

Riunione Annuale Gruppo Italiano Mammella (GIM)
Le Sfide della Ricerca sul Carcinoma Mammario

Sottogruppi Luminali in Stadio Precoce: Gli Studi GIM

Matteo Lambertini, MD PhD

U.O.C. Clinica di Oncologia Medica

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino – Università di Genova

 @matteolambe

Trieste
25 settembre 2019



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA**



AIRC
ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LA RICERCA SUL CANCRO



Disclosure Information

Relationship Relevant to this Session

Lambertini, Matteo:

- **Consultant or advisor:** Teva
- **Honoraria:** Theramex, Takeda

Outline

- **Chemotherapy trials**
 - **GIM 1**
 - **GIM 2**
- **Endocrine therapy trials**
 - **GIM 3 – FATA**
 - **GIM 4 – LEAD**
 - **GIM 5 – CYPLEC**
 - **GIM 10 – CONSENT**
- **Fertility-related studies**
 - **GIM 6 – PROMISE**
 - **PREFER1 & PREFER2**

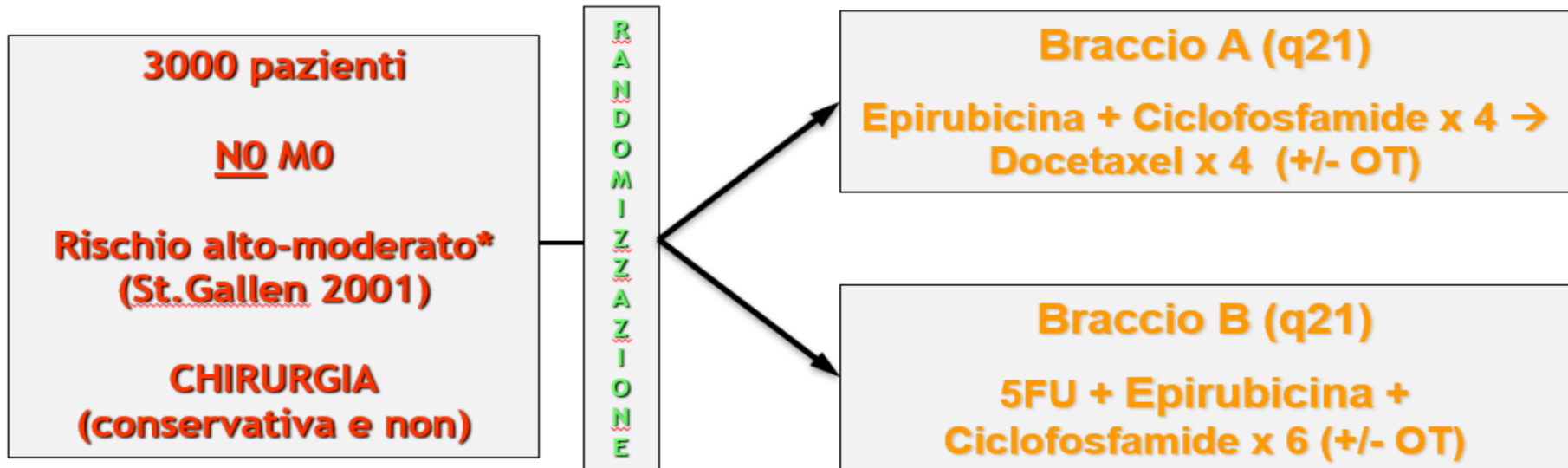
Outline

- **Chemotherapy trials**
 - **GIM 1**
 - **GIM 2**
- Endocrine therapy trials
 - GIM 3 – FATA
 - GIM 4 – LEAD
 - GIM 5 – CYPLEC
 - GIM 10 – CONSENT
- Fertility-related studies
 - GIM 6 – PROMISE
 - PREFER1 & PREFER2

GIM 1

A phase III randomized study of sequential Epirubicin plus Cyclophosphamide followed by Docetaxel (EC→D) versus the combination of 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) as adjuvant treatment of node-negative early breast cancer

- **Studio multicentrico randomizzato di fase III** per determinare se la somministrazione sequenziale di Epirubicina e Ciclofosfamide (EC) seguito da Docetaxel (D) rispetto alla somministrazione del regime standard 5-Fluorouracile, Epirubicina, Ciclofosfamide (FEC) aumenta la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza globale con equivalente profilo di tossicità.
- Pazienti operate per tumore della mammella con linfonodi ascellari negativi
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Study Chairman:** Prof. Angelo R. Bianco; Prof. Francesco Cognetti; Prof. Maurizio Tonato
- **Principal Investigator:** Prof. Sabino De Placido - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia Oncologica dell'Università di Napoli «Federico II»



*Almeno uno fra: ER- e PgR-, T₂, G2-3, Età ≤ 35aa; rischio di recidiva a 10 anni del 30-40%

GIM 1

A phase III randomized study of sequential Epidoxorubicin plus Cyclophosphamide followed by Docetaxel (EC→D) versus the combination of 5-Fluorouracil, Epidoxorubicin and Cyclophosphamide (FEC) as adjuvant treatment of node-negative early breast cancer

Stato dell' arte	
N. Pazienti totali	1636
Primo paziente arruolato	25/11/2003
Ultimo paziente arruolato	16/06/2010
Periodo di Follow-up	15 anni
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	03/06/2003
Centri attivati	91
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	74

Terminati i trattamenti di tutti i pazienti randomizzati, lo studio è attualmente in fase di follow-up

È di fondamentale importanza la registrazione delle e-CRF attese:

- chiusura delle schede di trattamento che risultano ancora in pending
- aggiornare costantemente le schede di follow-up (FU): registrare almeno un FU all' anno
- importantissimo è la registrazione di eventuali eventi di progressione
- Due analisi di sopravvivenza confermative ad 8 e 10 anni, da protocollo.

e-CRF !!

GIM 1

A phase III randomized study of sequential Epidoxorubicin plus Cyclophosphamide followed by Docetaxel (EC→D) versus the combination of 5-Fluorouracil, Epidoxorubicin and Cyclophosphamide (FEC) as adjuvant treatment of node-negative early breast cancer



Tumori
Eredo-Familiari

Progetti GIM

Tutti i dati dello studio sono raccolti mediante una piattaforma elettronica dedicata:

Sito:

<http://www.oncotech.org/gim1>

email:

helpdesk.gim1@oncotech.org

Riferimenti CRO:

Clinical Research Technology S.r.l.

info@cr-technology.com

Tel +39 (0) 89.301 545

FAX +39 (0) 89.77 24 155

GIM 2

A phase III randomized study of EC followed by Paclitaxel (EC[P]) versus FEC followed by Paclitaxel (FEC[P]), all given either every 3 weeks or 2 weeks supported by Pegfilgrastim, for node-positive breast cancer patients

- **Studio multicentrico randomizzato di fase III** con disegno fattoriale, per determinare se l'aggiunta del 5-fluorouracile alla combinazione di EC seguita da taxolo e una schedula ogni 2 settimane rispetto a quella ogni tre settimane aumenta il tempo libero di malattia e la sopravvivenza globale.
- Pazienti operate per tumore della mammella con linfonodi ascellari positivi
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Study Chairman:** Prof. Francesco Cognetti e Prof. Riccardo Rosso
- **Principal Investigator:** Prof.ssa Lucia Del Mastro - S.S. Sviluppo Terapie Innovative - Oncologia Medica A dell' Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia di Genova

Histologically proven, operable breast cancer

Histologically node-positive

Mastectomy or conservative surgery

No prior cytotoxic regimens

No prior radiotherapy (IORT is allowed)

ARM A EC x 4 cycles -> T x 4 cycles q. 3 wks.	ARM C EC x 4 cycles -> T x 4 cycles q. 2 wks. + Pegfilgrastim
ARM B FEC x 4 cycles -> T x 4 cycles q. 3 wks.	ARM D FEC x 4 cycles -> T x cycles 4 q. 2 wks. + Pegfilgrastim

