

Auf neuen Wegen: Neue Substanzen PI3K-Inhibition

9. COMBATing Breast Cancer Meeting 2016

Hans-Christian Kolberg

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Zertifiziertes Brustzentrum - DKG/DGS

Operativer Standort des Brustzentrums Essen 1 am WTZ – ÄKZert

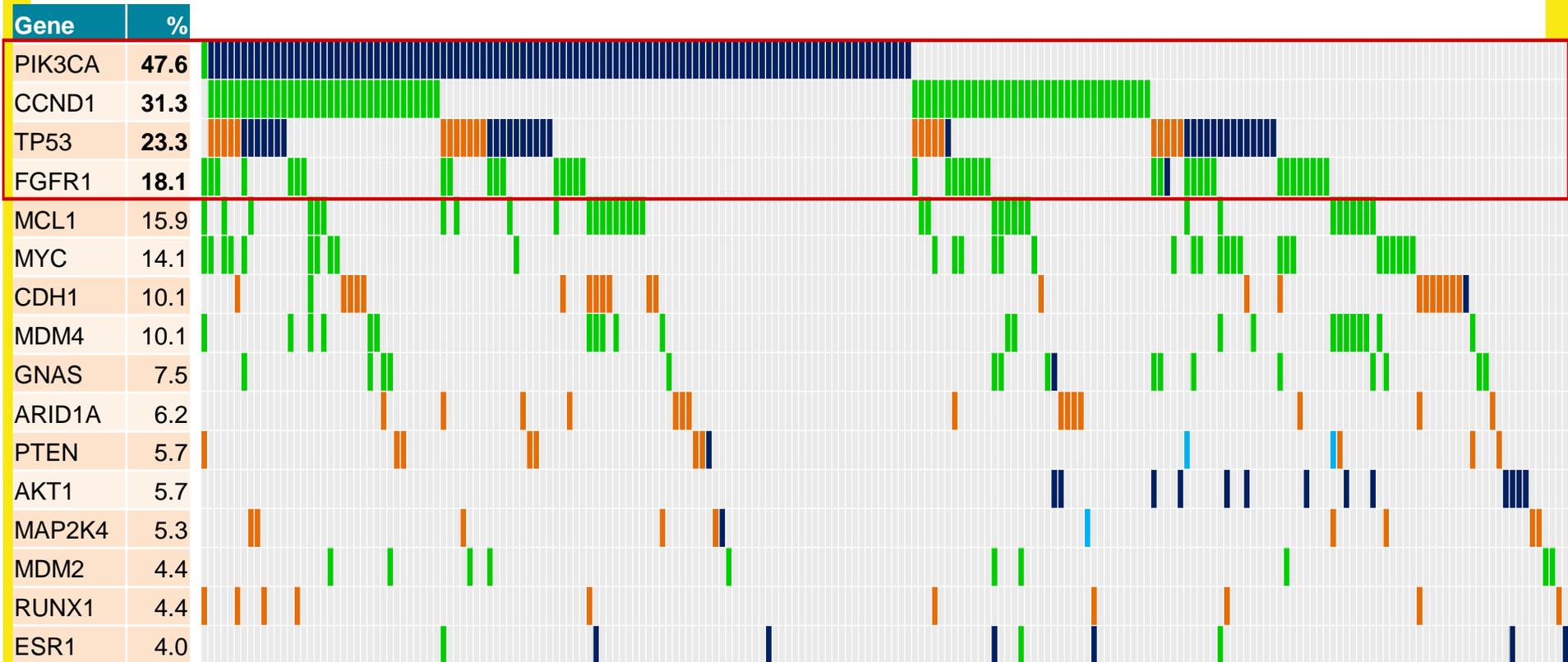
Zertifiziertes gynäkologisches Krebszentrum - DKG

