



AMBRA
GIM13

GIM13- AMBRA

Advanced Metastatic BReAst Cancer

“Studio Osservazionale Longitudinale di Coorte sulle scelte terapeutiche del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo nella pratica clinica Italiana”

Marina E Cazzaniga

Direttore UOC Centro di Fase 1

ASST Monza & Milan Bicocca School of Medicine

Cremona, 15 marzo 2019





GIM13-AMBRA

Promoter

Consorzio Oncotech

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia Oncologica
Università degli Studi di Napoli "Federico II" Via Pansini 5, 80131 – Napoli
Phone: +39 081 5457281 mail: info@oncotech.org

Principal Investigator

Marina Cazzaniga

Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza

Scientific Board

Marina Cazzaniga

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza

Giorgio Mustacchi

Oncologia Medica, Università di Trieste

Paolo Pronzato

Oncologia Medica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

Steering Committee

Sabino De Placido

Oncologia Medica, Università Federico II

Paolo Marchetti

Oncologia Medica, Facoltà di medicina e chirurgia «Sapienza» – Università di Roma

Michele De Laurentiis

Oncologia Medica, Istituto tumori IRCCS Fondazione Pascale Napoli

Funding: Unconditionated Grant by Celgene

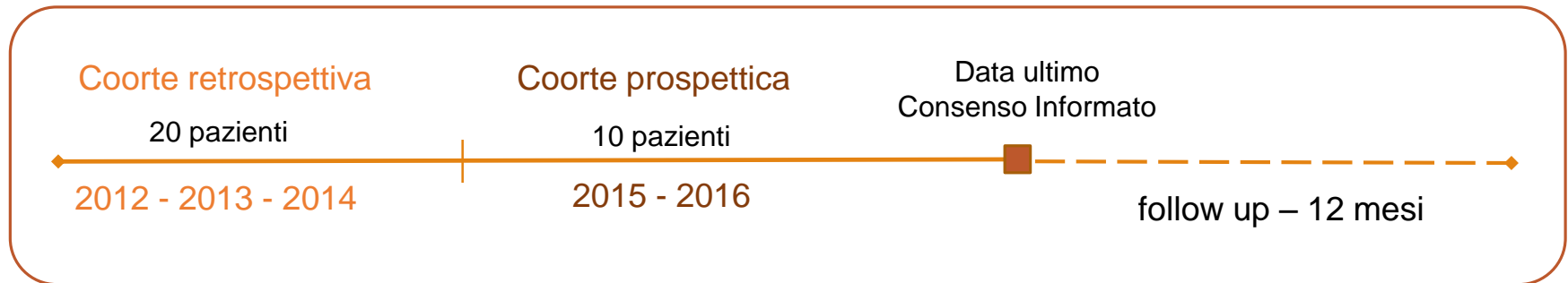


Disegno dello studio

- Studio osservazionale, longitudinale, multicentrico, di coorte sulla gestione terapeutica delle pazienti affette da carcinoma avanzato della mammella HER2-negativo

Previsione: **1.500 pazienti**

Arruolamento sequenziale e consecutivo



Pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo (Stadio IV), che abbiano ricevuto o meno terapia endocrina per la malattia metastatica e che abbiano ricevuto un trattamento di prima linea tra il 2015 e giugno 2016 (coorte prospettica), o che abbiano ricevuto un trattamento di prima, seconda o successiva linea di chemioterapia per la malattia metastatica in un periodo antecedente all'apertura del centro (2014-2013-2012 - coorte retrospettiva)



Disegno dello studio

Obiettivo Primario

Descrivere le strategie terapeutiche mediche di prima, seconda e successive linee di chemioterapia in una coorte di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e valutare le eventuali correlazioni fra scelta del trattamento, sia in fase adiuvante che per la malattia metastatica e caratteristiche delle pazienti (età, stato menopausale, comorbidità)

Obiettivi Secondari

- Analizzare il “Time to Treatment Change”, definito come l’intervallo di tempo che intercorre dall’inizio di un trattamento chemioterapico alla sua interruzione o al verificarsi di qualsiasi altro evento.
- Valutare la correlazione fra le caratteristiche delle pazienti e la scelta del tipo di chemioterapia
- Valutare la potenziale correlazione fra tipo di terapia adiuvante e tipo di risposta ottenuta con la prima linea di trattamento e fra la risposta a questa ultima e la seconda/terza linea di terapia
- Valutare l’aderenza alle raccomandazioni della letteratura (Consensus Conferences e Linee-Guida) delle scelte fra terapie sequenziali vs terapie di combinazione nelle differenti linee di trattamento (prima, seconda terza linea) della malattia metastatica