GIM 2

A phase III randomized study of EC followed by Paclitaxel (EC \overline{P}) versus FEC followed by Paclitaxel (FEC \overline{P}), all given either every 3 weeks or 2 weeks supported by Pegfilgrastim, for node-positive breast cancer patients

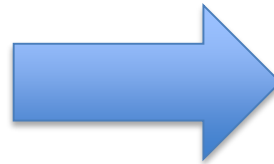
Stato dell' arte	
N. Pazienti totali	2092
Primo paziente arruolato	24/04/2003
Ultimo paziente arruolato	03/07/2006
Periodo di Follow-up	15 anni
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	03/06/2003
Centri attivati	91
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	81

Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial

Lucia Del Mastro*, Sabino De Placido*, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentiis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Ardizzoni, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti, for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators†

THE LANCET

Volume 385, Issue 9980, 9–15 May 2015, Pages 1863–1872

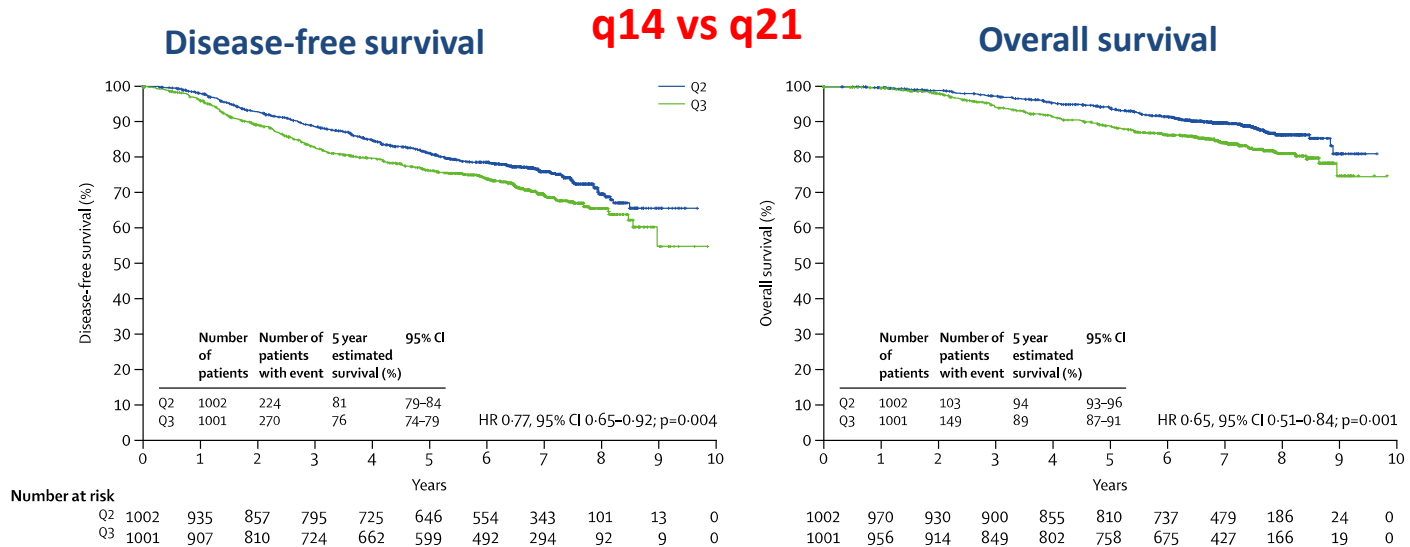
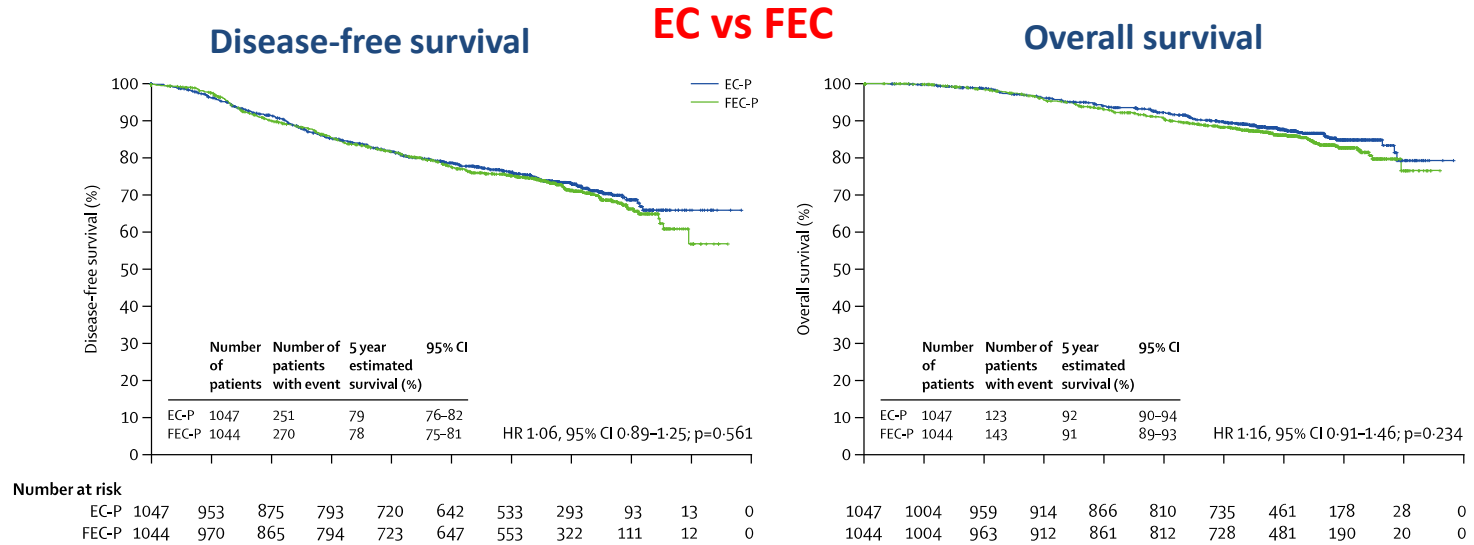


**NEW ANALYSIS
EXPECTED IN 2020
(10-year follow-up)**

e-CRF !!

GIM 2

A phase III randomized study of EC followed by Paclitaxel (EC[P]) versus FEC followed by Paclitaxel (FEC[P]), all given either every 3 weeks or 2 weeks supported by Pegfilgrastim, for node-positive breast cancer patients



GIM 2

A phase III randomized study of EC followed by Paclitaxel (EC[P]) versus FEC followed by Paclitaxel (FEC[P]), all given either every 3 weeks or 2 weeks supported by Pegfilgrastim, for node-positive breast cancer patients



Tumori
Eredo-Familiari

Progetti GIM

Tutti i dati dello studio sono raccolti mediante una piattaforma elettronica dedicata:

Sito:

<http://www.oncotech.org/gim2>

email:

helpdesk.gim2@oncotech.org

Riferimenti CRO:

Clinical Research Technology S.r.l.