Zertifiziertes Perinatalzentrum Level I - ÄKZert

Marienhospital Bottrop gGmbH



Häufigkeit genetischer Alterationen beim Mammakarzinom



Mutation type
 Missense

NS_FS_Spice_Indel

Amplification

Loss

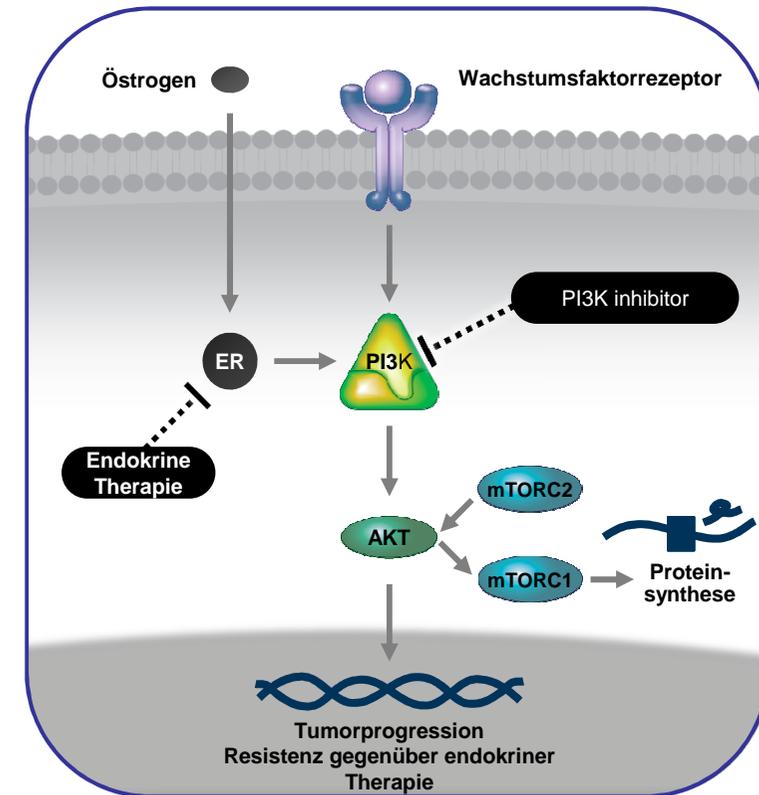
Tumor samples

Hortobagyi G, ASCO 2013, Abstract 505



Der PI3K-Signalweg ist bei Brustkrebs aktiviert

- Die Aktivierung des PI3K/mTOR-Signalweges ist typisch für HR+/HER2- Brustkrebszellen, die eine Resistenz gegenüber endokriner Therapie entwickelt haben^{1,2}
- Gleichzeitig ist der ER-Signalweg bei Patientinnen, die mit PI3K-Inhibitoren behandelt werden, hochreguliert¹
- Eine doppelte Blockade von sowohl PI3K/mTOR- als auch ER-Signalweg könnte daher die Empfindlichkeit gegenüber einer endokrinen Therapie wiederherstellen^{1,3,4}



1. Bosch A, et al. *Sci Transl Med*. 2015;7:283ra51
2. Miller TW, et al. *Cancer Discov*. 2011;1:338–351
3. Fox EM, et al. *Front Oncol*. 2012;2:145;
4. Yardley D, et al. *Adv Ther*. 2013;30:870–884.

Abb. mod. nach: Baselga et al. SABCS 2015, S6-01

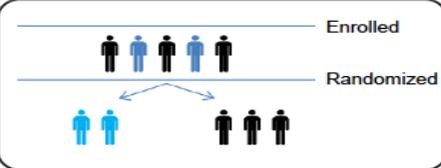
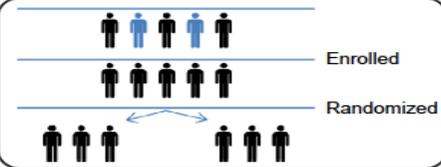
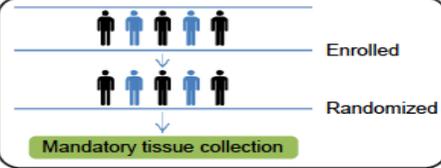
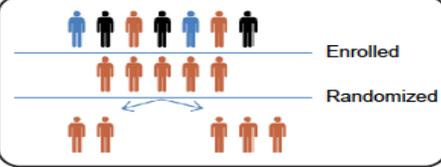


Fragen zur Therapie mit PI3K-Inhibitoren

- Pan-class oder Isoform-spezifisch?
- geeignete Population:
 - abhängig von Resistenzen auf vorhergehende Therapien?
 - abhängig vom Mutationsstatus?
 - Bestimmung des Mutationsstatus aus Tumorgewebe oder ctDNA?



Strategien zur Beantwortung dieser Fragen

Approach	Details
	<p>Stratification according to PI3K pathway activation</p> <ul style="list-style-type: none"> Once enrolled, patients are stratified based on PI3K pathway activation status Ensures trials are sufficiently powered to evaluate drug efficacy in the whole study population and in patient subgroups with alterations in PI3K pathway components (particularly <i>PIK3CA</i> and <i>PTEN</i>) A gatekeeping procedure can be used to address multiple hypotheses Enables prospective analysis of predictive biomarkers of treatment response
	<p>Selective enrollment/target enrichment</p> <ul style="list-style-type: none"> Only patients with PI3K pathway-activated tumors are enrolled Efficacy of certain PI3K inhibitors may depend on the molecular characteristics of the tumor Selective inhibition of individual p110 isoforms may provide an improved therapeutic window and minimize toxicities compared with pan-PI3K inhibitors
	<p>Nonselective enrollment with mandatory tissue collection</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients are enrolled on the basis of tumor tissue availability, regardless of PI3K pathway activation status Tumor tissue may be used for retrospective, exploratory analyses correlating biomarkers with clinical outcomes This approach can be useful in early phase trials of cancers with a high frequency of PI3K pathway alterations, or when there is preclinical evidence of efficacy in response to PI3K inhibitor treatment
	<p>Selective enrollment of patients resistant to prior targeted therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients are enrolled only if disease has progressed on targeted agents, including PI3K-AKT-mTOR inhibitors and endocrine therapy The aim is to target other factors in the PI3K-AKT-mTOR pathway that may be implicated in resistance mechanisms This approach may provide insights into mechanisms of de novo and/or acquired resistance in patients where prior therapy has failed

