

PYNNACLE: eine Studie für Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine TP53-Y220C-Mutation aufweisen

Was ist PYNNACLE?

PYNNACLE (NCT04585750) ist eine laufende weltweite Zulassungsstudie der Phase 1/2 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezatapopt (auch bekannt als PC14586). In der Studie wird Rezatapopt zunächst allein und in Kombination mit Pembrolizumab untersucht.¹ Unter [PYNNACLEstudy.com](https://www.PYNNACLEstudy.com) erfahren Sie, ob es in Ihrem Land einen Standort für die klinische Studie gibt. Alle Teilnehmenden haben solide Tumoren, die **unter anderem die Eierstöcke, Lunge, Brust und das Endometrium** betreffen und die TP53-Y220C-Mutation aufweisen.¹

Teilnehmende <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene – im Alter von mindestens 18 Jahren • Jugendliche (ausschließlich in Australien, Südkorea und den USA) – im Alter von mindestens 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg • Lokal fortgeschrittene oder metastasierte solide Tumoren mit TP53-Y220C-Mutation und Wildtyp-KRAS 	Phase 1 Monotherapie Rezatapopt 	Phase 1b Kombinationstherapie Rezatapopt + Pembrolizumab* 	Phase 2 Monotherapie Rezatapopt 
PYNNACLE-STUDIE			
	Ziel Phase 1 Festlegung einer Rezatapopt-Dosis, bei der Antitumorwirkung und Nebenwirkungen in einem akzeptablen Verhältnis stehen <i>Aufnahme ist abgeschlossen</i>	Ziel Phase 1b Festlegung einer Rezatapopt-Dosis in Kombination mit Pembrolizumab, bei der Antitumorwirkung und Nebenwirkungen in einem akzeptablen Verhältnis stehen* <i>Aufnahme ist abgeschlossen</i>	Ziel Phase 2 Bewertung des Tumoransprechens auf die empfohlene Dosis Rezatapopt, wie in Phase 1 festgelegt <i>Derzeit Patientinnen rekrutiert</i>

*Pembrolizumab ist ein Medikament zur Behandlung verschiedener Arten solider Tumoren.²

Wie kann ich an PYNNACLE teilnehmen?

Um an Phase 2 der PYNNACLE-Studie teilnehmen zu können, müssen Sie:

- einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit TP53-Y220C-Mutation haben,
- bereits eine Krebstherapie erhalten haben.

In Australien, Südkorea und den USA können Erwachsene und Jugendliche (Mindestalter 12 Jahre) teilnehmen, wenn sie ein Mindestgewicht von 40 kg aufweisen.

Außerhalb von Australien, Südkorea und den USA sind nur Erwachsene (Mindestalter 18 Jahre) zur Teilnahme an der PYNNACLE-Studie zugelassen.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der PYNNACLE-Studie sind:

- Hirnmetastasen, außer sie sind neurologisch stabil
- Primärtumor im Zentralnervensystem
- Frühere leptomeningeale Erkrankung oder Kompression des Rückenmarks, Organtransplantation oder gastrointestinale Erkrankung, wodurch die Aufnahme der Studienmedikamente beeinträchtigt werden könnte
- Herzerkrankungen, z. B. instabile Angina, unkontrollierter Bluthochdruck, Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen
- Bekannte KRAS-Mutation, definiert als Einzelnukleotid-Variante

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.PYNNACLEstudy.com

Wo erhalte ich weitere Informationen?

Wenn Sie an der Teilnahme an einer klinischen Studie interessiert sind, unterstützt Leal Health Sie gerne kostenlos dabei, die richtige Studie für Sie auszuwählen.

Klicken Sie [hier](#) oder scannen Sie diesen QR-Code, um mehr über Leal Health zu erfahren.

Unter <https://calendly.com/clinicalteam/exploring-clinical-trials-with-us> können Sie außerdem einen Termin mit einem Experten oder einer Expertin von Leal vereinbaren, um herauszufinden, ob PYNNACLE die richtige Studie für Sie ist, und Antworten auf Ihre Fragen zu erhalten.