info@cr-technology.com

Tel +39 (0) 89.301 545

FAX +39 (0) 89.77 24 155

Outline

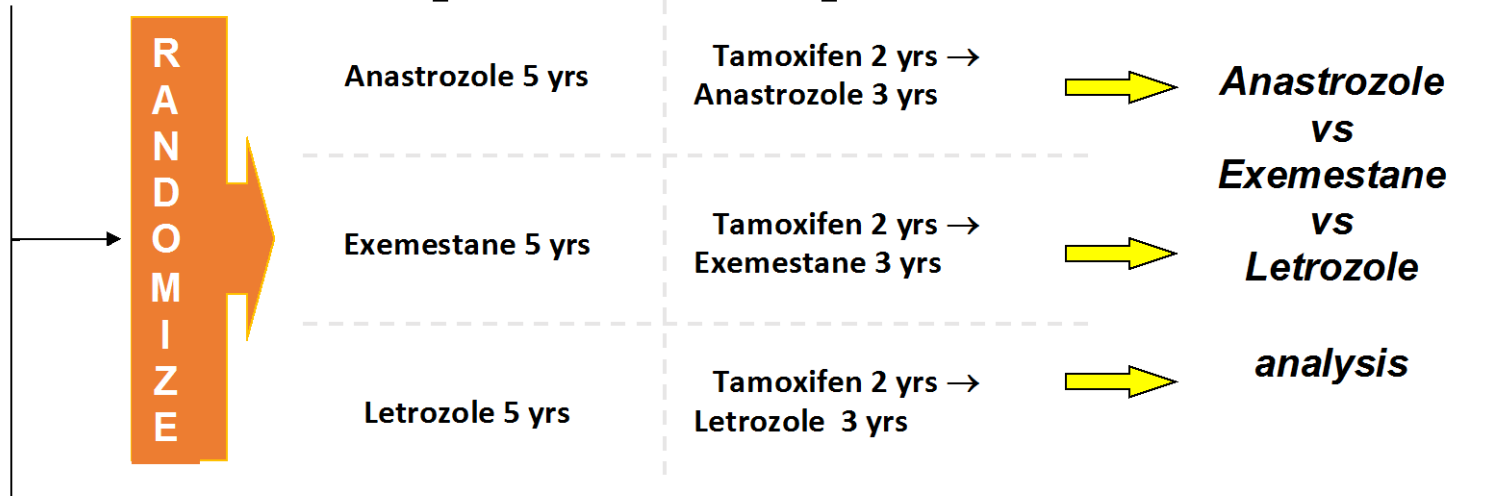
- Chemotherapy trials
 - GIM 1
 - GIM 2
- **Endocrine therapy trials**
 - **GIM 3 – FATA**
 - **GIM 4 – LEAD**
 - **GIM 5 – CYPLEC**
 - **GIM 10 – CONSENT**
- Fertility-related studies
 - GIM 6 – PROMISE
 - PREFER1 & PREFER2

GIM 3 – FATA

A phase III study comparing anastrozole, letrozole and exemestane, upfront (for 5 years) or sequentially (for 3 years after 2 years of tamoxifen), as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer

Patient population

- Early breast cancer
- Postmenopausal
- ER or PgR +
- After surgery \pm CT \pm RT



Stratification:

- ER/PgR status (+/+, +/- or -/+, +/uk or uk/+, uk/uk)
- Previous chemotherapy (no/adjuvant/neoadjuvant or both)
- pN (pN0/pN1/pN2 or pN3)
- HER2 (positive/negative/unknown)

Drug doses:

Anastrozole, 1 mg daily, orally
Exemestane, 25 mg daily, orally
Letrozole, 2.5 mg daily, orally
Tamoxifen, 20 mg daily, orally

GIM 3 – FATA

A phase III study comparing anastrozole, letrozole and exemestane, upfront (for 5 years) or sequentially (for 3 years after 2 years of tamoxifen), as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer

Centri Aderenti: **131**

Centri Attivi: **96**

Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente: **76**

Arruolamento prima paziente: **9 marzo 2007**

Arruolamento ultima paziente: **31 luglio 2012**

Tot pts = 3,697

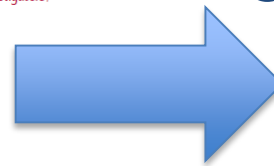


Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial

Sabino De Placido*, Ciro Gallo*, Michelino De Laurentiis, Giancarlo Bisagni, Grazia Arpino, Maria Giuseppa Sarobba, Ferdinando Riccardi, Antonio Russo, Lucia Del Mastro, Alessio Aliji Cogoni, Francesco Cognetti, Stefania Gori, Jennifer Foglietta, Antonio Frassoldati, Domenico Amoroso, Lucio Laudadio, Luca Moschetti, Filippo Montemurro, Claudio Versusio, Antonio Bernardi, Vito Lorusso, Adriano Gravina, Gabriella Moretti, Rossella Lauria, Antonella Lai, Carmela Mocerino, Sergio Rizzo, Francesco Nuzzo, Paolo Carlini, Francesco Perrone*, on behalf of the GIM Investigatorst

THE LANCET
Oncology

Volume 19, Issue 4, April 2018, Pages 474-485



SECONDARY ENDPOINTS

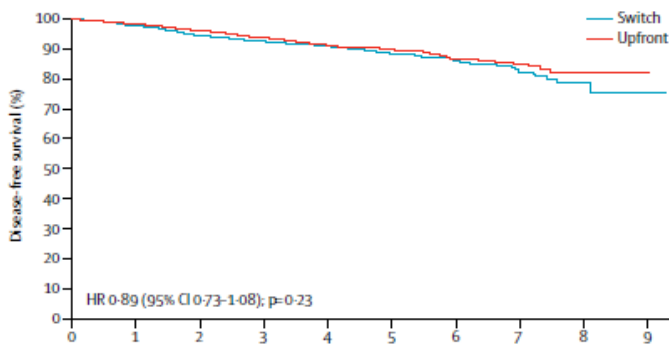
UPDATED ANALYSIS

e-CRF !!

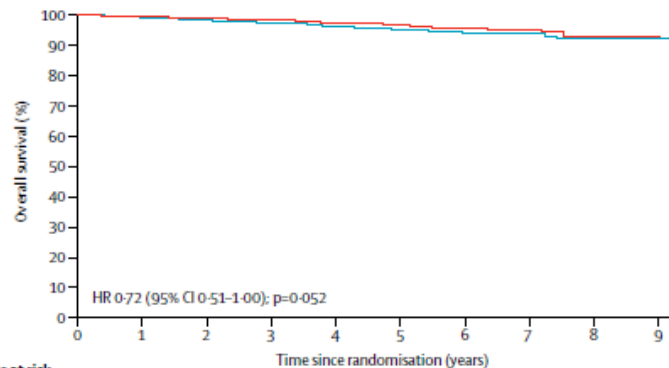
GIM 3 – FATA

A phase III study comparing anastrozole, letrozole and exemestane, upfront (for 5 years) or sequentially (for 3 years after 2 years of tamoxifen), as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer

Disease-free survival **Switch vs Upfront** Overall survival

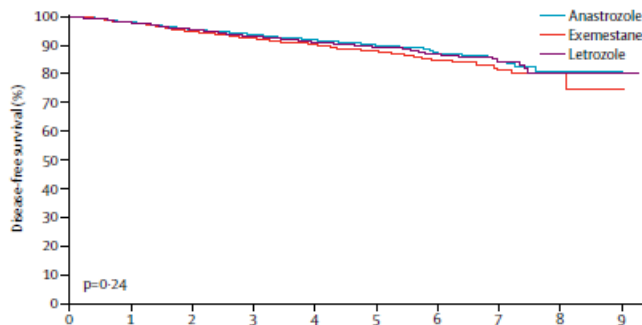


	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Number at risk (number censored)										
Switch	1850 (0)	1710 (100)	1611 (142)	1482 (239)	1225 (472)	813 (857)	407 (1249)	184 (1460)	34 (1606)	3 (1636)
Upfront	1847 (0)	1721 (96)	1633 (145)	1511 (228)	1251 (451)	837 (848)	433 (1233)	182 (1478)	28 (1629)	1 (1656)

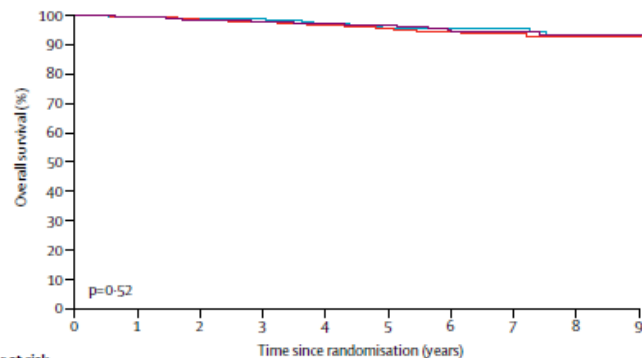


	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Number at risk (number censored)										
Switch	1850 (0)	1737 (103)	1670 (153)	1548 (263)	1272 (517)	858 (922)	432 (1341)	199 (1573)	38 (1732)	3 (1767)
Upfront	1847 (0)	1741 (101)	1674 (156)	1562 (261)	1305 (505)	873 (927)	452 (1340)	192 (1599)	29 (1760)	1 (1788)

