



Sottogruppi HER2-Positivi e Triple Negative in stadio precoce

Ornella Garrone

Breast Unit AO S. Croce e Carle Cuneo



NEOGENE

(Neoadjuvant therapy resistant cancer Genomic mutations)

(Mutazioni genomiche tumorali resistenti alla terapia neo-adiuvante)

“Genomic test aiming to identify actionable mutations in Hormone Receptor (HR) negative/Her2 positive or triple negative (TN) breast cancer resistant to neoadjuvant therapy: Feasibility and improvement”.

Test genomici mirati ad identificare mutazioni "actionable" in pazienti con tumore della mammella recettori ormonali negativi/her2 positivo o triplo negativo: fattibilità e perfezionamento (delle tecniche).

Studio osservazionale

PROTOCOLLO V. 1.0 - 07 Dec 2017

Sponsor:

- *Ospedale Policlinico San Martino
IRCCS per l'Oncologia S.S Sviluppo Terapie Innovative*

- *ACC Alleanza contro il cancro*

Centro coordinatore:

- *Prof.ssa Lucia Del Mastro*

Breast Unit

Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia



Disegno dello studio

RACCOLTA CAMPIONI EMATICI

- T0** prima della terapia
- T1** durante la terapia dopo 3 cicli
- T2** dopo la terapia, prima della chirurgia
- T3** 4-8 settimane dopo la chirurgia
- T4** 6 mesi dopo la chirurgia
- T5** 12 mesi dopo la chirurgia
- T6** 18 mesi dopo la chirurgia
- T7** 24 mesi dopo la chirurgia

STUDIO PROSPETTICO

stadio II o III affette da tumore della mammella TN o HER2 positivo/HR negativi, in terapia neoadiuvante trattate presso le strutture del **Working Group Mammella di ACC.**

NEOGENE GENOMIC RETROSPECTIVE PROJECT

pazienti che non raggiungeranno una risposta patologica completa (pCR)

CHIRURGIA

TERAPIA NEOADIUVANTE

Pazienti in risposta completa
STOP

Disegno dello studio target pazienti

PROSPETTICO

Saranno registrate centralmente tutte le pazienti con tumore della mammella stadio **II o III**
TN o HER2 + / HR –
Canditate a terapia NEO-ADIUVANTE

Lo studio prevede la raccolta di:

- **CAMPIONI EMATICI (Progetto prospettico)**
- **CAMPIONI DI TESSUTO TUMORALE** primario e residuo

I primi 100 campioni tessuto saranno analizzati da FOUNDATION MEDICINE



29 ml di sangue raccolti

RETROSPETTIVO

Le pazienti che **NON** raggiungeranno una risposta patologica completa (pCR) parteciperanno al "progetto di ricerca retrospettiva su biomarcatori" verranno eseguiti **TEST GENETICI** su tessuto tumorale primario e residuo (biopsia pre-trattamento e residuo dopo la terapia)
Dimensione campione: **200 arruolati** (progetto genomico retrospettivo)

20 ml Plasma
3 ml Sangue intero
3 ml Siero

Pre-terapia

T0 (basale)
T1 (al 3 ciclo) chirurgia)
T2 (dopo terapia, pre-chirurgia)

T3 (4 settimane)
T4 (6 mesi)
T5 (12 mesi)

T6 (18 mesi)
T7 (24 mesi)



Obiettivi

Obiettivi primari

- Analizzare ctDNA su campioni di sangue raccolti prima, durante e dopo il trattamento Neoadiuvante
- Analizzare la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) su campioni di tumore prelevato prima del trattamento neo-adiuvante e sul Residuo post trattamento.
- Analizzare la presenza di microRNA circolante (miRNA) su campioni di sangue raccolti prima, durante e dopo il trattamento Neoadiuvante.

