



# Sottogruppi HER2-POSITIVE e TRIPLE-NEGATIVE in stadio avanzato



# Studi GIM

*Dott.ssa Roberta Caputo*

Istituto Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli



# Stato Dell' Arte

## *HER2-POSITIVE*

- ❖ GIM20-CIToHER2
- ❖ GIM21-LiqERBcept
- ❖ GIM12-TYPHER

## *TRIPLE-NEGATIVE*

- ❖ GIM11-BERGI (*chiuso*)
- ❖ GIM25-CAPT (*in fase di attivazione*)

# GIM20-CITOTHER2

*«Studio prospettico, esplorativo, multicentrico, osservazionale che valuta il profilo citochinomico in pazienti con neoplasia mammaria metastatica HER2-positiva candidati a ricevere Trastuzumab Emtansine»*

## WORKSHOP GIM

Gruppo Italiano Mammella

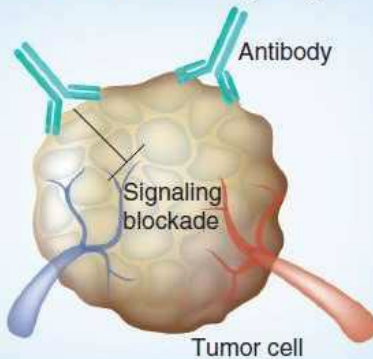
24/25 Settembre 2019

*Stato dell'arte dello studio*

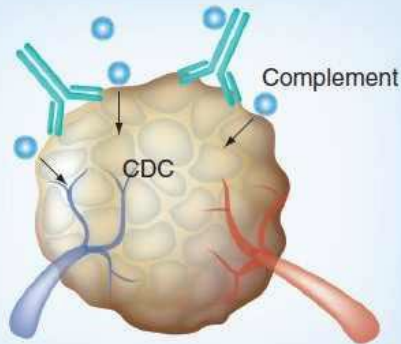


# Razionale

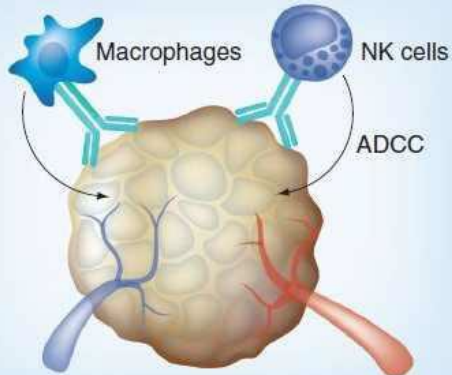
(A) Blockade of intracellular signaling



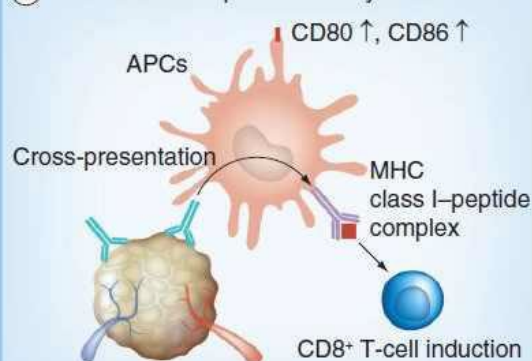
(B) CDC



(C) ADCC



(D) Induction of adoptive immunity

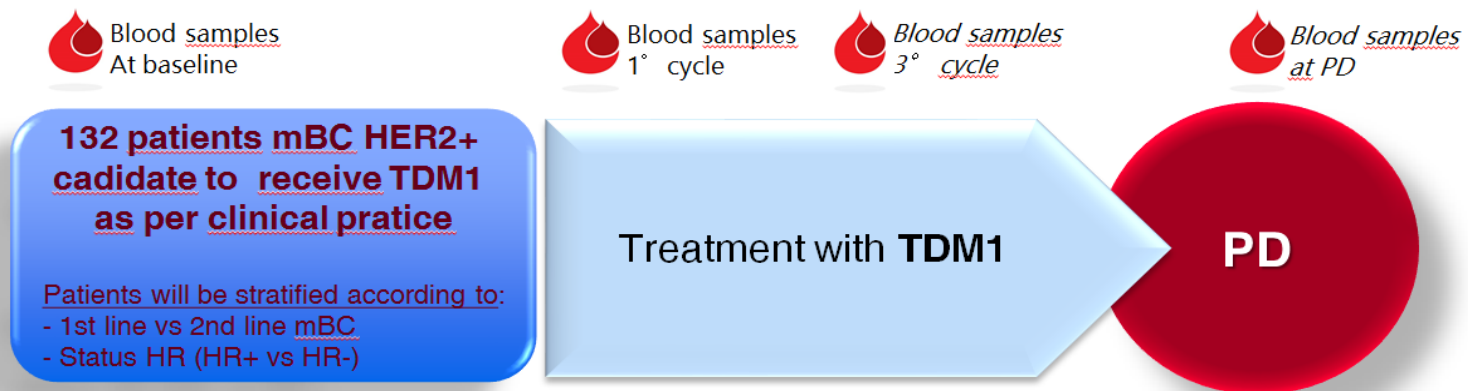


Immunotherapy © Future Science Group (2013)