Disease-free survival **Let vs Ana vs Exe** Overall survival



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Number at risk (number censored)										
Anastrozole	1226 (0)	1149 (55)	1089 (83)	1013 (141)	840 (295)	546 (575)	289 (822)	127 (978)	18 (1084)	1 (1101)
Exemestane	1238 (0)	1140 (74)	1078 (99)	995 (157)	817 (312)	551 (561)	281 (818)	121 (971)	19 (1072)	2 (1088)
Letrozole	1233 (0)	1142 (67)	1077 (105)	985 (169)	819 (316)	553 (569)	270 (842)	118 (989)	25 (1079)	1 (1103)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Number at risk (number censored)										
Anastrozole	1226 (0)	1164 (57)	1127 (88)	1056 (157)	875 (322)	571 (616)	301 (884)	133 (1052)	21 (1162)	1 (1182)
Exemestane	1238 (0)	1155 (77)	1115 (107)	1033 (178)	851 (350)	581 (614)	300 (889)	133 (1054)	20 (1166)	2 (1184)
Letrozole	1233 (0)	1159 (70)	1102 (114)	1021 (189)	851 (350)	579 (619)	283 (908)	125 (1066)	26 (1164)	1 (1189)

GIM 3 – FATA

A phase III study comparing anastrozole, letrozole and exemestane, upfront (for 5 years) or sequentially (for 3 years after 2 years of tamoxifen), as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer



Sito: <http://www.oncotech.org/gim3>

email: helpdesk.gim3@oncotech.org

Riferimenti CRO: Clinical Research Technology S.r.l.
info@cr-technology.com

Tel +39 (0) 89.301 545

FAX +39 (0) 89.77 24 155

GIM 4 – LEAD

Letrozole adjuvant therapy duration (LEAD) study: standard versus long treatment. A phase III trial in post-menopausal women with early breast cancer

- **Studio multicentrico, fase III, in aperto**, randomizzazione effettuata dopo 2-3 anni di tamoxifene (iniziato entro 3 mesi dalla fine di eventuale CT)
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Study Chairman:** Prof. Francesco Cognetti; Prof. Sabino De Placido, Prof.ssa Lucia Del Mastro
- **Principal Investigator:** Prof.ssa Lucia Del Mastro - S.S. Sviluppo Terapie Innovative - Oncologia Medica A dell' Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia di Genova

- Stadio I-III
- Qualsiasi N
- Postmenopausa

4050 pazienti randomizzati 2:1

Tamoxifene per 2-3 anni



Braccio A (standard treatment):
letrozolo 2,5 mg/die fino al 60°
mese dall' inizio dell' OT

Braccio B (long treatment):
letrozolo 2,5 mg/die per ulteriori
60 mesi dopo tamoxifene

GIM 4 – LEAD

Letrozole adjuvant therapy duration (LEAD) study: standard versus long treatment. A phase III trial in post-menopausal women with early breast cancer

Stato dell' arte	
N. Pazienti totali	2056
Primo paziente arruolato	01/08/2005
Ultimo paziente arruolato	24/05/2010
Periodo di Follow-up	Fino a decesso
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	06/04/2005
Centri attivati	91
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	69

Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of the Gruppo Italiano Mammella (GIM)

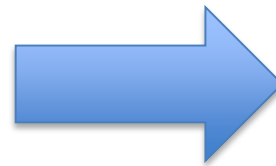
Lucia Del Mastro^{1,2}, Mauro Mansutti³, Giancarlo Bisagni⁴, Riccardo Ponzone⁵, Antonio Durando⁶, Laura Amaducci⁷, Alessandra Fabi⁸, Antonio Fassoldati⁹, Andrea Michelotti¹⁰, Antonio Pazzola¹¹, Enrichetta Valle¹², Giovanni Sanna¹³, Stefania Gori¹⁴, Sabino De Placido¹⁵, Ornella Garrone¹⁶, Michela Donadio⁶, Paolo Bruzzi², Claudia Bighin², Matteo Lambertini^{1,2}, Francesca Poggio² on behalf of the Gruppo Italiano Mammella (GIM)

1. DIMI, University of Genova; 2. Ospedale Policlinico San Martino, Genova; 3. ASIU Udine University Hospital; 4. Azienda USL/IRCCS Reggio Emilia; 5. Candiolo Cancer Institute, Torino; 6. Città della Salute e della Scienza ASO S. Anna, Torino; 7. Dipartimento oncologico Ospedale Faenza; 8. Regina Elena National Cancer Institute, Roma; 9. Ferrara University Hospital, Ferrara; 10. Ospedale S. Chiara, Pisa; 11. Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari; 12. Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari; 13. Azienda Ospedaliera Universitaria, Sassari; 14. Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; 15. Università Federico II, Napoli; 16. S. Croce e Carlo Teaching Hospital, Cuneo



2019 ASCO[®]
ANNUAL MEETING
#ASCO19

PRESENTED AT 2019 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO19
PRESENTED BY Lucia Del Mastro, MD



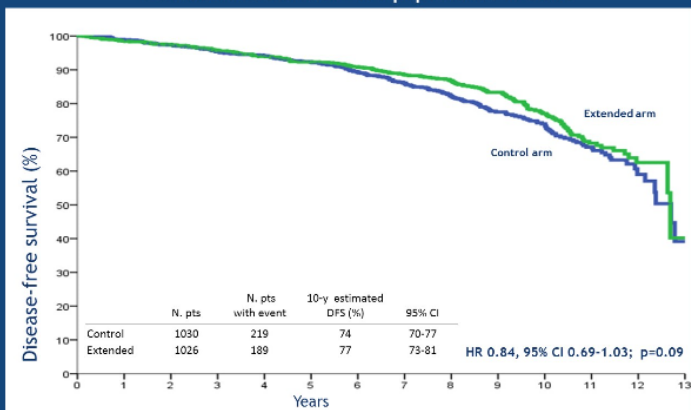
UPDATED ANALYSIS

e-CRF !!

GIM 4 – LEAD

Letrozole adjuvant therapy duration (LEAD) study: standard versus long treatment. A phase III trial in post-menopausal women with early breast cancer

Disease-Free Survival - ITT population. N=2056

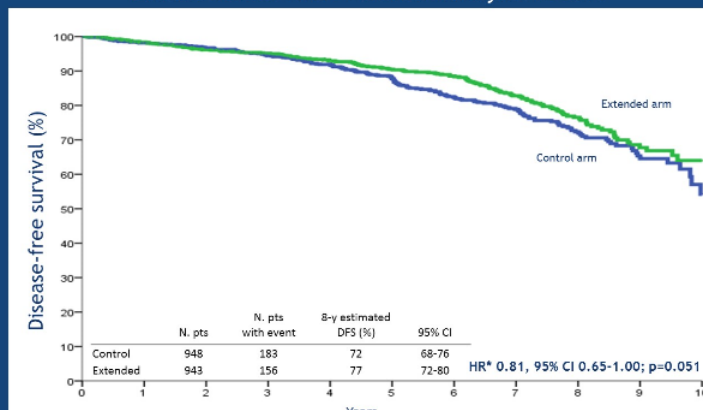


Number at risk

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Control	1030	999	967	919	873	805	731	611	485	332	236	135	35
Extended	1026	990	963	917	875	814	739	636	512	397	254	120	38

Median follow up: 10.4 years

Disease-free Survival - Landmark analysis. N=1891



Number at risk

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Control	948	893	844	773	682	552	413	284	175	83
Extended	943	903	850	788	692	574	451	326	187	80

Time 0 is time when treatment diverged in the two arms (i.e. 2-3 yrs after randomization); * Adjusted HR 0.815, 95% CI 0.66-1.01

