

SUMMARIES

HR+/HER2-

PIKALO-1: studio di fase I/II su LY4064809 (STX-478), un inibitore PI3Kα selettivo per mutazioni pan-mutanti nel carcinoma mammario avanzato (ABC) con mutazione PIK3CA (PIK3CAm) e altri tumori solidi (studio in corso)

Antonio Giordano et al.
Boston, United States of America

✔ **Introduzione**

- Gli inibitori della PI3Kα hanno dimostrato benefici clinici nel 30-40% circa dei tumori al seno (BC) HR+, HER2-1 che presentano mutazioni del gene PIK3CA, ma i benefici terapeutici possono essere limitati dalla tossicità derivante dall'inibizione della PI3Kα wild type (WT).
- LY4064809 è un inibitore PI3Kα orale, allosterico, penetrante nel SNC, selettivo per tutti i mutanti, che ha dimostrato una sicurezza favorevole (tossicità WT limitata), farmacocinetica (PK) e un'efficacia incoraggiante in pazienti con tumori mutanti PIK3CA (PIK3CAm).
- Questo studio valuta LY4064809 da solo e in combinazione con altre terapie antitumorali in pazienti con PIK3CAm ABC e altri tumori solidi.

✔ **Disegno dello studio**

- Questo studio globale di fase I/2, il primo condotto sull'uomo, su LY4064809 prevede un aumento progressivo della dose di LY4064809 in monoterapia, seguito da un'espansione della dose di LY4064809 in combinazione con terapia endocrina (ET) ± terapia con inibitore CDK4/6 (CDK4/6i) (Tabella).
- L'aumento del dosaggio in monoterapia utilizza un disegno 3+3. Nell'espansione del dosaggio (Parti C, D, E), ogni coorte di combinazione include un lead-in di sicurezza di 3-6 pazienti. Criteri di ammissibilità: i pazienti ammissibili devono avere PIK3CAm ABC o altri tumori solidi con malattia misurabile o malattia non misurabile solo a livello osseo (solo pazienti ABC).
- Nell'aumento del dosaggio, i pazienti devono aver ricevuto regimi precedenti. Nell'espansione del dosaggio, i requisiti terapeutici precedenti sono descritti nella tabella sottostante. Sono ammessi pazienti con pre-diabete/diabete controllato; sono esclusi i pazienti con diabete mellito non controllato (HbA1c ≥8% e/o glicemia a digiuno ≥140 mg/dL [7,7 mmol/L]) e/o che necessitano di insulina. I pazienti che hanno ricevuto in precedenza inibitori PI3K/AKT/mTOR sono esclusi, tranne nei casi di intolleranza.
- Obiettivi dello studio sono: determinazione della dose; valutazione della sicurezza e della tollerabilità, valutazione PK, valutazione del tasso di risposta obiettiva e del tasso di beneficio clinico secondo RECIST v1.1. Il reclutamento è in corso (PIKALO-1, NCT05768139).

Tabella

Parts	Study Drug	Key Eligibility
Part A: Advanced solid tumors	LY4064809	≥1 prior therapy
Part B: HR+, HER2-ABC	LY4064809 + fulvestrant	1–2 prior therapies, ≥1 CDK4/6i and antiestrogen therapy; ≤1 prior chemotherapy
*Part C/D/E: HR+, HER2- ABC	LY4064809 + ET (aromatase inhibitor, fulvestrant, or imlunestrant) +CDK4/6i (ribociclib, palbociclib, or abemaciclib)	≤2 prior regimens CDK4/6i-naive, -treatment-ongoing (up to 6 months), or – pretreated ≤1 prior chemotherapy

*Sub-cohorts C1, D1, and E1 will be randomized to various LY4064809 doses.¹Martínez-Sáez, O. et al. Breast Cancer Res 2020, 22(1):45.