- Il TDM-1 esercita parte della sua attività antitumorale stimolando una risposta immunitaria innata mediata dalle cellule NK e macrofagi (ADCC) e conseguentemente una risposta immunitaria adattativa mediata principalmente dai linfociti T citotossici

# Disegno dello studio

- **Studio prospettico, esplorativo, multicentrico, osservazionale** in pazienti con neoplasia mammaria metastatica HER2-positiva candidati a ricevere TDM1 come da pratica clinica con raccolta prelievi ematici di routine per valutare i cambiamenti nel profilo citochinomico durante il trattamento. I campioni di sangue raccolti e processati dai centri, come da work instruction, saranno spediti a fine studio presso il centro coordinatore
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Principal Investigator:** Dott. Michelino De Laurentiis presso l' IRCCS Fondazione G. Pascale - Napoli
- **Centri partecipanti:** 4 (tutti i centri sono stati autorizzati all'arruolamento)



Referente del Laboratorio Centrale: Dott.ssa Michela Piezzo

# Stato di avanzamento centri (al 12/09/2019)

PI	Città	Denominazione centro	Status	Commenti
Michelino De Laurentiis	Napoli	IRCCS Fondazione G.Pascale Coordinatore nazionale	<b>Centro attivo</b> 18 Giugno 2018	<b>13 arruolati</b>
Fabio Puglisi	Aviano	Istituto Nazionale Tumori	<b>Centro attivo</b> 23 Gennaio 2019	<b>2 arruolati</b>
Sabino De Placido	Napoli	Università di Napoli Federico II	<b>Centro attivo</b> 16 Aprile 2019	<b>1 arruolato</b>
Lucia Del Mastro	Genova	I.R.C.C.S. A.O.U. San Martino	<b>Centro attivo</b> 04 Settembre 2019	Pazienti in valutazione
				<b>Tot. arruolati: 16</b>
			<b>Tot. centri: 4</b>	



# Estensione studio

- Per il raggiungimento degli obiettivi del protocollo, oltre ad un aumento del rate di arruolamento richiesto a tutti i centri, sono in fase di valutazione dello staff coordinatore:
  - ✓ Estensione elenco partecipanti
  - ✓ Prolungamento timeline di studio



# Sviluppi futuri

- La complessa rete di citochine e le loro interazioni con le cellule tumorali e il microambiente circostante viene definita **Citochinoma**.
- *L'analisi del profilo citochinomico potrà essere utile per seguire l'evoluzione della neoplasia mammaria e per definirne le strategie terapeutiche*



# GIM21 - LiqERBcept

*«Biopsia liquida: intercettazione di traiettorie mutazionali in pazienti con carcinoma mammario HER2 sottoposti a trattamento con T-DM1»*

**WORKSHOP GIM**

**Gruppo Italiano Mammella**

**24/25 Settembre 2019**

*Stato dell'arte dello studio*



# Disegno dello studio

- **Studio in aperto, prospettico , interventistico, non farmacologico.** Gli effetti di T DM1 saranno monitorati da un'innovativa combinazione di NGS (tessuto tumorale) e Biopsia Liquida (LB, sangue) per rilevazione di aberrazioni genomiche durante tutta la storia clinica dei pazienti
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Chairman:** Prof. Francesco Cognetti
- **Study Coordinators:** Dott.ssa Alessandra Fabi (clinical issues) e Dott. Patrizio Giacomini (laboratory assessment and liquid biopsy) presso l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma
- **Centri partecipanti:** 7

**POPOLAZIONE DELLO STUDIO**  
(n= 45 pazienti da arruolare)

**Pazienti con neoplasia mammaria metastatica HER2- positiva candidati a ricevere Trastuzumab Emtansine come da pratica clinica**

**Treatment with TDM1**

**PD**

Dose: 3,6 mg / Kg ogni 21 giorni

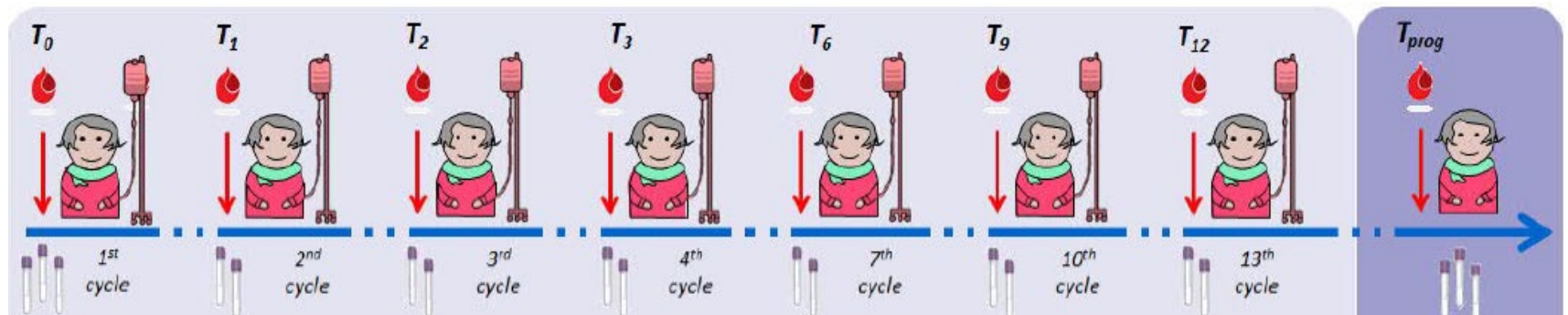
# Stato di avanzamento centri (al 09/09/2019)