Selected side effects

	Control arm 2-3-year letrozole (n=983)		Extended arm 5-year letrozole (n=977)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Arthralgia	263 (27%)	22 (2%)	311 (32%)	29 (3%)
Myalgia	65 (7%)	7 (1%)	95 (10%)	9 (1%)
Hot flashes	119 (12%)		127 (13%)	
Alopecia	31 (3%)		35 (4%)	
Osteoporosis	47 (5%) ^a		81 (8%) ^b	
Bone fractures	5 (<1%)		9 (1%)	
Hypercholesterolemia	32 (3%)		22 (2%)	
Hypertension	7 (1%)		19 (2%)	
Cardiovascular event	1 (<1%)		6 (1%)	

GIM 4 – LEAD

Letrozole adjuvant therapy duration (LEAD) study: standard versus long treatment. A phase III trial in post-menopausal women with early breast cancer



Tumori
Eredo-Familiari

Progetti GIM

Tutti i dati dello studio sono raccolti mediante una piattaforma elettronica dedicata:

Sito:

<http://www.oncotech.org/gim4>

email:

helpdesk.gim4@oncotech.org

Riferimenti CRO:

Clinical Research Technology S.r.l.

info@cr-technology.com

Tel +39 (0) 89.301 545

FAX +39 (0) 89.77 24 155

GIM 5 – CYPLEC

Letrozole adjuvant therapy after Tamoxifen. Study of gene CYP19 correlation with letrozole efficacy in postmenopausal early breast cancer patients

Stato dell' arte	
N. Pazienti totali	488
Primo paziente arruolato	12/08/2005
Ultimo paziente arruolato	13/05/2008
Periodo di Follow-up	Fino a decesso
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	06/04/2005
Centri attivati	92
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	45

Breast Cancer Res Treat (2013) 137:167–174
DOI 10.1007/s10549-012-2306-z

CLINICAL TRIAL

Plasma estrone sulfate concentrations and genetic variation at the *CYP19A1* locus in postmenopausal women with early breast cancer treated with letrozole

G. Lunardi · P. Piccioli · P. Bruzzi · R. Notaro · S. Lastraioli · M. Serra · P. Marroni · C. Bighin · M. Mansutti · F. Puglisi · M. Porpiglia · R. Ponzone · G. Bisagni · O. Garrone · G. Cavazzini · M. Clavarezza · L. Del Mastro

CYP19A1 SNPs	Genotype	Estrone sulfate circulating plasma levels (pg/mL)			
		Baseline Geometric mean (95 % CI), n = 204	6 weeks of letrozole Geometric mean (95 % CI), n = 178	6 months of letrozole Geometric mean (95 % CI), n = 151	12 months of letrozole Geometric mean (95 % CI), n = 135
rs10046 C>T	C/C	110 (82–147), n = 49	31 (21–46), n = 42	28 (18–43), n = 35	23 (16–34), n = 33
	C/T	154 (122–194), n = 109	25 (20–32), n = 98	26 (20–33), n = 85	14 (10–21), n = 68
	T/T	135 (97–189), n = 46 P = 0.24	31 (21–45), n = 38 P = 0.51, P* = 0.17	25 (21–45), n = 31 P = 0.92, P* = 0.63	21 (14–33), n = 34 P = 0.20, P* = 0.09
rs4646 G>T	G/G	150 (118–191), n = 111	29 (22–37), n = 96	28 (21–36), n = 83	22 (16–30), n = 75
	G/T	129 (103–163), n = 80	27 (20–35), n = 70	24 (18–34), n = 59	14 (9–20), n = 52
	T/T	99 (62–156), n = 13 P = 0.39	22 (13–39), n = 12 P = 0.75, P* = 0.99	24 (10–57), n = 9 P = 0.81, P* = 0.91	17 (8–34), n = 8 P = 0.19, P* = 0.276
rs749292 C>T	C/C	111 (85–145), n = 63	29 (21–40), n = 54	27 (19–38), n = 45	19 (13–29), n = 42
	C/T	150 (120–187), n = 111	27 (22–35), n = 101	26 (20–34), n = 84	16 (12–22), n = 73
	T/T	160 (102–250), n = 30 P = 0.20	25 (15–42), n = 23 P = 0.86, P* = 0.39	26 (15–42), n = 22 P = 0.98, P* = 0.68	23 (12–42), n = 20 P = 0.56, P* = 0.48
rs727479 T>G	T/T	145 (111–189), n = 73	31 (23–41), n = 61	28 (21–39), n = 50	21 (15–30), n = 49
	G/T	144 (114–181), n = 105	26 (20–33), n = 96	26 (20–34), n = 86	15 (11–22), n = 69
	G/G	101 (65–158), n = 26 P = 0.35	26 (14–46), n = 21 P = 0.65, P* = 0.67	23 (13–39), n = 15 P = 0.81, P* = 0.92	20 (10–39), n = 17 P = 0.45, P* = 0.36
Total		138 (117–162), n = 204	28 (23–33), n = 178	26 (23–29), n = 151	18 (14–22), n = 135

P anova univariate, P* ancova adjusted for baseline levels

e-CRF !!

GIM 5 – CYPLEC

Letrozole adjuvant therapy after Tamoxifen. Study of gene CYP19 correlation with letrozole efficacy in postmenopausal early breast cancer patients



Tumori
Eredo-Familiari



Progetti GIM

Tutti i dati dello studio sono raccolti mediante una piattaforma elettronica dedicata:

Sito:

<http://www.oncotech.org/gim5>

email:

helpdesk.gim5@oncotech.org

Riferimenti CRO:

Clinical Research Technology S.r.l.

info@cr-technology.com

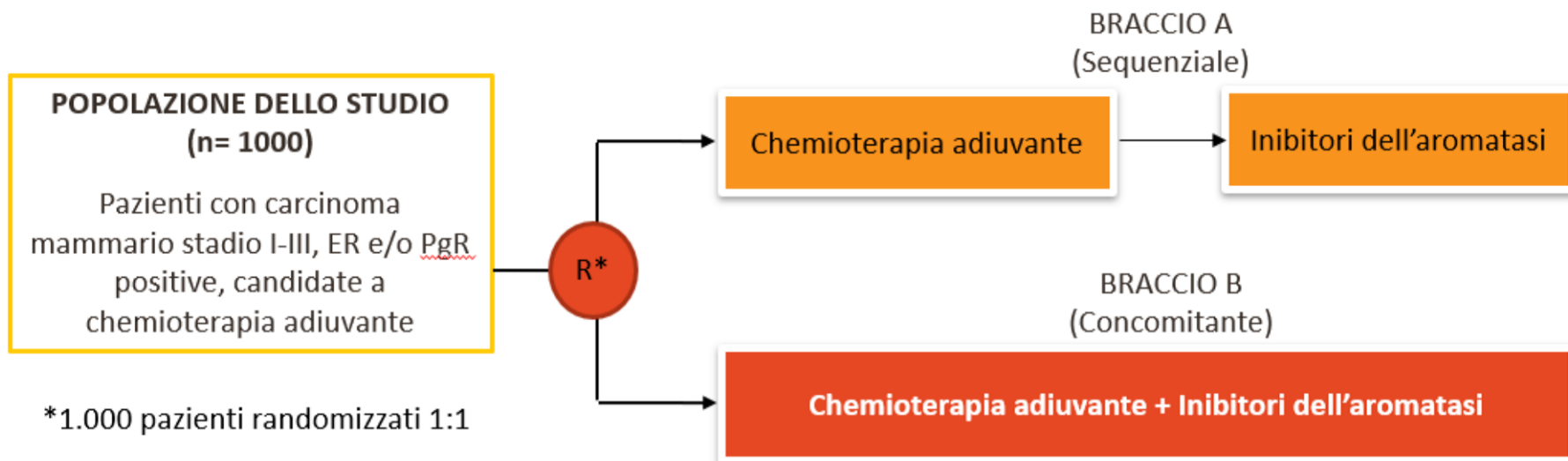
Tel +39 (0) 89.301 545

FAX +39 (0) 89.77 24 155

GIM 10 – CONSENT

A phase III study comparing the concurrent versus the sequential administration of chemotherapy and aromatase inhibitors, as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer

- **Studio clinico di fase III multicentrico, in aperto, randomizzato** che confronta la somministrazione sequenziale rispetto a quella concomitante della chemioterapia e degli inibitori dell'aromatasi, come trattamento adiuvante delle pazienti in postmenopausa con neoplasia mammaria operata ormonosensibile candidate a un trattamento chemioterapico adiuvante
- **Studio traslazionale:** Studio prospettico dei profili genomico, epigenetico e proteomico delle pazienti a rischio intermedio di ricaduta di malattia (stadio I-II, recettori ormonali positive, G2)
- **Promotore:** Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia
- **Steering Committee:** Del Mastro; De Placido; Cognetti; De Laurentiis; Sertoli; Lambertini
- **Principal Investigator:** Prof.ssa Lucia Del Mastro - S.S. Sviluppo Terapie Innovative - Oncologia Medica A dell' Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia di Genova



GIM 10 – CONSENT

A phase III study comparing the concurrent versus the sequential administration of chemotherapy and aromatase inhibitors, as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer

Stato dell' arte	
N. Pazienti totali	1014
Primo paziente arruolato	12/11/2013
Ultimo paziente arruolato	05/06/2019
Periodo di Follow-up	Fino a decesso
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	21/06/2013
Centri attivati	55
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	50

- Con l'emendamento n. 6 del 22/12/2015, il campione è stato ridimensionamento da 1.800 a 1.000 pazienti (500 per braccio)
- Con l'emendamento n. 9 del 15/11/2017, è stato prolungato il periodo di arruolamento e, a giudizio dello sperimentatore, si consente alle pazienti l'effettuazione di trattamento con inibitori dell'aromatasi prolungato per altri 5 anni (10 anni in totale) → solo se il paziente ha firmato il «Foglio e consenso informato ver. 4._{n*}» (per eventuali chiarimenti contattare la CRO)

e-CRF !!

GIM 10 – CONSENT

A phase III study comparing the concurrent versus the sequential administration of chemotherapy and aromatase inhibitors, as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer

Studio Traslationale - Obiettivo

Valutare prospetticamente il profilo genomico, proteomico ed epigenetico dei tumori classificati a rischio intermedio dalle comuni variabili cliniche e patologiche (stadio I-II, G2, recettori ormonali positivi) con l'obiettivo di identificare nuovi biomarcatori che possano fornire ai clinici la possibilità di discriminare tra le pazienti a basso ed alto rischio di ripresa di malattia

Protocollo GIM10 – CONSENT: Tumor Tissue block record sheet

Please filled out all parts – Please keep a copy for the patient file

Center ID/PI

Sample ID

FFPE Tissue block information

Surgery date		
Block preparation Date		
Procedure of fixation	<input type="checkbox"/> 10% Neutral Formalin	<input type="checkbox"/> Other Specify.....
Fixation timing	<input type="checkbox"/> <8h	<input type="checkbox"/> 8-12h <input type="checkbox"/> 12-24h <input type="checkbox"/> >24h
Sample preparation	<input type="checkbox"/> Routinely procedure (EtOH, xylene, paraffin)	<input type="checkbox"/> Other Specify.....
Other procedure/notes	Specify.....	

Biological characteristics of the tumor:

Grade	<input type="checkbox"/> G2	<input type="checkbox"/> G3	
Stage	<input type="checkbox"/> I-II	<input type="checkbox"/> III	
HR	<input type="checkbox"/> Pos	<input type="checkbox"/> ER	<input type="checkbox"/> PgR
HER2+	<input type="checkbox"/> 1+	<input type="checkbox"/> 2+	<input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> FISH

Attach a duplicate sample label here

Campioni

- Le analisi verranno effettuate sul tessuto fissato in paraffina preferenzialmente sui blocchetti (FFPE tissue blocks) che verranno richiesti ai vari centri, raccolti e conservati ed analizzati presso il centro coordinatore;
- Sezioni (“vetrini”) solo se blocchetto non disponibile.

Procedure di ritiro campioni

Fase I (attivazione imminente)

- Blocchetti FFPE: richiesta di ritiro/spedizione ai singoli centri quando disponibili almeno 10-20 campioni.

Fase II:

- Ritiro da tutti i centri arruolanti;
- Ritiro delle sezioni.

GIM 10 – CONSENT

A phase III study comparing the concurrent versus the sequential administration of chemotherapy and aromatase inhibitors, as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer



Tumori
Eredo-Familiari

Progetti GIM

Tutti i dati dello studio sono raccolti mediante una piattaforma elettronica dedicata:

Sito:

<http://www.oncotech.org/gim10>

email:

helpdesk.gim10@oncotech.org

Riferimenti CRO:

Clinical Research Technology S.r.l.

info@cr-technology.com

Tel +39 (0) 89.301 545

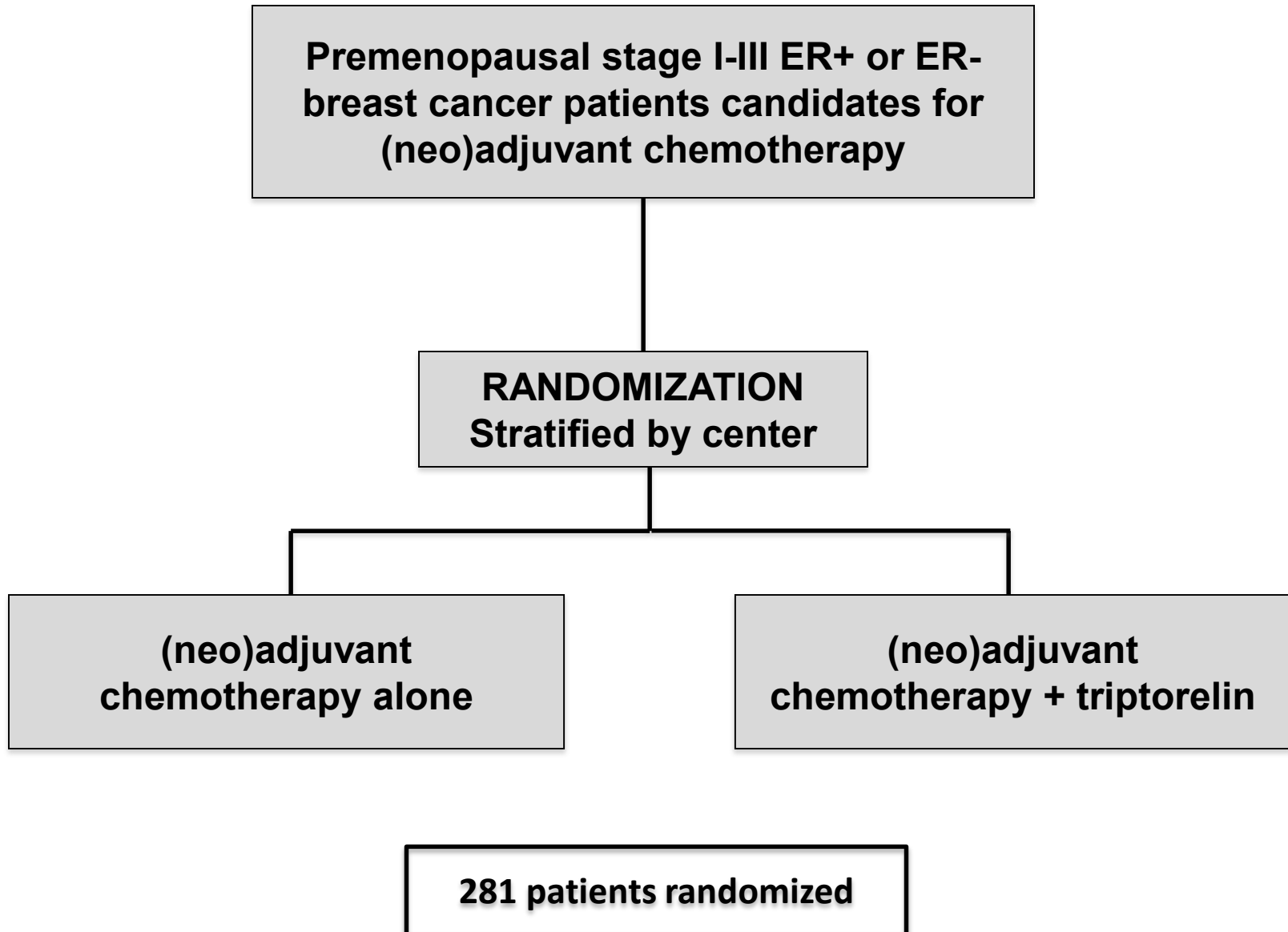
FAX +39 (0) 89.77 24 155

Outline

- Chemotherapy trials
 - GIM 1
 - GIM 2
- Endocrine therapy trials
 - GIM 3 – FATA
 - GIM 4 – LEAD
 - GIM 5 – CYPLEC
 - GIM 10 – CONSENT
- **Fertility-related studies**
 - **GIM 6 – PROMISE**
 - **PREFER1 & PREFER2**