Antragsformular für medizinische Daten

Gesundheitsdienstleister und Patienten bzw. Patientinnen sowie deren Betreuungspersonen können bei PMV Pharmaceuticals weitere medizinische Informationen anfordern.

Klicken Sie [hier](#) oder scannen Sie den QR-Code, um zum Antragsformular für medizinische Daten zu gelangen.



Weitere Informationen über TP53-Y220C, Biomarker-Tests und Rezatapopt finden Sie auf der nächsten Seite.

Was ist TP53-Y220C?

Wenn sich Zellen unkontrolliert vermehren, kann dies ein Zeichen dafür sein, dass sie krebsartig geworden sind.³ Mit dem p53-Tumor-Suppressor-Protein versucht unser Körper, dies auf natürliche Weise zu unterdrücken.⁴ Das p53-Protein untersucht unsere DNA auf Schäden, die zum Wachstum eines Tumors führen könnten, und weist die Zellen an, sich selbst zu zerstören, wenn ein Risiko besteht, dass sie später krebsartig werden könnten.^{4,5}

Manchmal tritt eine Mutation im *TP53*-Gen auf. Das ist der Teil unserer DNA, der erklärt, wie das p53-Tumor-Suppressor-Protein gebildet wird.³ In diesem Fall funktioniert das p53-Protein nicht richtig und betroffene beschädigte Zellen können krebsartig werden.⁶⁻⁹

Das *TP53*-Gen kann auf verschiedene Weisen mutieren. Eine der Varianten heißt *TP53*-Y220C. Diese Variante beinhaltet Anweisungen, das mutierte p53-Y220C-Protein zu bilden, das nicht mehr normal funktioniert.^{7,10-13}



Normales p53

Bei normalen, gesunden Zellen bindet p53 an die DNA, überwacht Zellen auf Schäden und verhindert die Vermehrung von potenziell krebserregenden Zellen.

p53-Y220C

Das mutierte p53-Y220C-Protein hat eine andere Form und kann nicht an die DNA binden.



Die *TP53*-Y220C-Mutation tritt in **1 %** aller soliden Tumoren auf. Die Mutation tritt ungefähr in **3 %** der Eierstocktumoren und in etwa **1 %** der Lungen-, Brust- und Endometriumtumoren auf.¹⁴

Was sind Biomarker-Tests und wie funktionieren sie?

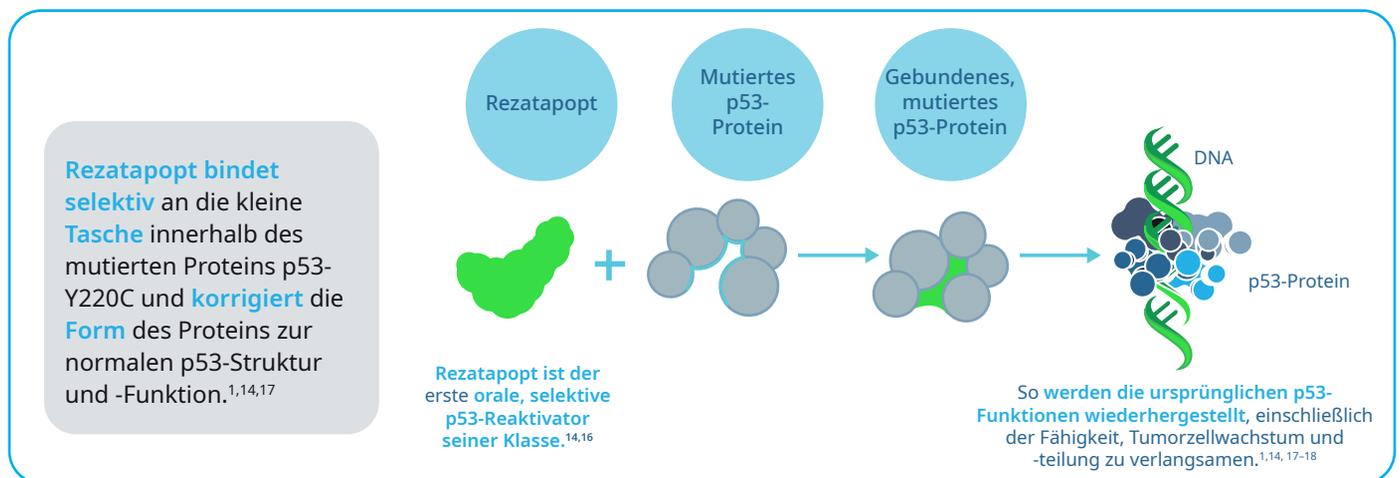
Biomarker sind messbare Zeichen in unserem Körper, z. B. spezifische Genmutationen oder erhöhte Hormonspiegel im Blut. Durch Biomarker-Tests lässt sich herausfinden, ob spezifische Mutationen vorliegen, die mit Krebswachstum in Zusammenhang stehen. Außerdem können so Behandlungen ausgewählt oder klinische Studien zu Prüfpräparaten entwickelt werden, mit denen diese Mutationen gezielt behandelt werden können.^{15,16}