Obiettivi esploratori

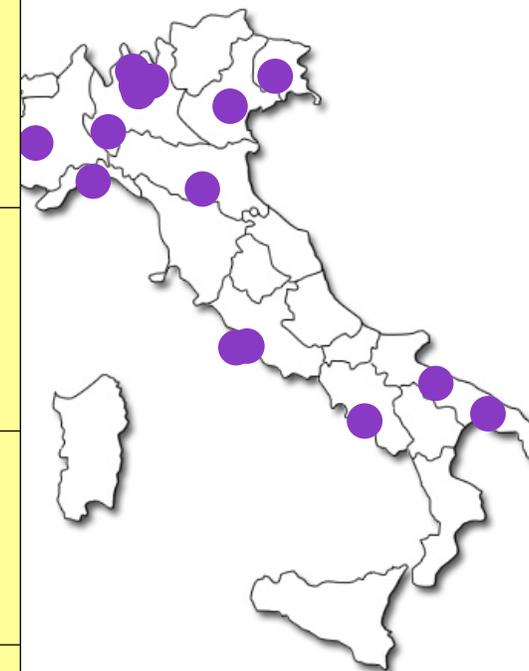
NEOGENE progetto genomico retrospettivo

- Analisi genomiche su campioni di tumore prelevato prima del trattamento neo-adiuvante e sul residuo post trattamento resistente alla terapia neoadiuvante.
- Individuare mutazioni “actionable” nella malattia tumorale residua dopo la terapia neoadiuvante
- Estrarre e raccogliere l'RNA per futuri studi di espressione genica.

Stato regolatorio e arruolamenti (1/3)

Principal Investigator		Località	Centro	Attivazione	Pazienti arruolati
LUCIA	DEL MASTRO	Genova	Ospedale Policlinico San Martino IRCCS per L'Oncologia	10.10.2018	12
FABIO	CORSI	Pavia	ICS Maugeri Spa SB Chirurgia Generale indirizzo Senologico	06.05.2019	1
FRANCESCO	GIOTTA	Bari	IRCCS Istituto Oncologico Oncologia Medica	08.05.2019	3
MARIA	MORRITTI	San. Giovanni Rotondo	IRCCS Casa Sollievo Sofferenza	31.01.2019	0
Centri attivi 4					16

15 centri



Stato regolatorio e arruolamenti (2/3)

Principal Investigator		Località	Centro	Approvato CE	Commenti
FRANCESCO	COGNETTI	Roma	IFO Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	18.12.2018	Attesa firma contratto
MARCO	COLLEONI	Milano	Istituto Europeo di Oncologia	28.11.2018	Attesa firma contratto
PIER FRANCO	CONTE	Padova	Istituto Oncologico Veneto	19.11.2018	Contratto in revisione
MICHELINO	DE LAURENTIIS	Napoli	INT Fondazione Pascale	12.12.2018	Attesa data <i>Site Initiation Visit</i>
SECONDO	FOLLI	Milano	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	28.11.2018	Contratto in revisione
ANDREA	ROCCA	Forlì Cesena	IRST - Oncologia Medica	13.02.2019	Contratto in revisione
PATRIZIA	VICI	Roma	IFO Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	18.12.2018	Attesa firma contratto
Centri prossima attivazione					7

Stato regolatorio e arruolamenti (3/3)

Principal Investigator		Località	Centro	Commenti
LUCA	GIANNI	Milano	IRCCS Ospedale San Raffaele	CE attende risposte da <i>Foundation Medicine</i>
FILIPPO	MONTEMURRO	Candiolo	FPO Istituto di CandiFPO Istituto di Candiolo (IRCCS)	Attesa valutazione CE
FABIO	PUGLISI	Aviano	CRO Aviano	Gestione modifiche al Consenso informato
MONICA	ZURADELLI	Rozzano	Humanitas Cancer Center	Gestione Cambio P.I. (nuovo P.I. dott.ssa Rosalba Torrisi)
Gestione CE				4



Criticità e Prospettive future

I dati che saranno raccolti dallo studio NEOGENE avranno impatto scientifico notevole.

Il Promotore nei prossimi mesi sarà coinvolto nella:

1 Gestione Emendamento Sostanziale

▪ **Modifica del disegno dello studio**

Si modificano i criteri di eleggibilità del “**NEOGENE Retrospective Genomic Project**” permettendo l’arruolamento alle pazienti che non hanno conseguito una risposta patologica completa (pCR), ma che hanno già concluso la terapia neoadiuvante negli anni 2019-2018-2017-2016, e che dunque non vengono arruolate nel progetto retrospettivo, ma solo nel progetto prospettico.