GIM 6 – PROMISE

Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: a Study in Early Breast Cancer Patients



GIM 6 – PROMISE

Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: a Study in Early Breast Cancer Patients

Effect of the Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Triptorelin on the Occurrence of Chemotherapy-Induced Early Menopause in Premenopausal Women With Breast Cancer A Randomized Trial

Lucia Del Mastro, MD

Luca Boni, MD

Andrea Michelotti, MD

Teresa Gamucci, MD

Nina Olmeo, MD

Stefania Gori, MD

Monica Giordano, MD

Ornella Garrone, MD

Paolo Pronzato, MD

Claudia Bighin, MD

Alessia Levaggi, MD

Sara Giraudi, MD

Nicola Cresti, MD

Emanuela Magnolfi, MD

Tiziana Scotto, MD

Carlo Vecchio, MD

Marco Venturini, MD

JAMA. 2011;306(3):269-276

Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies

M. Lambertini¹, M. Ceppi², F. Poggio¹, F. A. Peccatori³, H. A. Azim Jr⁴, D. Ugolini⁵, P. Pronzato¹, S. Loibl^{6,7}, H. C. F. Moore⁸, A. H. Partridge⁹, P. Bruzzi² & L. Del Mastro^{10*}

Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival A Randomized Clinical Trial

Matteo Lambertini, MD; Luca Boni, MD; Andrea Michelotti, MD; Teresa Gamucci, MD; Tiziana Scotto, MD; Stefania Gori, MD; Monica Giordano, MD; Ornella Garrone, MD; Alessia Levaggi, MD; Francesca Poggio, MD; Sara Giraudi, MD; Claudia Bighin, MD; Carlo Vecchio, MD; Mario Roberto Sertoli, MD; Paolo Pronzato, MD; Lucia Del Mastro, MD; for the GIM Study Group

JAMA. 2015;314(24):2632-2640. doi:10.1001/jama.2015.17291

Annals of Oncology 26: 2408–2419, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv374
Published online 7 September 2015



ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LA RICERCA SUL CANCRO



Associazione Italiana di Oncologia Medica

European Journal of Cancer 71 (2017) 25–33



Review

Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology

Matteo Lambertini^{a,b}, Michela Cinquini^c, Ivan Moschetti^c, Fedro A. Peccatori^d, Paola Anserini^e, Mario Valenzano Menada^f, Maurizio Tomirotti^g, Lucia Del Mastro^{h,*}

VOLUME 36 · NUMBER 19 · JULY 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data

Matteo Lambertini, Halle C.F. Moore, Robert C.F. Leonard, Sibylle Loibl, Pamela Munster, Marco Bruzzone, Luca Boni, Joseph M. Unger, Richard A. Anderson, Keyur Mehta, Susan Minton, Francesca Poggio, Kathy S. Albain, Douglas J.A. Adamson, Bernd Gerber, Amy Cripps, Gianfilippo Bertelli, Sabine Seiler, Marcello Ceppi, Ann H. Partridge, and Lucia Del Mastro

GIM 6 – PROMISE

Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: a Study in Early Breast Cancer Patients



- Post-treatment pregnancies
- Survival outcomes (DFS e OS)
- Age at menopause
- Efficacy/safety in BRCA carriers

10-year data !



https://www.eclinicaltrials.org/ect/hpage.php?cnyid=01&cenid=01&spatid=18&fmset=4&mr
e-clinicals

Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

Siti suggeriti Risultati ricerca Google Bambina Pontida: la v...

e-clinicaltrials

Pastorino S. is in STUDIO PROMISE

System
Projects list
Documents
Logout

Project
Countries
Centres

Data entry
Patients list
Data clarification
forms
Data tracking

Cancel Print

STUDIO PROMISE

SCHEDA RIASSUNTIVA 2016

Codice nazione: 01 Codice centro: 01 Codice paziente: 18 Iniziali paziente: P-P No: 1

Per le pazienti in vita riportare in questa scheda i dati acquisiti nel corso dell'ultimo follow-up effettuato, se non già segnalato in precedenza.

Stato della paziente:
 1 Viva [null] Specificare la data dell'ultimo contatto: 18-APR-2017
 2 Persa al follow-up [null] Specificare la data dell'ultimo contatto:

https://www.eclinicaltrials.org/ect/hpage.php?cnyid=01&cenid=01&spatid=18&fmset=4&mr
e-clinicals

na Pontida: la v...

N No S Si P Gi segnalata [null]

N No S Si P Gi segnalata [null]

Sede della ricaduta loco-regionale:
 Cute
 Linfonodi ascellari
 Linfonodi mammari interni
 Mammella residua
 Altre sedi

Sede della ricaduta a distanza:
 Linfonodi sovraclaveari
 Altri linfonodi
 Pleura
 Polmone
 Fegato
 Scheletro
 SNC
 Altre sedi

Data della ricaduta loco-regionale:
[]

Data della ricaduta a distanza:
[]

Insorgenza di secondo tumore:
 N No S Si P Gi segnalata [null]

Data di insorgenza del secondo tumore:
[]

Sede del secondo tumore:
[]

Stato menopausale all'ultimo contatto: Post-menopausale (amenorrea >= 12 mesi) v
Se pre-menopausale, specificare il tipo di ciclo mestruale: []

PREFER1

Studio osservazionale prospettico sulla preservazione della fertilità nelle pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario invasivo

- Studio osservazionale prospettico, multicentrico spontaneo no-profit
- **Obiettivo primario:** ottenere dati circa le preferenze e le scelte delle giovani pazienti oncologiche sulle strategie di preservazione della fertilità oggi disponibili in Italia
- **Obiettivi secondari:** valutazione dei risultati che l'adesione a una o più tecniche di preservazione della fertilità ha in termini di riuscita della metodica, gravidanze post-trattamenti, e prognosi a lungo termine

PREFER1

Studio osservazionale prospettico sulla preservazione della fertilità nelle pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario invasivo