Criteri di inclusione

- Pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo (Stadio IV), che abbiano ricevuto o meno terapia endocrina per la malattia metastatica e che abbiano ricevuto un trattamento di prima linea tra il 2015 e giugno 2016 (coorte prospettica), o che abbiano ricevuto un trattamento di prima, seconda o successiva linea di chemioterapia per la malattia metastatica in un periodo antecedente all'apertura del centro (2014-2013-2012 - coorte retrospettiva)
- Emendamento 1: coorte retrospettiva 01/2010 – coorte prospettica 06/2018



Criteri di inclusione

- Età superiore 18 anni
- Disponibilità di tutte le informazioni richieste dallo studio, in particolare
 - Istologia
 - Stato dei recettori ormonali
 - Grading
 - Stadio di malattia alla diagnosi
 - Tipo di chirurgia per il tumore primitivo
 - Tipo di terapia adiuvante (chemio- o ormonoterapia)
 - Tipo di farmaco ricevuto come terapia adiuvante
 - Data e sede della ricaduta
 - Tipo di trattamento ricevuto per la prima/seconda/terza linea di trattamento della malattia metastatica (chemio- o ormonoterapia)
 - Tipo di schema chemioterapico utilizzato e dettaglio dei farmaci,
 - Data e sede della progressione di malattia
- Consenso informato scritto



Criteri di esclusione

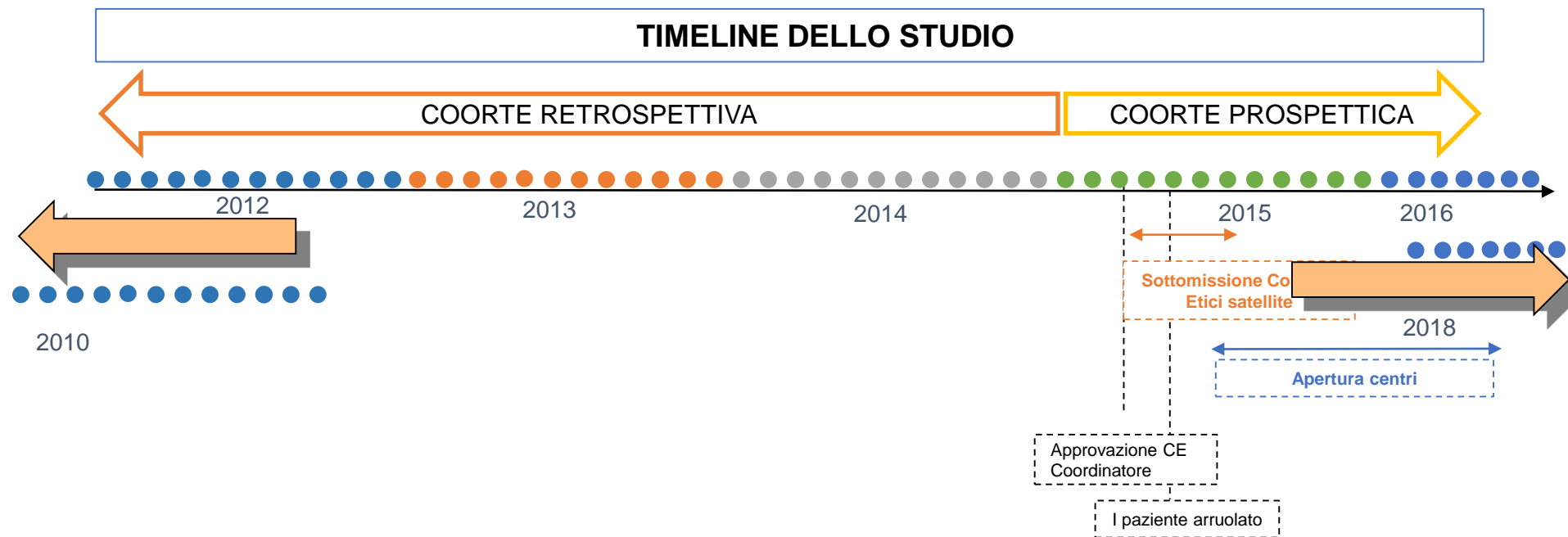
- Pazienti con malattia metastatica alla diagnosi
- Pazienti con tumore HER2-positivo
- Partecipazione a protocolli clinici di ricerca, sia per la coorte retrospettiva che per quella prospettica