PI	Città	Denominazione centro	Status	Commenti
<b>Chairman: Francesco Cognetti Study Coordinator: Alessandra Fabi</b>	<b>Roma</b>	<b>Ist. Naz. Tumori Regina Elena (IRE) Centro coordinatore</b>	<b>Centro attivo (30/10/2018)</b>	<b>10 arruolati (di cui 1 in valutazione)</b>
Alberto Zambelli	Bergamo	A.O. Papa Giovanni XXIII	<b>Centro attivo (29/03/2019)</b>	<b>1 arruolato</b>
Sabino De Placido	Napoli	Univ. degli Studi di Napoli Federico II	<b>Centro attivo (13/05/2019)</b>	<b>2 arruolati</b>
				<b>Tot. pz. valutabili: 13</b>
			<b>Tot. Centri attivi: 3</b>	
Lucia Del Mastro	Genova	I.R.C.C.S. A.O.U. San Martino - I.S.T	Approvazione CE	Convenzione in finalizzazione
Claudia Omarini	Modena	A.O.U. Modena	Approvazione CE	Cambio P.I. in valutazione CE
Paolo Marchetti	Roma	Ospedale Sant'Andrea Roma	Approvazione CE	Convenzione in revisione
Paolo Marchetti	Roma	Policlinico Umberto I	Approvazione CE	Convenzione in revisione
			<b>Tot. centri con iter regolatorio in corso: 4</b>	

# Raccolta campioni

## *Campioni richiesti:*

1. Prelievi ematici aggiuntivi (biopsie liquide)



2. Biopsia tissutale di archivio (lesiona primaria) al baseline
3. Biopsia con ago sottile su foci secondari del tumore (ad esempio cutanei) in pazienti selezionati, se disponibile



# Sviluppi futuri

- La biopsia liquida si è dimostrata utile per monitorare “gli outcomes” di malattia. Si ipotizza che le BL possano anticipare risposte o progressioni precoce, valutare aberrazioni driver che determinare la PD
- Lo studio potrà contribuire in maniera importante alla rilevazione di eventi molecolari associati o causativi di recidiva e resistenza primaria/adattativa al blocco di HER2 con grande beneficio nella definizione del percorso terapeutico dei pazienti
- **Resta indispensabile per ogni centro partecipante incrementare il rate di arruolamento e attenersi alla work instruction** per la gestione dei campioni provvedendo puntualmente alla richiesta di spedizione (inizialmente ogni mese) al centro coordinatore
- I centri saranno autorizzati all'arruolamento esclusivamente dopo conclusione dell'iter regolatorio e attivazione da parte del Promotore



# GIM12-TYPHER

***“TYverb Plus HERceptin in metastatic breast cancer”***

***“Studio di fase II, randomizzato in aperto, multicentrico, mirato a valutare l’attività della chemioterapia in associazione a trastuzumab e del lapatinib in associazione a trastuzumab in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo (MCB), refrattari alle terapie anti-HER2”***

**WORKSHOP GIM**

**Gruppo Italiano Mammella**

**Meeting GIM-Trieste, 24-25 settembre 2019**



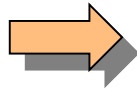


# Disegno dello studio

- Lo studio di fase II multicentrico, randomizzato e condotto in aperto
- Donne affette da carcinoma mammario metastatico HER2 positivi randomizzati 1:1 in due bracci.

## BRACCIO SPERIMENTALE

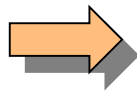
Pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo (MBC), refrattari alle terapie anti-HER2



### Lapatinib + Trastuzumab

Pazienti con carcinoma mammario ER positivo riceveranno anche una terapia endocrina a discrezione dell'Investigatore (terapia preferibile con fulvestrant)