z.B. NeoPHOEBE

z.B. SOLAR 1

(Sandpiper)

z.B. BELLE 2

z.B. BELLE 3

Massacesi et al. (2016) OncoTargets and Therapy

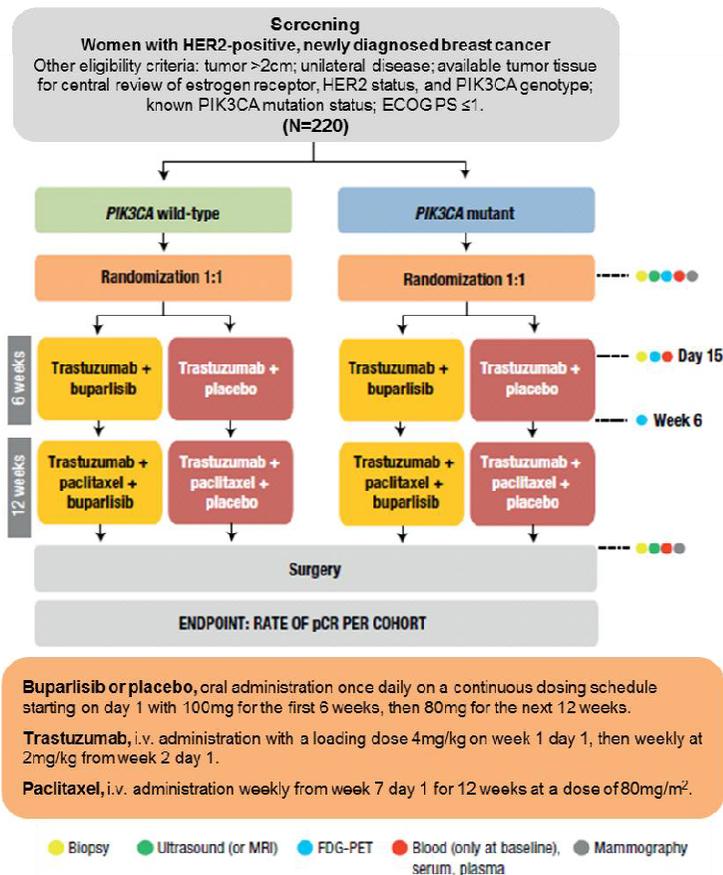


Eine Auswahl...

- Buparlisib (pan-PI3K-Inhibitor)
- Alpelisib (p11 α – spezifischer PI3K-Inhibitor)
- Taselisib (p11 α – spezifischer PI3K-Inhibitor)



NeoPHOEBE

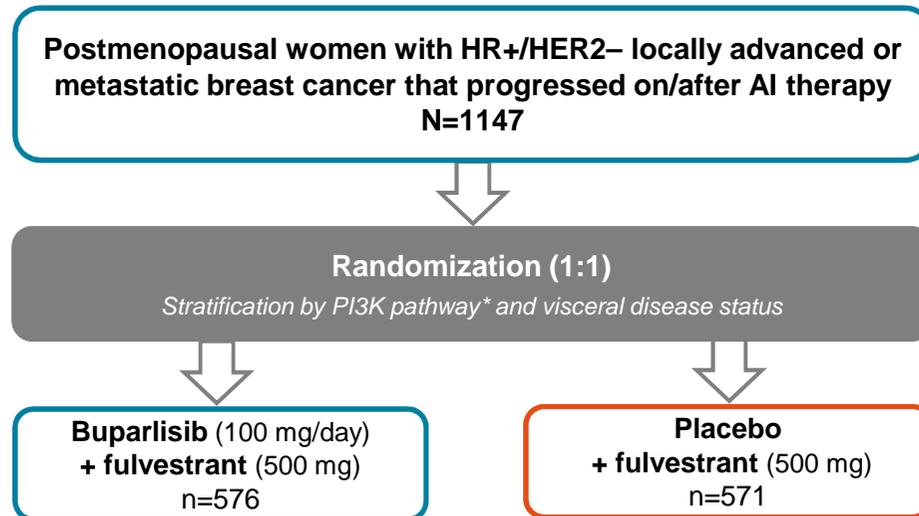


- NeoPHOEBE wurde vorzeitig beendet
- Die Hinzunahme eines pan-PIK3-Inhibitors zu einer Taxan-Trastuzumab-basierten neoadjuvanten Therapie erhöhte die pCR-Rate weder in der Gesamtkohorte noch nach Stratifikation für PIK3CA-Mutation oder ER-Status im Vergleich zu Placebo und führte zu einer höheren Toxizität