▪ **Aggiornamento e semplificazione delle procedure di laboratorio**

2 Gestione delle criticità vincolanti arruolamento

- Semplificazione degli iter di sottoscrizione contratti
- Richiesta di supporto e confronto con i centri attivi, al fine di non trascurare nessuna paziente potenzialmente candidabile.



Contatti



- ✓ E-mail dedicata:
[*neogene@cr-technology.com*](mailto:neogene@cr-technology.com)
- ✓ Riferimenti: **Clinical Research Technology S.r.l.**
Via S. Leonardo, trav. Migliaro - 84131 Salerno
tel: +39 (0) 89.301545
fax: +39 (0) 89.7724155

Studio GIM15-NEPA

“One day antiemetic prophylaxis of NEPA (netupitant plus palonosetron) and dexamethasone to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in breast cancer patients receiving a combination chemotherapy of doxorubicin or epirubicin with cyclophosphamide (AC-based regimen)”





Disegno dello studio

- Studio di fase II, a singolo braccio, in aperto, multicentrico
- Pazienti con carcinoma della mammella, candidate a ricevere un trattamento adiuvante a base di **antracicline + ciclofosfamide** (regime *AC-based*)
- Profilassi CINV (*day 1*): **NEPA** (1 cps) + **desametasone** 12 mg e.v.
- Popolazione in studio: **150 pazienti**
- Durata arruolamento: **12 mesi** (da protocollo)
- N. Centri partecipanti: 32
- Centro Coordinatore: *INT Fondazione "G. Pascale" di Napoli*
S.C. Oncologia Medica Senologica
P.I. Dr. Michelino De Laurentiis

* CINV: *Chemoterapy-induced nausea and vomiting*



Obiettivo

Valutare se l'attività della singola dose di NEPA
(netupitant plus palonosetron) più desametasone,
per la prevenzione di nausea e vomito
indotti da chemioterapia adiuvante a base di AC,
sia mantenuta durante l'intero trattamento antitumorale
(massimo 4 cicli)



Approvazione Comitato Etico Coordinatore	16/12/2015
Autorizzazione AIFA	28/01/2016
Approvazione Emendamento Comitato Etico Coordinatore	17/02/2016
N. Pazienti totali	150 (target raggiunto)
Periodo di arruolamento (da protocollo)	12 mesi
Periodo di arruolamento (effettivo)	4 mesi
Arruolamento primo paziente	12/05/2016
Arruolamento ultimo paziente	09/09/2016
Ultima visita ultimo paziente (LVLP)	02/01/2017

Dettaglio arruolamento/centro partecipante

[1/3]

Nr.	Principal Investigator Location SIV date	2016					Tot.
		May	June	July	Aug	Sep	
18	Marina Cazzaniga MONZA 09/06/2016		7	7	5	3	22
9	Armando Santoro ROZZANO 05/05/2016	1	6	4	8	1	20
15	Sergio Ricci PISA 17/05/2016		1	10	8	1	20
27	Giovanni Scambia ROMA 21/06/2016			7	8	2	17
1	Michelino De Laurentiis NAPOLI 28/04/2016			5	3	2	10
22	Monica Giordano SAN FERMO DELLA BATTAGLIA 16/05/2016	1	2	1	4*		8
16	Vincenzo Montesarchio NAPOLI 21/07/2016			1	6		7
17	Sergio Fava LEGNANO 20/05/2016			2	1	2	5

* n. 1 Not evaluable

Dettaglio arruolamento/centro partecipante

[2/3]

Nr.	Principal Investigator Location SIV date	2016					Tot.
		May	June	July	Aug	Sep	
23	Valentina Guarneri PADOVA 17/06/2016			2		3	5
7	Giuseppina Cilenti SAN GIOVANNI ROTONDO 26/04/2016	2	2				4
37	Andrea Rocca (Previous: A. Schirone) MELDOLA 05/05/2016		1	1	2		4
42	Laura Amaducci FAENZA 01/06/2016			1	2	1	4
28	Domenico Bilancia POTENZA 24/06/2016				4		4
32	Alessandra Fabi ROMA 11/07/2016			2*	1	1	4
35	Alessandra Cassano ROMA 08/06/2016			1	1	1	3
2	Sabino De Placido NAPOLI 07/07/2016			3			3

* n. 1 Screening failure

Dettaglio arruolamento/centro partecipante

[3/3]

