Biomarkern und Medikamentenaktivität zu identifizieren. Das Ziel ist die Identifizierung potentieller prädiktiver Kurz- und Langzeitparameter (pCR, kein Behandlungseffekt (gemäß Regressionsscore 0-1), IDFS und OS), basierend auf der mITT-Population. Die 3-Jahres-Überlebensraten (und 95%CI) sollen geschätzt werden. Univariate und multivariate Cox-Proportional-Hazards-Modelle werden verwendet, um die Hazard Ratios für den Stratifizierungs- (Minimierungs-) Faktor und die oben definierten Kovariaten anzupassen.</li> </ul>								
<b>Zwischenauswertungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Zwischenanalysen zur Sicherheit werden durchgeführt, nachdem 20 und 40 Patienten zwei Behandlungszyklen abgeschlossen haben.</li> <li>• Es ist keine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit geplant</li> </ul>								
<b>Biomaterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: Formalin-fixiertes, paraffin-eingebettetes (FFPE) Gewebe aus einer Stanzbiopsie des primären Brusttumors (zentrale Bestätigung bei Baseline und translationale Forschung).</li> <li>• FFPE-Gewebe aus Brusttumor-Stanzbiopsie zwischen der 2. und 3. PH-FDC SC-Verabreichung</li> <li>• FFPE-Gewebe von restlichem Brusttumor (Stanzbiopsie oder chirurgisches Gewebe) <u>und</u> Lymphknoten (falls befallen) innerhalb von 2 Wochen nach Ende der Studienbehandlung (EOT)</li> <li>• Sammlung von Blutplasma für ctDNA vor der Behandlung (nach Randomisierung akzeptiert); zwischen der 2. und 3. PH-FDC SC-Verabreichung und bei EOT</li> <li>• Sammlung von Vollblut vor der Behandlung (nach Randomisierung akzeptiert)</li> </ul>								
<b>Rekrutierungszeitraum</b>	Ungefähr 36 Monate								
<b>Nachverfolgung Follow-Up</b>	<p>Da nach Ende der neoadjuvanten Behandlung keine studienspezifische Behandlung oder Untersuchung geplant ist, sind die Operation und die anschließende Behandlung nach der Operation nicht Teil dieser Studie. Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten werden jedoch im Rahmen des GBG-Langzeitregisters für frühere Studienteilnehmer (EternityB) gesammelt. Deutsche Patienten haben außerdem die Möglichkeit, am Register für die Patientenselbstauskunft teilzunehmen.</p>								
<b>Anzahl der Standorte</b>	Es ist geplant, die Studie an etwa 50 Zentren von GBG und IBCSG durchzuführen.								
<b>Timelines</b>	<table> <tr> <td>FPI</td> <td>Q2/2022</td> </tr> <tr> <td>LPI</td> <td>Q2/2025</td> </tr> <tr> <td>LP EOT</td> <td>Q1/2026</td> </tr> <tr> <td>pCR Veröffentlichung</td> <td>Q2/2026</td> </tr> </table>	FPI	Q2/2022	LPI	Q2/2025	LP EOT	Q1/2026	pCR Veröffentlichung	Q2/2026
FPI	Q2/2022								
LPI	Q2/2025								
LP EOT	Q1/2026								
pCR Veröffentlichung	Q2/2026								

## Studiendesign der GeparPiPPa Studie:



\* Außerhalb der Studie in einem GBG-Register

<sup>1</sup> Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(3): 731-740.

<sup>2</sup> Serra V, Scaltriti M, Prudkin L, et al. PI3K inhibition results in enhanced HER signaling and acquired ERK dependency in HER2-overexpressing breast cancer. *Oncogene.* 2011; 30(22): 2547-57.

<sup>3</sup> André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929-1940.

<sup>4</sup> Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(2): 249-256.

<sup>5</sup> Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25-32.

<sup>6</sup> Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 115-126.

<sup>7</sup> Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol.* 2017; 35(26): 3046-3054.

<sup>8</sup> Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab+ trastuzumab for HR+/HER2+ early breast cancer (BC): First efficacy results from the neoadjuvant WSG-TP-II study. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (no. 15\_suppl): 515-515.

<sup>9</sup> Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. De-escalated therapy for HR+/HER2+ breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study. *Ann Oncol.* 2019; 30(6): 921-926.