Loibl S et al., SABCS 2015, P1-14-01



BELLE-2 Studiendesign



Primary Endpoints

- **PFS** in the main population (PI3K activated and non-activated, excluding status unknown)
- **PFS** in the PI3K activated group (*PIK3CA* mutation and/or PTEN loss in archival tissue)
- **PFS** in the full population (local assessment)

Key Secondary Endpoint

- **Overall survival**

Other Secondary Endpoints

- **Overall response rate**
- **Clinical benefit rate**
- **Safety, pharmacokinetics, quality of life**

Exploratory Endpoint

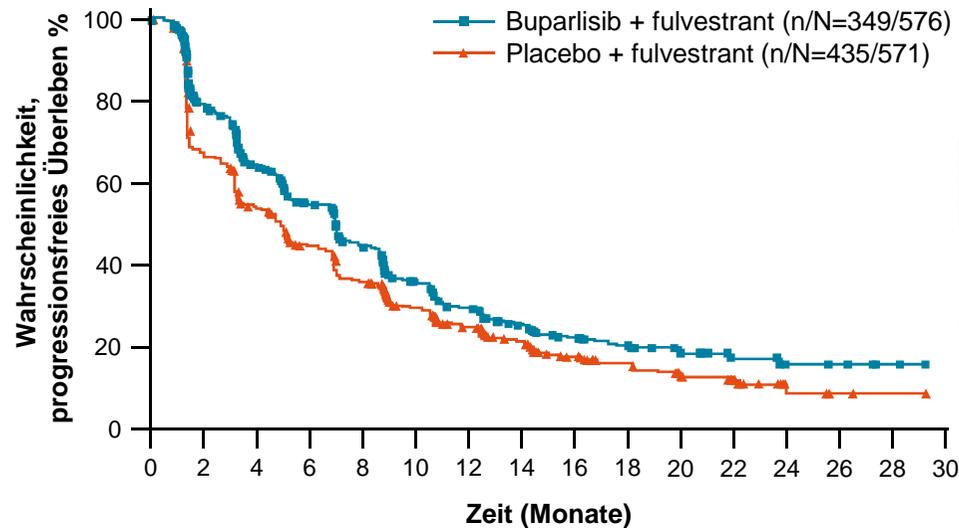
- **PFS** by ctDNA *PIK3CA* mutation status

Baselga et al. SABCS 2015, S6-01



BELLE-2

Ergebnisse (1)



Gesamtpopulation (N=1047)	Buparlisib + Fulvestrant n=576	Placebo + Fulvestrant n=571
Medianes PFS, Monate (95% CI)	6.9 (6.8–7.8)	5.0 (4.0–5.2)
HR (95% CI)	0.78 (0.67–0.89)	
p-Wert	<0.001	

In der Gesamtkohorte ein statistisch signifikanter Vorteil von fraglicher klinischer Bedeutung

Baselga et al. SABCS 2015, S6-01

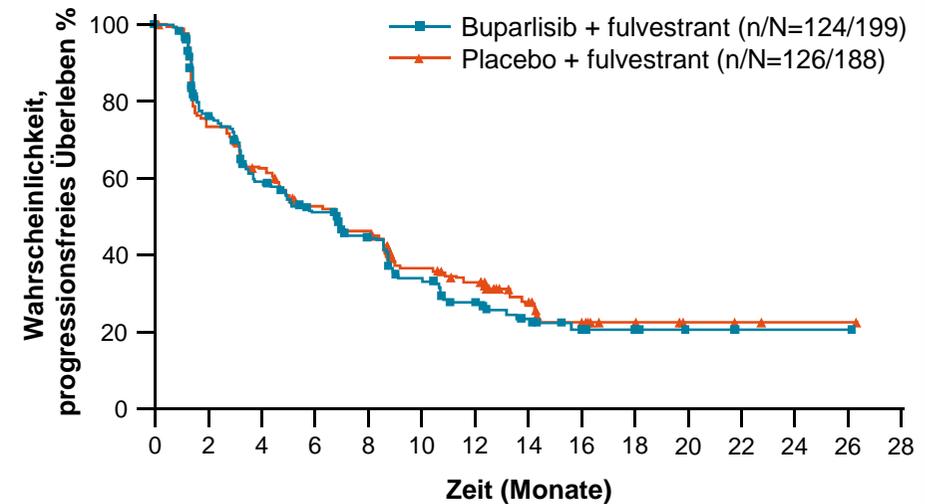
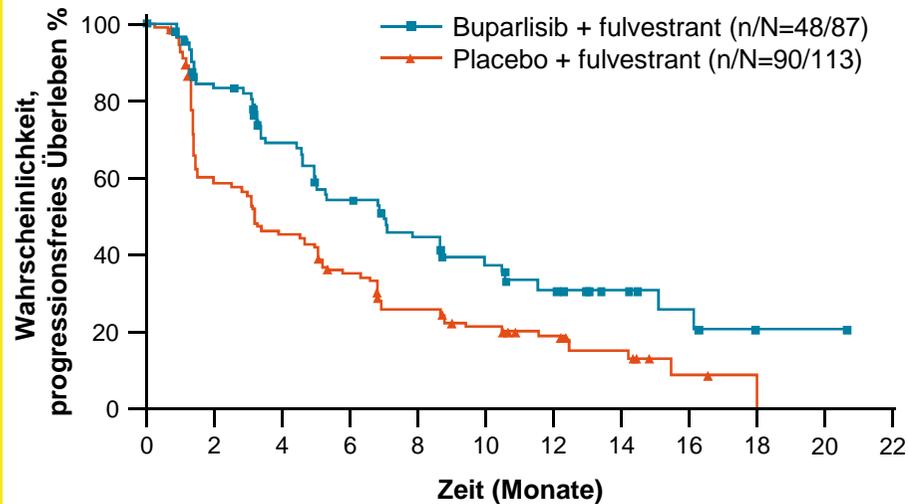