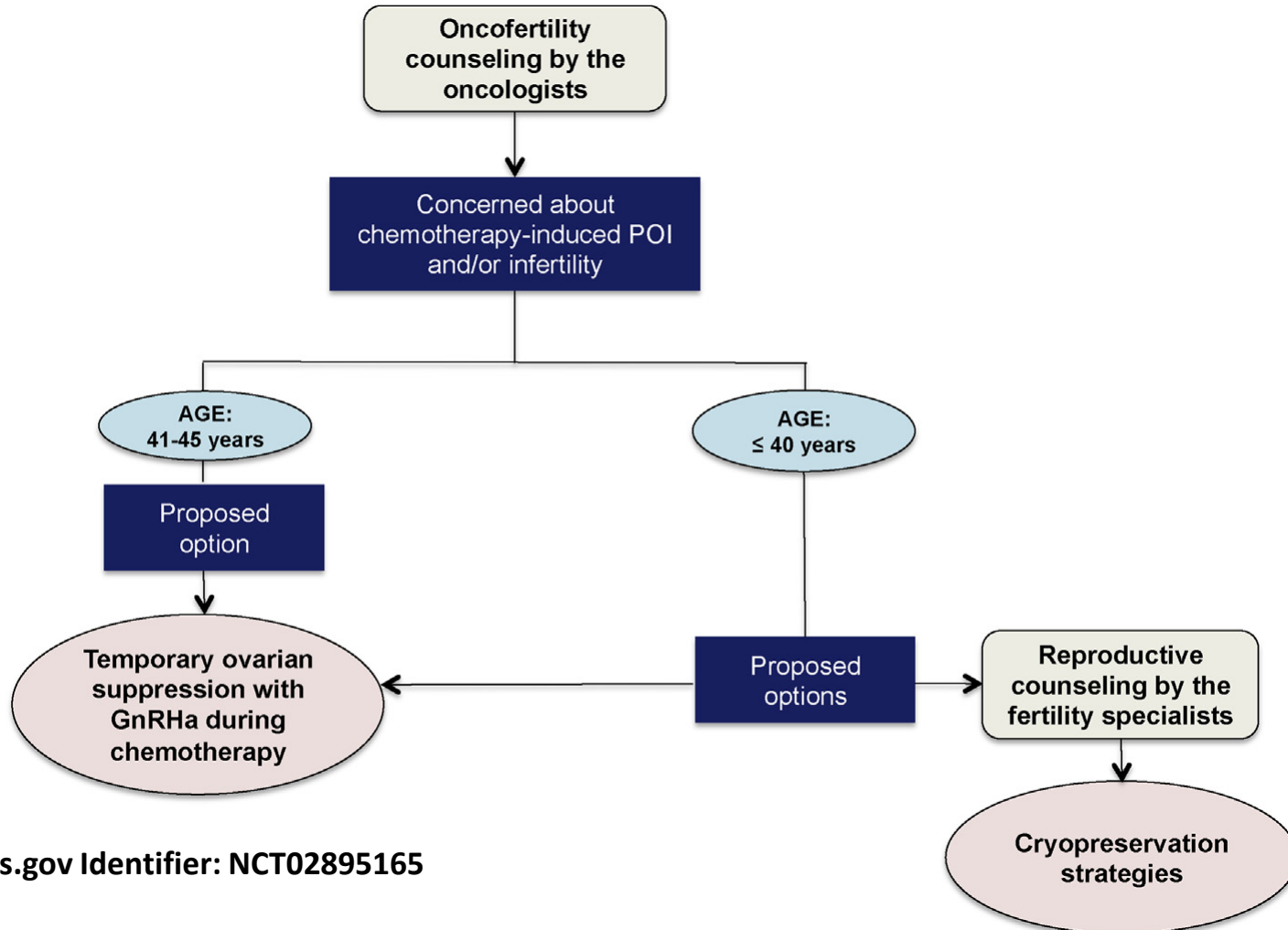
- **Emendamento 2 in valutazione presso i Comitati Etici Locali**
 - Estensione della durata dell'arruolamento da 5 a 15 anni
 - Modifica della popolazione eleggibile allo studio: nei criteri di inclusione viene specificato chiaramente che solo le pazienti affette da tumore della mammella sono eleggibili

*Questo nuovo emendamento prevede l'allungamento del periodo di arruolamento di ulteriori 5 anni (fino a novembre 2022), la possibilità di includere solo pazienti con tumore della mammella e la raccolta delle informazioni, se disponibili da pratica clinica, sullo **stato mutazionale di BRCA o sulla presenza di eventuali altre mutazioni predisponenti***

- **Attivazione nuovi centri sperimentali** - Inviato al Comitato Etico Coordinatore (CEC) l'elenco centri aggiornato, versione 1.9 del 30/05/2019: attesa approvazione CEC per successiva attivazione nuovi centri
- Fondamentale **registrare tutte le pazienti** consecutive con età ≤ 45 anni, diagnosticate con tumore della mammella non metastatico e candidate a ricevere chemioterapia indipendentemente dal loro interesse nelle varie tecniche di preservazione della fertilità

PREFER1

Studio osservazionale prospettico sulla preservazione della fertilità nelle pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario invasivo



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02895165

PREFER1

Studio osservazionale prospettico sulla preservazione della fertilità nelle pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario invasivo

017) 17:346

DOI 10.1186/s12885-017-3348-8

STUDY PROTOCOL

Open Access



The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients

Matteo Lambertini^{1,2}, Paola Anserini³, Valeria Fontana⁴, Francesca Poggio⁵, Giuseppina Iacono¹, Annalisa Abate¹, Alessia Levaggi¹, Loredana Miglietta⁵, Claudia Bighin⁵, Sara Giraudi¹, Alessia D'Alonzo¹, Eva Blondeaux⁵, Davide Buffi⁶, Francesco Campone⁷, Domenico F. Merlo⁴ and Lucia Del Mastro^{1*}

The Breast 41 (2018) 51–56

Original article

Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study

Matteo Lambertini ^{a,*}, Valeria Fontana ^b, Claudia Massarotti ^c, Francesca Poggio ^d, Chiara Dellepiane ^e, Giuseppina Iacono ^e, Annalisa Abate ^d, Loredana Miglietta ^d, Chiara Ferreccio ^c, Maria Carolina Pescio ^c, Benedetta Conte ^d, Eva Blondeaux ^d, Claudia Bighin ^d, Alessia D'Alonzo ^e, Marina Vaglica ^e, Elisa Zanardi ^{f,g}, Francesco Boccardo ^{f,g}, Alberto Ballestrero ^{g,h}, Paola Anserini ^{c,1}, Lucia Del Mastro ^{e,g,1}

PREFER1

Studio osservazionale prospettico sulla preservazione della fertilità nelle pazienti giovani con diagnosi di carcinoma mammario invasivo

Status studio (aggiornato al 31.08.2019)	
Centri attivati	20
Centri che hanno arruolato almeno una paziente	12
1° paziente arruolata	29/11/2012
Totale pazienti arruolate	402

Pazienti arruolate per centro/anno												
Centro	Responsabile centro	Data apertura	Arruolamento 2012-2018	Gennaio 2019	Febbraio 2019	Marzo 2019	Aprile 2019	Maggio 2019	Giugno 2019	Luglio 2019	Agosto 2019	Totale
GENOVA	Del Mastro Lucia	10/08/2012	235	.	.	.	8	2	3	2	.	250
SASSARI	Pazzola Antonio	10/03/2015	3	3
LECCE	Cicarese Mariangela	10/03/2015	4	4
UDINE	Puglisi Fabio	27/03/2015	27	27
CUNEO	Garrone Ornella	05/05/2015	34	.	1	.	2	.	1	.	3	41
VERSILIA	Amoroso Domenico	25/05/2015	1	1
TRIESTE	Ceccherini Rita	25/06/2015	9	9
PISA	Michelotti Andrea	29/06/2015	16	16
CANDIOLO	Montemurro Filippo	09/07/2015	8	8
BRINDISI	Cinieri Saverio	15/10/2015	28	1	2	2	.	1	1	1	.	36
POTENZA	Bilancia Domenico	20/01/2016	4	4
PERUGIA	Crinò Luca	27/05/2016	3	3
Totale:			372	1	3	2	10	3	5	3	3	402

PREFER2

Studio osservazionale prospettico sul trattamento del carcinoma mammario in gravidanza e sul follow-up delle donne che hanno avuto una gravidanza dopo diagnosi e trattamento di un carcinoma mammario

- Studio osservazionale prospettico, multicentrico spontaneo no-profit
- **Obiettivo 1**: ottenere e centralizzare i dati circa il trattamento del ***carcinoma mammario in gravidanza*** con il successivo follow-up materno e ostetrico-ginecologico-pediatico del nascituro
 - prognosi a lungo termine della madre
 - riuscita/complicanze ostetrico-ginecologiche del parto
 - sviluppo psico-fisico del bambino a lungo termine
- **Obiettivi 2**: valutare gli outcomes delle pazienti che vanno incontro a una o più ***gravidanze dopo la diagnosi e il trattamento di un carcinoma mammario***
 - prognosi a lungo termine della madre
 - riuscita/complicanze ostetrico-ginecologiche del parto

matteo.lambertini@unige.it

333 8514189