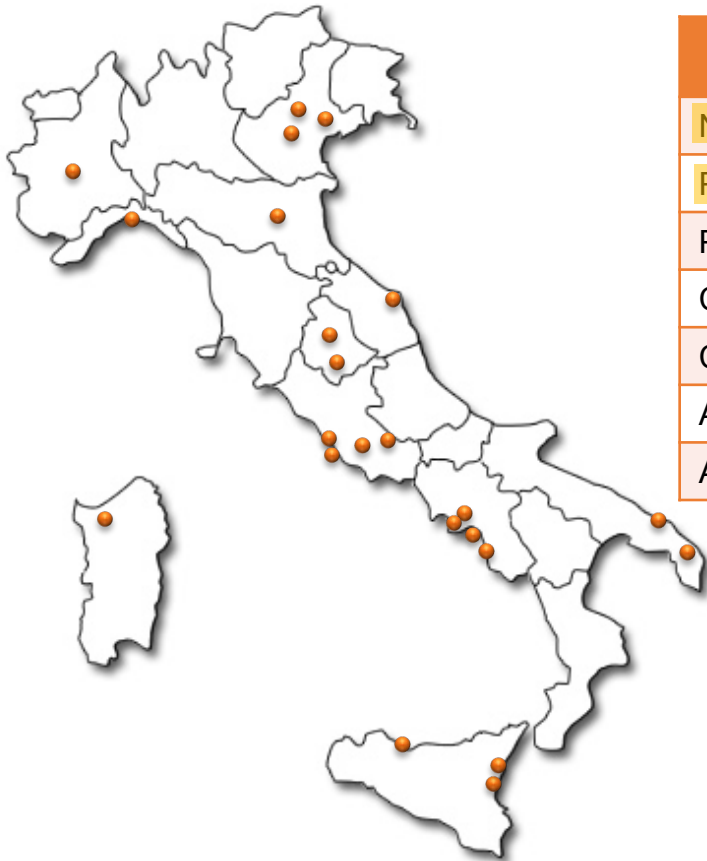
## BRACCIO DI CONTROLLO



### Trastuzumab + chemioterapia

Qualsiasi tipo di chemioterapia in combinazione con il trastuzumab a discrezione dell'Investigatore (In accordo alle Linee Guida NCCN – National Comprehensive Cancer Network)

# Centri partecipanti e stato randomizzazione



## GIM12-TYPHER

N. Pazienti attesi	154
Pazienti totali randomizzati	59
Primo paziente arruolato	06/03/2015
Centri Attivi	22
Centri che randomizzano	14
Approvazione Autorità Competente	13/08/2014
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	18/06/2014

## Status randomizzazioni

## Num. Pz

Braccio A (Lapatinib + Trastuzumab)	29
Braccio B (Trastuzumab + Chemioterapia)	30
<b>Totale</b>	<b>59</b>



# Randomizzazione per centro

(aggiornato al 10/09/2019)

Nr.	Responsabile centro Data apertura	Br.	2015	2016	2017	2018	2019	SubTot	Tot.
1	<b>Grazia Arpino</b> NAPOLI, 26/11/2014	A	2	1		2	1	6	11
		B		3	1	1		5	
2	<b>Francesco Cognetti</b> ROMA, 16/12/2015	A		1	1			2	9
		B	1	1	2	2		7	
3	<b>Saverio Cinieri</b> BRINDISI, 21/04/2015	A		2	2	1		5	8
		B				2	1	3	
4	<b>Mauro Mansutti</b> UDINE, 20/10/2015	A		2	2	1		4	7
		B			1		2	3	
5	<b>Lucia Del Mastro</b> GENOVA, 03/08/2016	A			3			3	5
		B			1	1		2	
6	<b>Vita Leonardi</b> PALERMO, 10/11/2015	A		1			1	2	4
		B		2				2	
7	<b>Annamaria Mosconi</b> S.AN.DELLE FRATTE, 09/06/2015	A			1	1		2	3
		B	1					1	
8	<b>Antonio Pazzola</b> SASSARI, 29/07/2015	A		1				1	3
		B		1		1		2	
9	<b>Teresa Gamucci</b> SORA, 14/12/2015	A						0	3
		B		1	2			3	
10	<b>Michelino De Laurentiis</b> NAPOLI, 17/04/2015	A			1		1	2	2
		B						0	
11	<b>Roberto Bordonaro</b> CATANIA, 14/07/2015	A		1				1	1
		B						0	
12	<b>Fausto Roila</b> TERNI, 24/11/2015	A						0	1
		B		1				1	
13	<b>Teresa Gamucci</b> FROSINONE, 14/12/2015	A		1				1	1
		B						0	
14	<b>Rossana Berardi</b> TORRETTE, 24/02/2017	A						0	1
		B			1			1	
<b>Totale centri aperti: 22</b>									
<b>Totale centri che randomizzano: 14</b>		Br.	2015	2016	2017	2018	2019	SubTot	Tot.
<b>SubTotale</b>		A	2	10	10	5	3	29	59
		B	2	9	8	7	3	30	
<b>Totale</b>			4	19	18	12	6	59	



# Criticità

- **Centri attivi che non hanno mai randomizzato**
- **CRF pending:**
  - Per i pazienti per i quali sono state inserite solo le CRF di screening e randomizzazione è necessario registrare le CRF di trattamento e tumor assessment (Overall Response e Tumor Burden)
  - Si raccomanda di inserire le schede relative agli **eventi avversi e di segnalare i SAE nelle modalità e tempistiche previste da normativa**
  - Si raccomanda di inserire le eventuali schede di **fine trattamento** al fine di evitare l'accumularsi di CRF pending



# Stato Dell' Arte

## *HER2-POSITIVE*

- ❖ *GIM20-CITOTHER2*
- ❖ *GIM21-LiqERBcept*
- ❖ *GIM12-TYPHER*

## *TRIPLE-NEGATIVE*

- ❖ *GIM11-BERGI (chiuso)*
- ❖ *GIM25-CAPT (in fase di attivazione)*

# GIM11-BERGI

*«Studio di fase II a singolo braccio per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della combinazione di Eribulina e Bevacizumab come seconda linea di trattamento in pazienti con neoplasia mammaria metastatica HER2-negativa progredita ad un trattamento di prima linea con bevacizumab e paclitaxel»*