BELLE-2

Ergebnisse (2)

ctDNA <i>PIK3CA</i> mutiert n=200	Buparlisib + Fulvestrant n=87	Placebo + Fulvestrant n=113
Medianes PFS, Monate (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
p-Wert	<0.001	

ctDNA <i>PIK3CA</i> Nicht-mutiert n=387	Buparlisib + Fulvestrant n=199	Placebo + Fulvestrant n=188
Medianes PFS, Monate (95% CI)	6.8 (4.7–8.5)	6.8 (4.7–8.6)
HR (95% CI)	1.05 (0.82–1.34)	
p-Wert	0.642	



In der Kohorte mit *PIK3CA*-Mutation in der zirkulierenden Tumor-DNA sowohl statistisch signifikanter als auch klinisch relevanter Vorteil

Baselga et al. SABCS 2015, S6-01



BELLE-2

Sicherheitsprofil

AE %	Buparlisib + Fulvestrant n=573			Placebo + Fulvestrant n=570		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Total	99.5	63.2	14.1	93.0	27.4	4.6
Erhöhter ALT	40.1	18.7	6.8	6.8	1.1	0
Erhöhter AST	37.3	15.0	3.0	9.3	2.8	0
Hyperglykämie	43.1	15.2	0.2	7.7	0.2	0
Hautausschlag	32.1	7.7	0.2	6.3	0	0
Angstzustände	22.3	5.2	0.2	8.2	0.9	0
Fatigue	31.9	4.9	0	23.9	1.6	0
Depression	26.2	3.7	0.7	8.9	0.4	0
Diarrhö	34.2	3.7	0	14.6	1.1	0
Asthenie	20.1	2.8	0	10.5	1.1	0
Stomatitis	21.6	2.1	0	6.5	0.5	0
Übelkeit	38.7	1.7	0	23.2	1.4	0
Verringerter Appetit	29.8	1.6	0	11.1	0.2	0