Durch den Fortschritt der genetischen Forschung und Technologie ist es heute möglich, anhand einer Blut- oder Gewebeprobe eine Karte unserer DNA anzufertigen. Dieser Prozess wird „Next Generation Sequencing“ (kurz NGS) genannt und ermöglicht Ärzten, nach Mutationen zu suchen, die bekanntlich mit Krebs in Verbindung stehen – wie die *TP53*-Y220C-Mutation.^{3,15}

Was ist Rezatapopt?

Rezatapopt (auch bekannt als PC14586) ist ein neues Prüfpräparat, das derzeit für die Behandlung von Menschen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit *TP53*-Y220C-Mutation evaluiert wird.^{1,14,17}

Rezatapopt reaktiviert das mutierte p53-Y220C-Protein, damit es seine normale Antikrebsfunktion zurückerhält.^{14,16} Es ist das erste Prüfpräparat, das dieses spezifische mutierte Protein reaktivieren kann.¹



Verweise

1. ClinicalTrials.gov. NCT04585750. The evaluation of PC14586 in patients with advanced solid tumors harboring a p53 Y220C mutation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585750>, abgerufen im Januar 2024; 2. MSD. KEYTRUDA (pembrolizumab) Prescribing Information. 2024; 3. Ewalt MD, et al. *JAMA Oncol.* 2019;5:1076; 4. Blagih J, et al. *J Cell Sci.* 2020;133:jcs237453; 5. Kastenhuber ER, et al. *Cell.* 2017;170:1062–1078; 6. Levine AJ. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:21–34; 7. Donehower LA, et al. *Cell Rep.* 2019;28:1370–1384.e5; 8. Baugh EH, et al. *Cell Death Differ.* 2018;25:154–160; 9. Yue X, et al. *J Mol Biol.* 2017;429:1595–1606; 10. Bouaoun L, et al. *Hum Mutat.* 2016;37:865–876; 11. Blanden AR, et al. *Drug Discov Today.* 2015;20:1391–1397; 12. Baud MGJ, et al. *Eur J Med Chem.* 2018;152:101–114; 13. Tang Y, et al. *J Phys Chem B.* 2021;125:10138–10148; 14. Dumbrava EE, et al. Mündliche Präsentation bei ASCO 2022, Chicago, IL, USA. 3. bis 7. Juni 2022; 15. American Cancer Society. Biomarker tests and cancer treatment. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/biomarker-tests.html>, abgerufen im Januar 2024; 16. American Cancer Society. Genetics and cancer. <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer.html>, abgerufen im Januar 2024; 17. Dumble M, et al. *Cancer Res.* 2021;81:Abstract LB006; 18. Joergers AC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15056–15061.

Rezatapopt (PC14586) ist ein Prüfpräparat, das noch nicht durch die US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration (FDA)), die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder eine andere Regulierungsbehörde für die Krebsbehandlung zugelassen ist.