## **WORKSHOP GIM**

**Gruppo Italiano Mammella**

**24/25 settembre 2019**

***Stato dell'arte dello studio***



# Disegno dello studio

- **Studio di fase II, multicentrico, interventistico a singolo braccio** che ha seguito il disegno ottimale di Simon a due stadi. Sono stati prelevati, inoltre, campioni per una futura valutazione dell'impatto della terapia sul **profilo EMT** (epithelial to mesenchymal transition) di cellule tumorali circolanti isolate da sangue periferico (visita basale, week 9 e progressione)
- **Promotore:** Consorzio Oncotech
- **Chairman:** Prof. Sabino De Placido
- **Principal Investigator:** Prof.ssa Grazia Arpino presso l'Università di Napoli Federico II
- **Centri arruolatori: 12 – TARGET COMPLETATO: 61 pazienti valutabili**

POPOLAZIONE DELLO STUDIO  
(n=61/61 attualmente arruolate)

Carcinoma mammario alla mammella HER2  
negativo

Progressione dopo la terapia standard di  
bevacizumab e paclitaxel come prima linea di  
trattamento

ERIBULINA + BEVACIZUMAB

2-line

- Eribulina 1,23 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1, 8 ogni 3 settimane per via endovenosa
- Bevacizumab 15 mg/kg ogni 3 settimane o 10 mg/Kg ogni 2 settimane per via endovenosa

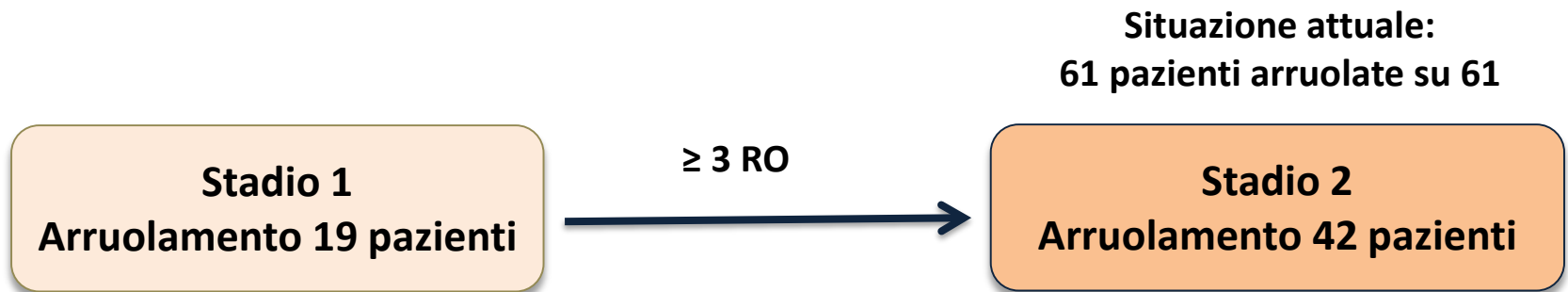
PD

# Status arruolamento (fase di trattamento terminata)

PI	Città	Denominazione centro	Centri attivi che hanno reclutato				
			Active	End of treatment	Dropouts	TOTALE	
Grazia Arpino	Napoli	Università degli Studi di Napoli "Federico II"	0	8	0	8	
Editta Baldini	Lucca	Ospedale San Luca	0	3	0	3	
Andrea Michelotti	Pisa	A.O. U Pisana Ospedale S. Chiara	0	6	0	6	
Michelino De Laurentiis	Napoli	Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G.Pascale"	0	16	0	16	
Francesco Cognetti	Roma	Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	0	3	0	3	
Lucia Del Mastro	Genova	I.R.C.C.S. A.O.U. San Martino - I.S.T.	0	12	0	12	
Angela Vaccaro	Sora	Ospedale `SS. Trinità`	0	1	0	1	
Angela Vaccaro	Frosinone	Ospedale `F. Spaziani`	0	2	0	2	
Vincenzo Montesarchio	Napoli	AORN – Ospedali dei Colli Monaldi-Cotugno	0	3	0	3	
Stefania Russo	Udine	A.O.U. Santa Maria della Misericordia di Udine	0	1	0	1	
Stefano Pepe	Salerno	Ospedali Riuniti San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona	0	0	1	0	
Antonio Bernardo	Pavia	Fondazione Salvatore Maugeri I.R.C.C.S	0	6	0	6	
<b>TOTALE</b>				<b>60</b>	<b>1</b>		
						<b>TOTALE PAZIENTI VALUTABILI</b>	<b>61</b>

# Analisi dei dati

- L'analisi a due step di Simon ha previsto, all'arruolamento della 19<sup>a</sup> paziente, una prima analisi ad interim dei dati dello studio
- 3 pazienti su 19 hanno evidenziato una risposta parziale, pertanto, è stato possibile passare allo step II dello studio e proseguire con il reclutamento