Nr.	Principal Investigator Location SIV date	2016					Tot.
		May	June	July	Aug	Sep	
34	Stefano Molica CATANZARO 04/05/2016		1	1			2
38	Mario Nicolini RIMINI 13/05/2016			1	1		2
21	Lucia Del Mastro GENOVA 13/07/2016				1		1
11	Giuseppe Tonini ROMA 19/07/2016					3*	3
26	Vittorio Fusco ALESSANDRIA 26/07/2016				1		1
25	Mauro Minelli ROMA 11/07/2016					1	1
Total number of open sites: 32		2016					Tot.
Total number of recruiting sites: 22		May	June	July	Aug	Sep	
Total number of enrolled patients		4	20	49	56	21	150

* n. 2 Screening failures

Centri che non hanno arruolato (n. 10)

Nr.	Principal Investigator Location SIV date
5	Sandro Barni TREVIGLIO 01/09/2016
30	Livio Blasi PALERMO 06/07/2016
19	Saverio Cinieri BRINDISI 24/05/2016
6	Francesco Ferrau TAORMINA 15/07/2016
33	Paolo Marchetti ROMA 15/06/2016
14	Gabriella Moretti REGGIO EMILIA 06/05/2016
31	Antonio Russo PALERMO 06/09/2016
20	Mario Scartozzi MONSERRATO 29/06/2016
39	Hector Soto Parra CATANIA 12/07/2016
43	Stefano Tamperi LUGO 01/06/2016



Situazione Centri



Aggiornato al 9 settembre 2019

Situazione centri	Numero centri
Centri chiusi (<i>COV telefonica</i>)	12
Centri prossima chiusura	20
Totale centri attivati	32

Legenda:

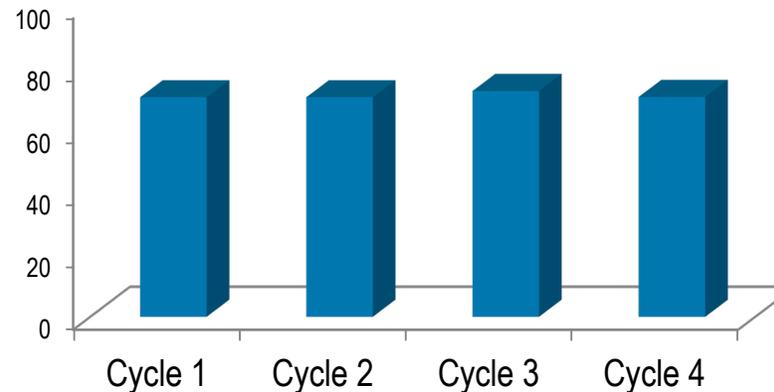
COV = Close Out Visit

RESULTS

Study endpoints: PRIMARY

Complete response from the day of CT administration until day 5

Assessment	CT Cycle 1 (N=139)	CT Cycle 2 (N=139)	CT Cycle 3 (N=138)	CT Cycle 4 (N=136)
Acute Phase	119 (85.6%) [0.807 ; 0.905]	118 (84.9%) [0.799 ; 0.899]	115 (83.3%) [0.781 ; 0.886]	106 (77.9%) [0.721 ; 0.838]
Delayed Phase	101 (72.7%) [0.664 ; 0.789]	102 (73.4%) [0.672 ; 0.796]	104 (75.4%) [0.693 ; 0.814]	100 (73.5%) [0.673 ; 0.798]
Overall Phase	98 (70.5%) [0.641 ; 0.769] p = 0.0463	98 (70.5%) [0.641 ; 0.769] p = 0.0463	100 (72.5%) [0.662 ; 0.787] p = 0.0130	96 (70.6%) [0.642 ; 0.77] p = 0.0459



In accordance with the study protocol, **the trial reached its primary objective**: the lower and upper confidence limits of the proportion of complete responders during the overall phase were larger than 0.64 (Maximum Response Rate of a Poor Drug) and 0.74 (Minimum Response Rate of a Good Drug), respectively.

This result occurred **during all 4 chemotherapy cycles**.