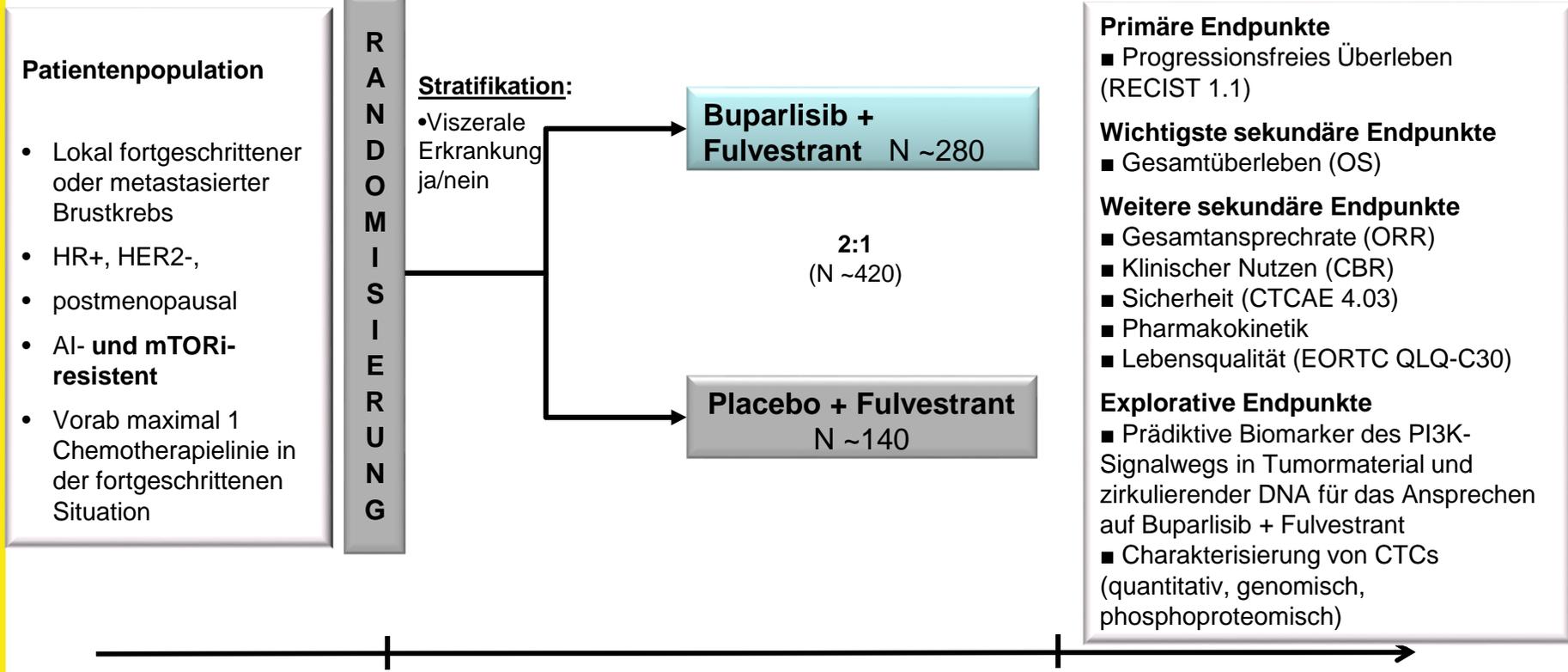
- SAEs in 23.4% aller Patientinnen im Buparlisib-Arm vs. 15.8% im Placebo-Arm
- 12 Todesfälle (2.1%) in jedem Arm in der Gesamtpopulation, die Mehrheit aufgrund progredienter Erkrankung



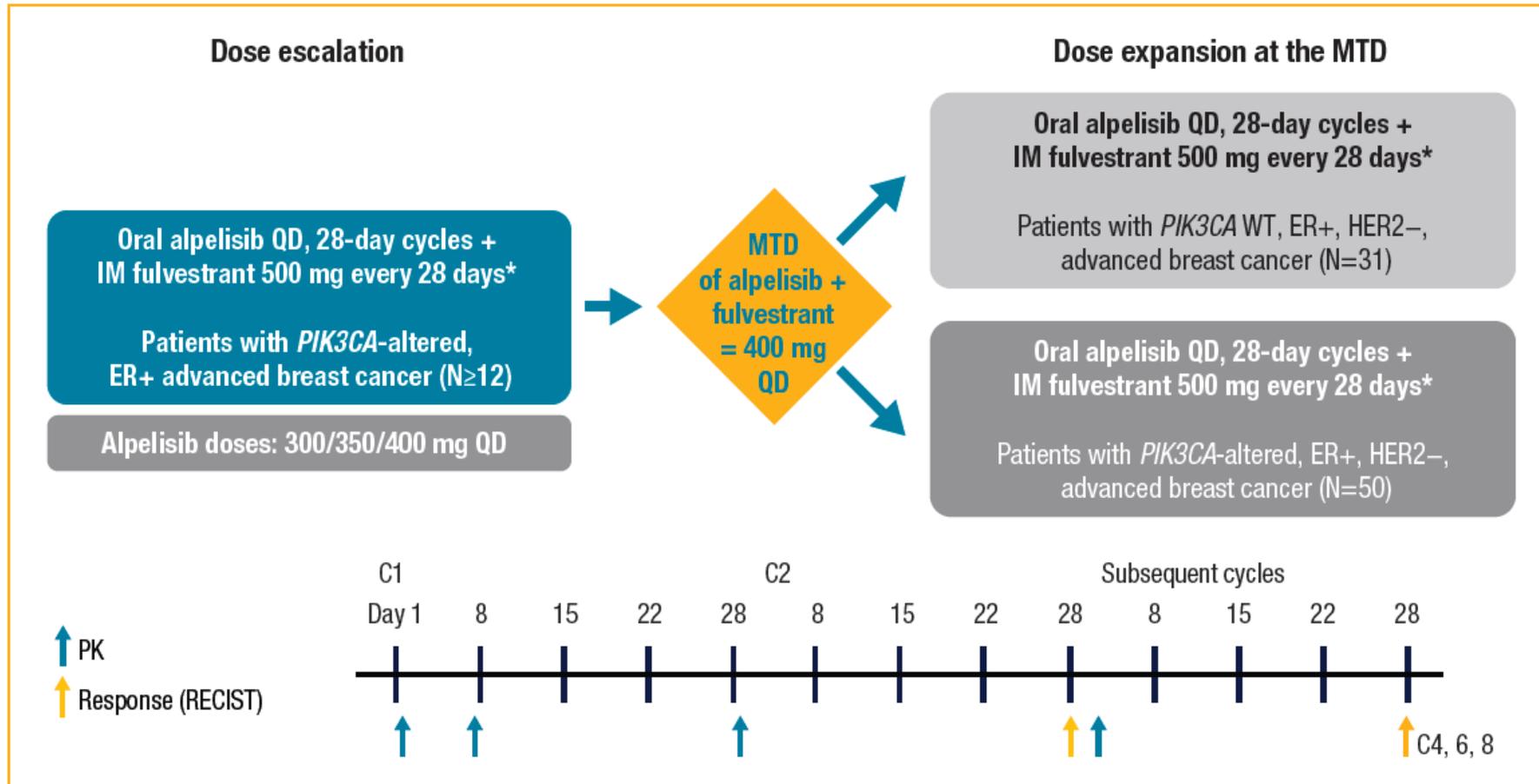
AE, adverse event; SAE, serious adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