- Ad oggi, tutti i pazienti hanno terminato il trattamento. I pazienti continuano ad essere seguiti nel follow-up. **E' attualmente in corso la finalizzazione del report contenente dati aggiuntivi per l'analisi finale.** I risultati della ricerca traslazionale potrebbero fungere da interessante spunto per ulteriori studi riguardanti la transizione MET-EMT prima e dopo la terapia con Eribulina



# Primi risultati

## Sottomissione abstract al San Antonio Breast Cancer Symposium (2018)

**Background:** At present, there is no standard second-line chemotherapy-based treatment in patients with HER2-negative MBC. Continued VEGF inhibition with bevacizumab is a new potential option in patients progressing to first line bevacizumab and chemotherapy. Eribulin is a non-taxane microtubule dynamics inhibitor, with a unique mechanism of action and suggested beneficial effects on tumor microenvironment and neoangiogenesis. This study evaluated efficacy and safety of eribulin plus bevacizumab as a novel second-line chemotherapy scheme, in patients progressing after first line paclitaxel and bevacizumab.

**Methods:** This is a multicenter, single-arm, Simon's two-stage, Phase II study. Patients with HER2-negative MBC progressing to paclitaxel and bevacizumab received eribulin (1.23 mg/m<sup>2</sup> intravenously on Days 1 and 8 of every 21-day cycle) plus bevacizumab (10 mg/kg every 2 weeks or 15 mg/kg every 3 weeks intravenously), as second-line chemotherapy. The primary endpoint was the overall response rate (ORR), considered as sum of partial (PR) and complete response (CR), basing on the best overall response. The present safety and efficacy analyses, as planned per study design, refer to six cycles of treatment (18 weeks).

**Results:** Among the 61 patients enrolled in the study, 55 (90.2%) were evaluable for efficacy. ORR (PR/CR) was 9.1% [95% confidence intervals (C.I.) 3.0 to 19.9]; stable disease (SD) rate was 63.6% [95% C.I. 49.6 to 76.2]; clinical benefit rate (CR/PR/SD) at 24 weeks was 35% [95% C.I. 22.0 to 49.1]. The median progression free survival was 6.3 months [95% C.I. 4.1 to 7.8 months]. Drugs-related adverse events (AEs) were: 49.5% related to eribulin, 7.7% related to bevacizumab, and 11.8% related to both the study drugs. The most common AEs were fatigue (9.9% of all AEs), paresthesia (6.5% of all AEs) and neutropenia (6.2% of all AEs). Quality of life was well preserved among the majority of patients.

**Conclusions:** The results of our trial suggest that continuing bevacizumab in combination with eribulin, beyond first line treatment with bevacizumab and paclitaxel, offers a reasonable therapeutic option for patients with HER2-negative MBC, without detrimentally affecting quality of life.



# San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 4-8 Dicembre, 2018



## A phase II single arm trial Evaluating the efficacy and safety of eribulin in combination with Bevacizumab for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative Metastatic Breast Cancer (MBC) progressing after first-Line therapy with Bevacizumab and Paclitaxel

De Placido S.<sup>1</sup>, De Laurentiis M.<sup>2</sup>, Bruzzese D.<sup>1</sup>, Bernardo A.<sup>3</sup>, Baldini E.<sup>4</sup>, Montesarchio V.<sup>5</sup>, Fabi A.<sup>6</sup>, Gamucci T.<sup>7</sup>, De Placido P.<sup>1</sup>, Russo S.<sup>8</sup>, Lauria R.<sup>1</sup>, De Santo I.<sup>1</sup>, De Angelis C.<sup>9</sup>, Del Mastro L.<sup>10</sup>, Giuliano M.<sup>1</sup>, Arpino G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Napoli, Italy; <sup>2</sup>Breast Oncology Department, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italy; <sup>3</sup>Oncologia Medica, Fondazione S. Maugeri IRCCS, Pavia, Italy; <sup>4</sup>Department of Oncology, S. Luca Hospital, Lucca, Italy; <sup>5</sup>Unit of Oncology, A.O.R.N. dei Colli "Ospedali Monaldi-Cotugno-CTO", Napoli, Italy; <sup>6</sup>Oncology Unit 1, Istituto Regina Elena-IFO, Roma, Italy; <sup>7</sup>Medical Oncology Unit, ASL Frosinone, Frosinone, Italy; <sup>8</sup> Department of Oncology, ASUIUD, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, UD, Italy; <sup>9</sup>Oncology Unit 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy; <sup>10</sup>University of Genova, Ospedale Policlinico San Martino - I.S.T., Genoa, Italy.

### BACKGROUND

At present, there is no standard second-line chemotherapy-based treatment in patients with HER2-negative MBC. Continued<sup>1</sup> VEGF inhibition with bevacizumab<sup>2</sup> is a new potential option in patients progressing to first line bevacizumab<sup>3</sup> and chemotherapy. Eribulin<sup>4</sup> is a non-taxane microtubule dynamics inhibitor, with a unique mechanism of action and suggested beneficial effects on tumor microenvironment and neoangiogenesis.