RESULTS

Study endpoints: **SECONDARY**

Assessment	CT Cycle 1 (N=139)	CT Cycle 2 (N=139)	CT Cycle 3 (N=138)	CT Cycle 4 (N=136)
Complete control from the day of CT administration until day 5				
Acute Phase	106 (76.3%) [0.703 ; 0.822]	99 (71.2%) [0.649 ; 0.775]	100 (72.5%) [0.662 ; 0.787]	87 (64%) [0.572 ; 0.707]
Delayed Phase	75 (54%) [0.47 ; 0.609]	77 (55.4%) [0.485 ; 0.623]	82 (59.4%) [0.525 ; 0.663]	83 (61%) [0.542 ; 0.679]
Overall Phase	70 (50.4%) [0.434 ; 0.573]	74 (53.2%) [0.463 ; 0.602]	79 (57.2%) [0.503 ; 0.642]	76 (55.9%) [0.489 ; 0.629]
Emesis-free from the day of CT administration until day 5				
Acute Phase	134 (96.4%) [0.938 ; 0.99]	134 (96.4%) [0.938 ; 0.99]	135 (97.8%) [0.958 ; 0.999]	128 (94.1%) [0.908 ; 0.974]
Delayed Phase	135 (97.1%) [0.948 ; 0.995]	133 (95.7%) [0.929 ; 0.985]	135 (97.8%) [0.958 ; 0.999]	129 (94.9%) [0.917 ; 0.98]
Overall Phase	131 (94.2%) [0.91 ; 0.975]	131 (94.2%) [0.91 ; 0.975]	132 (95.7%) [0.928 ; 0.985]	124 (91.2%) [0.872 ; 0.952]
Regular caloric intake from the day of CT administration until day 5				
Acute Phase	112 (80.6%) [0.751 ; 0.861]	101 (72.7%) [0.664 ; 0.789]	104 (75.4%) [0.693 ; 0.814]	100 (73.5%) [0.673 ; 0.798]
Delayed Phase	102 (73.4%) [0.672 ; 0.796]	93 (66.9%) [0.603 ; 0.735]	96 (69.6%) [0.631 ; 0.76]	98 (72.1%) [0.657 ; 0.784]
Overall Phase	95 (68.3%) [0.619 ; 0.748]	86 (61.9%) [0.551 ; 0.687]	92 (66.7%) [0.601 ; 0.733]	92 (67.6%) [0.611 ; 0.743]

RESULTS

Study endpoints: TOLERABILITY

Per-patient distribution of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)

Patients with 0 Adverse Event	45 (30.8%)
Patients with 1 Adverse Event	27 (18.5%)
Patients with 2 Adverse Events	25 (17.1%)
Patients with 3 Adverse Events	15 (10.3%)
Patients with 4 Adverse Events	9 (6.2%)
Patients with 5 Adverse Events	4 (2.7%)
Patients with 6 Adverse Events	6 (4.1%)
Patients with 7 Adverse Events	6 (4.1%)
Patients with > 7 Adverse Events	9 (6.2%)

TEAEs occurred
in 101 (69,2%)
subjects

Data are reported in table as percentage and absolute frequency [n (%)];

TEAE Grade, Outcome and Seriousness

TEAE Severity

1.Mild - Grade 1	260 (70.1%)
2.Moderate - Grade 2	86 (23.2%)
3.Severe - Grade 3	22 (5.9%)
4.Life threatening/disabling - Grade 4	3 (0.8%)

6,7% of TEAEs graded as severe or
life threatening/disabling

TEAE Outcome

1.Resolved, no sequelae	334 (90%)
2.Resolved, with sequelae	2 (0.5%)
3.Ongoing at final visit	35 (9.4%)

TEAE Seriousness

1.Not serious	369 (99.5%)
2.Serious	2 (0.5%)

2 AEs have been classified as SAE



Publicazioni

- **Abstracts**

- Poster esposto al 11th European Breast Cancer Conference,
Barcellona - 21 marzo 2018
- Poster esposto al XX Congresso Nazionale AIOM,
Roma - 16 novembre 2018

- **Full Paper**

- Sottomissione al BMC Cancer completata il 12 luglio 2019
 - atteso riscontro dalla rivista



Contatti CRO



E-mail studio:

helpdesk.nepa@oncotech.org

Riferimenti:

Clinical Research Technology S.r.l.

via S. Leonardo, trav. Migliaro - 84131 Salerno

tel: +39 (0) 89.301545

fax: +39 (0) 89.7724155