BELLE-3

Studiendesign



Alpelisib + Fulvestrant: Phase II



C, cycle; ER+, estrogen receptor-positive; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2-negative; IM, intramuscular; MTD, maximum tolerated dose; PK, pharmacokinetics; QD, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WT, wild-type.
 *Plus one additional 500 mg administration 14 days after the first dose.
 Juric D et al. Miami Breast Cancer Conference; March 10-13, 2016; Miami, FL. Abstract 334.



Alpelisib + Fulvestrant: Phase II Ergebnisse

- Patientinnencharakteristika: medianes Alter 58 Jahre, ECOG 0 45 %/ECOG 1 53 %, PIK3CA Mutationen 60 %, PIK3CA wild-type 38 %, mediane Anzahl an Vortherapien 5 (Range 1-16), (Fulvestrant 45 %, Everolimus 24 %, Chemotherapie 91 %).
- PIK3CA-mutiert (n = 55): Krankheitskontrolle (ORR plus Stable Disease) 80 %, Clinical Benefit 45 %, medianes PFS 9 Monate
- PIK3CA wild-type (n = 32): Response 0%, Stable Disease 47%, Clinical Benefit Rate 13%, medianes PFS 5 Monate
- All-grade AEs: Diarrhoe (56%), Hyperglykämie (48%), Rash (48%), Nausea (43%), Inappetenz (38%), Fatigue (30%), Stomatitis (28%), Vomitus (25%)
- Grade 3/4 AEs: Diarrhoe (47%), Rash (26%), and Hyperglykämie (18%)

Juric D et al. Combined alpelisib (BYL719) and Fulvestrant in PIK3CA-altered or wild-type estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. Presented at: Miami Breast Cancer Conference; March 10-13, 2016; Miami, FL. Abstract 334.



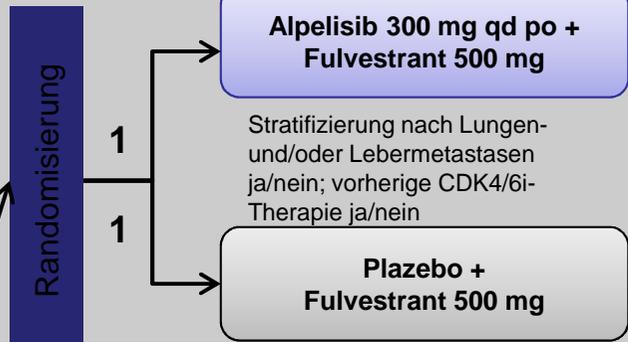
Design SOLAR-1 (Phase 3)

Patientenpopulation

- postmenopausale Frauen und erwachsene Männer
- fortgeschrittenes/metastasiertes MammaCa
- HR-positiv, HER2-negativ
- Vorherige Therapie mit Letrozol, Anastrozol oder Exemestan
- Tumormaterial zur PIK3CA-Bestimmung verfügbar
- Max. 1 endokrine Therapielinie in der metastasierten Situation
- keine vorherige Chemotherapie für die fortgeschrittene Situation
- Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitor ist erlaubt
- Messbare Läsion gem. RECIST 1.1 oder vorwiegend lytische Knochenläsion
- ECOG 0-1

PIK3CA-Status

PIK3CA-alteriert



n=340

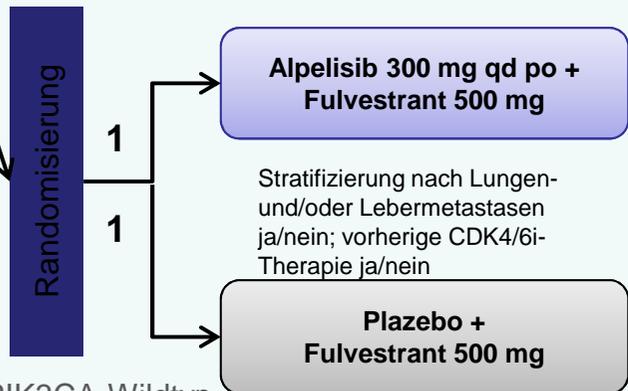
Primärer Endpunkt

- PFS per lokaler Beurteilung in beiden PIK3CA-Kohorten (Mutationsstatus aus Tumorgewebe)