### OBJECTIVES

This study evaluated efficacy and safety of eribulin plus bevacizumab as a novel second-line chemotherapy scheme, in patients progressing after first line paclitaxel and bevacizumab.

### METHODS

This is a multicenter, single-arm, Simon's two-stage, Phase II study. Patients with HER2-negative MBC progressing to paclitaxel and bevacizumab received eribulin (1.23 mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1 and 8 of every 21-day cycle) plus bevacizumab (10 mg/kg every 2 weeks or 15mg/kg every 3 weeks intravenously), as second-line chemotherapy. The primary endpoint was the overall response rate (ORR), considered as sum of partial (PR) and complete response (CR), basing on the best overall response. The present safety and efficacy analyses, as planned per study design, refer to six cycles of treatment (18 weeks).

### RESULTS

Among the 61 patients enrolled in the study, 55 (90.2%) were evaluable for efficacy. Table 1 shows baseline demographics characteristics of the evaluable patients. Overall response rate was 9.1% [95% confidence intervals (C.I.) 3.0 to 19.9]; stable disease (SD) rate was 63.6% [95% C.I. 49.6 to 76.2]; clinical benefit rate (CR/PR/SD) at 24 weeks was 35% [95% C.I. 22.0 to 49.1] (Table 2).

### RESULTS

Table 1

Demographics (n=55)	
Age	55.3±10.8 (34.2 to 75.2)
Hormonal receptor status	
ER+/PR+/PR-	45 (82%)
ER-/PR-	9 (16%)
Missing	1 (2%)
Duration prior treatment	
Chemotherapy (paclitaxel-bevacizumab)	7.4 (5.4 to 9.4)

Table 2

Best Overall Response Rate	no of patients (n=55)	Percentage (95% C.I.)
CR	0	0 (0.0 to 6.5)
PR	4	7 (2.0 to 17.6)
SD	37	66 (49.6 to 76.2)
PD	15	27 (16.1 to 40.9)
CR/PR/SD	18	35 (22.0 to 49.1)

Drugs-related adverse events (AEs) were: 49.5% related to eribulin, 7.7% related to bevacizumab, and 11.8% related to both the study drugs. The most common AEs were fatigue (9.9% of all AEs), paraesthesia (6.5% of all AEs) and neutropenia (6.2% of all AEs). Quality of life was well preserved among the majority of patients (Table 3).

Table 3

	ADVERSE EVENTS		
	SAE	SUSAR	AESI
RELATED	1 case of: Grade IV pulmonary arterial thromboembolism Syncope followed by motor difficulties and articulation language (Grade III) Hypertension of degree IV Thrombocytopenia - Hepatic failure - Increment of grade IV INR (deceased patient) Pneumonitis in grade III febrile neutropenia Thrombocytopenia, liver failure, INR increase (deceased patient) 4 cases of febrile neutropenia, of which - 3 of grade III - 1 with pneumonitis grade IV	1 case of: Pancytopenia grade IV	1 case of Thromboembolism 8 case of proteinuria 9 case of hypertension
NOT RELATED	1 case of Inflammation of salivary gland (grade IV) Mucositis grade IV Death		

### CONCLUSIONS

The median progression free survival was 6.3 months [95% C.I. 4.1 to 7.8 months] (Figure 1).

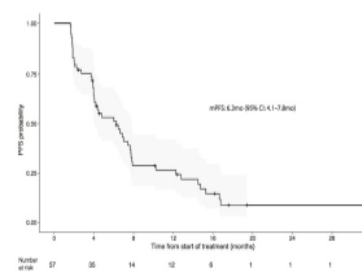


Fig. 1

### CONCLUSIONS

The results of our trial suggest that continuing bevacizumab in combination with eribulin, beyond first line treatment with bevacizumab and paclitaxel, offers a reasonable therapeutic option for patients with HER2-negative MBC, without detrimentally affecting quality of life.

### REFERENCES

1. Von Minckwitz G, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2- positive advanced breast cancer: a German breast group 20/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1999-2006
2. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. (2013). Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1473-2045(12)70477-1
3. Gray R, et al. Independent review of E2100: A phase III trial of Bevacizumab plus Paclitaxel versus Paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4966-4972.
4. Cortes J, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 openlabel randomised study. *Lancet* 2011, 377(9769):914-923.

### ACKNOWLEDGMENT

1. GIM: Gruppo Italiano Mammella
2. CRT: Clinical Research Technology



# GIM25-CAPT

**«A Phase II Trial of atezolizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel as first-line therapy in metastatic Triple-negative PD-L1 positive breast cancer»**

**WORKSHOP GIM**

**Gruppo Italiano Mammella**

**24/25 Sept 2019**



# Study Design

**A *Phase II* trial of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients**

SPONSOR

Consorzio Oncotech

CHAIRMAN

Prof. Sabino De Placido

PI

Dr.ssa Claudia Bighin

The combination of atezolizumab plus carboplatin and paclitaxel represents a promising combination to be tested in patients with metastatic triple-negative breast cancer to enhance the clinical activity and efficacy of first-line therapy

**n=104**

## TREATED PATIENTS

- 1) Not previously treated for metastatic disease
- 2) Eligible for chemotherapy
- 3) PD-L1 $\geq$ 1%



CARBOPLATIN AUC 2 dd 1,8,15 q 28 dd

+

PACLITAXEL 90 mg/m<sup>2</sup> dd 1,8,15 q 28 dd

+

ATEZOLIZUMAB 840 mg dd 1,15 q 28 dd



PD / TOXICITY



# Study Objectives

## OBJECTIVES

PRIMARY

To provide preliminary evidence on the efficacy of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients as evaluated by % 2 years OS

SECONDARY

To provide preliminary evidence on the efficacy of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients in terms of % OS at 2.5 years

To provide preliminary evidence on the efficacy of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients in terms of % OS at 2 years in hormonal receptor (HR) between 1% and 10 %

To provide preliminary evidence on the efficacy of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients in terms of post-progression survival

To assess the activity of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients in terms of ORR, and time to treatment failure

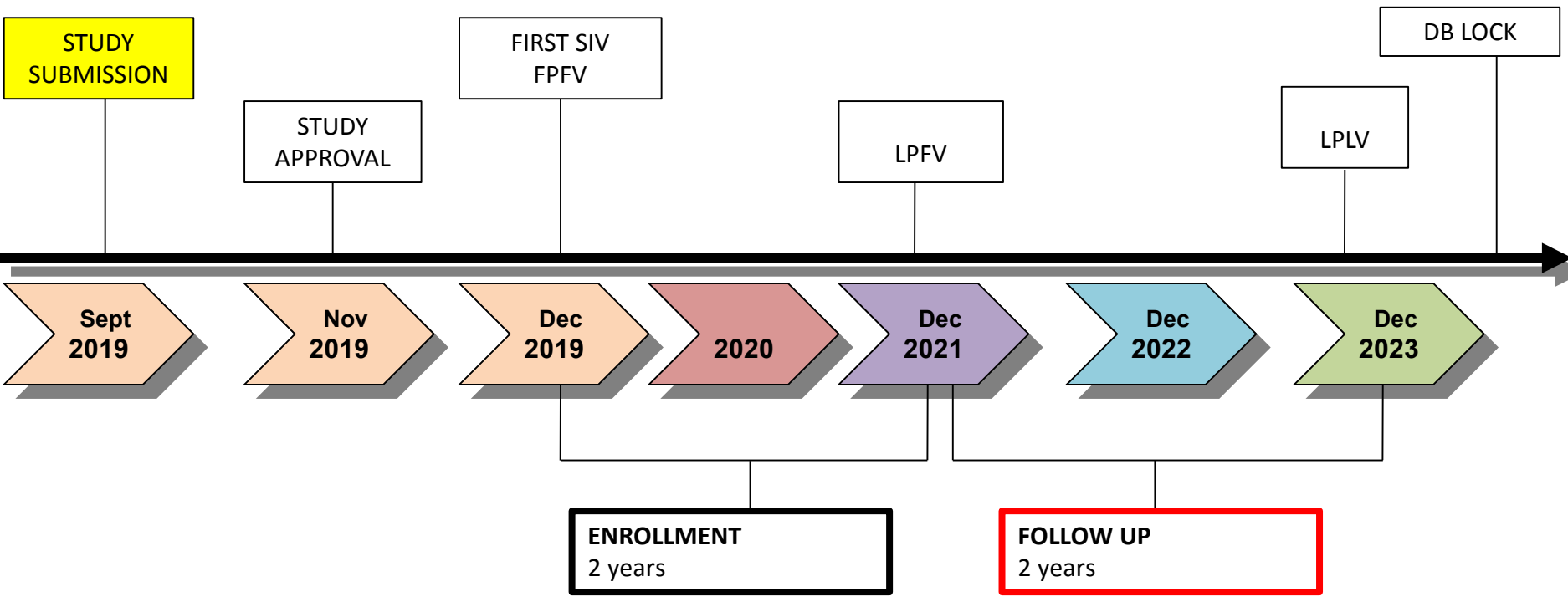
To assess the safety of atezolizumab plus carboplatin plus paclitaxel as first-line therapy in metastatic triple-negative PD-L1 positive breast cancer patients



# Participating sites - Status

N#	Principal Investigator	City	Status
1	Claudia Bighin	Genova	Under Submission
2	Giuseppe Aprile	Vicenza	Under Submission
3	Giancarlo Bisagni	Reggio Emilia	Under Submission
4	Sergio Bracarda	Terni	Under Submission
5	Michelino De Laurentiis	Napoli	Under Submission
6	Sabino De Placido	Napoli	Under Submission
7	Alessandra Fabi	Roma	Under Submission
8	Antonio Frassoldati	Ferrara	Under Submission
9	Antonino Musolino	Parma	Under Submission
10	Fabio Puglisi	Aviano	Under Submission
11	Alberto Zambelli	Bergamo	Under Submission
12	Claudio Zamagni	Bologna	Under Submission
13	Ornella Garrone	Cuneo	Under Submission
14	Michela Donadio	Torino	Under Submission
15	Massimo Di Maio	Torino	Under Submission

# STUDY STATUS





# Grazie per l'attenzione

Grazie per l'attenzione