Sekundäre Endpunkte

- OS
- PFS per zentraler Beurteilung in beiden PIK3CA-Kohorten
- PFS per lokaler Beurteilung in beiden PIK3CA-Kohorten (Mutationsstatus aus ctDNA)
- ORR
- CBR
- Lebensqualität

PIK3CA-Wildtyp



n=220

Gesamt
n=560



Taselisib + Fulvestrant: Phase 2

- Phase II, open-label, einarmig: Taselisib 6mg oral/die + Fulvestrant i.m. bei Patientinnen mit LABC oder MBC, die auf mindestens eine endokrine Therapie adjuvant oder metastasiert nicht angesprochen hatten
- 60 Patientinnen (17 PIK3CA mutiert, 27 WT PIK3CA and 16 mit unbekanntem PIK3CA Mutationsstatus)

Ergebnisse:

- PR: PIK3CA mutiert (n = 12) 41.7%, WT (n = 21) 14.3%, unbekannt (n = 11) 9.1%
- CBR: PIK3CA mutiert 41.7%, WT 23.8%, unbekannt 27.3%.

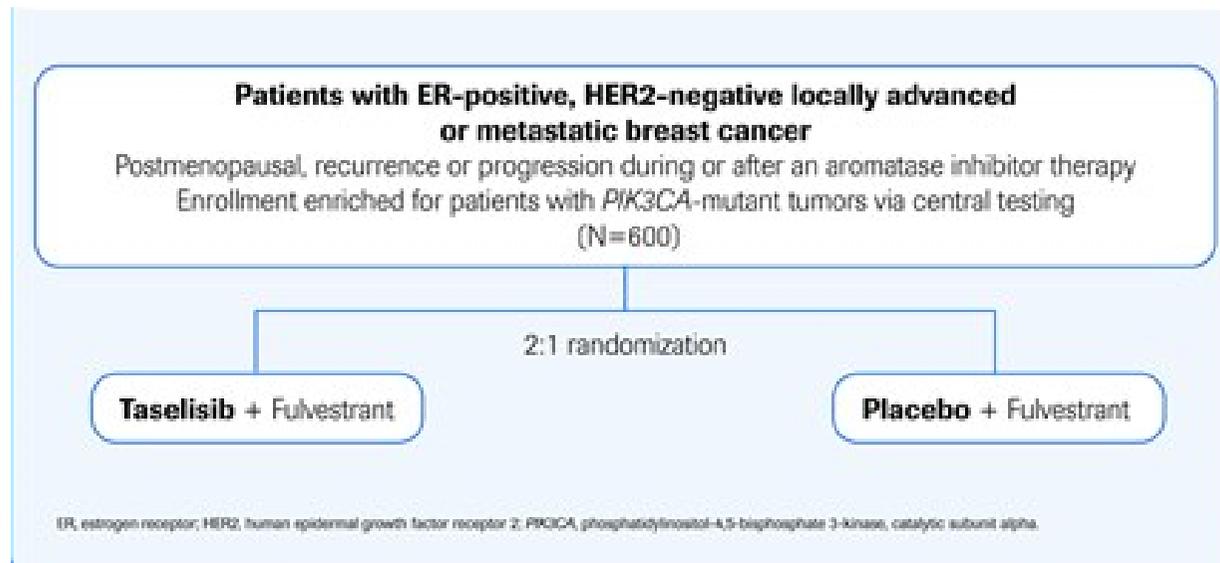
Sicherheitsprofil:

- Grad ≥ 3 AEs: Colitis (13.3%), Diarrhoe (11.7%), Hyperglykämie (6.7%), and Pneumonie (5%)
- Therapieabbruch wegen AE: 18.3%

Dickler M, ASCO 2016, abstr. 52



Sandpiper (Phase 3): Design



Baselga J et al, SABCS 2015, OT1-03-14



Take home

- In der zirkulierenden Tumor-DNA nachgewiesene PIK3CA-Mutationen sind prädiktiv für das Ansprechen auf einen pan-class PI3K-Inhibitor, unselektiert ist das Ansprechen für einen paradigm shift nicht ausreichend
- Frühe Daten zu p110 α -spezifischen PI3K-Inhibitoren sind vielversprechend, hier sind die Daten aus der Phase 3 abzuwarten
- Eine der spannendsten Fragen wird sein, ob eine Prädiktion des Ansprechens besser über die Bestimmung des PIK3CA-Mutationsstatus aus Tumorgewebe oder aus ctDNA gelingen wird



You must be very careful if you don't know where you're going, because you might not get there. (Yogi Berra)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

(Falls ich mal wieder zu schnell gesprochen haben sollte:
hans-christian.kolberg@mhb-bottrop.de)