Stato attuale dello studio (Em. 1)

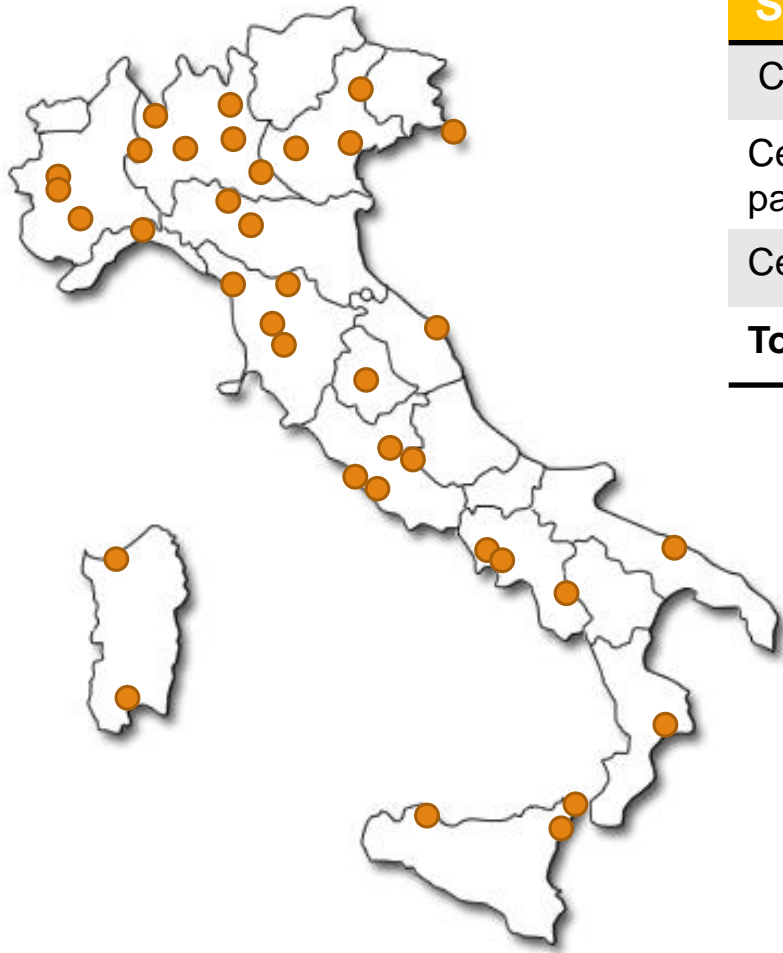
GIM13-AMBRA

N. Pazienti totali	1500
Primo paziente arruolato	06/05/2015
Fine per periodo di arruolamento (stima)	Settembre 2019
Approvazione Comitato Etico Coordinatore	19/02/2015

TIMELINE DELLO STUDIO



Centri partecipanti e status arruolamenti



Status	Dettaglio
Centri attivi	42
Centri che hanno arruolato almeno 1 paziente	40
Centri che non hanno arruolato	2
Totale	42

Status arruolamenti	Num. Pz
<i>Coorte Retrospettiva</i>	623
<i>Coorte Prospettica</i>	290
Totale	913



Emendamento

- L'emendamento introdurrà le seguenti modifiche al Protocollo:
 - aumento della casistica fino a 50 pazienti arruolabili per centro sperimentale
 - Inizio periodo osservazione per la coorte retrospettiva: Gennaio 2010
 - Fine periodo osservazione per la coorte prospettica: **Giugno 2018**
- La proposta di emendamento è stata presentata durante le teleconferenze organizzate con gli sperimentatori locali

Teleconferenze: argomenti trattati

- **Raggiungimento target 30 pazienti per centro**



sono stati arruolati **ulteriori 23 pazienti** nel periodo maggio-giugno 2018

- **Risoluzione queries pending e registrazione dei follow-up**



6 centri hanno risolto le queries ed aggiornato i follow-up delle pazienti registrate

- **Richiesta disponibilità 20 pazienti aggiuntive (emendamento)**



8 centri hanno confermato di poter arruolare fino a 50 pazienti

Observational Studies on Breast Cancer in Italy

Adjuvant Setting

NORA
(2000-2002)
N = 3.500



NEMESI
(2008)
N = 1.894

Metastatic Setting

IRIS
(1999-2000)
N = 539



AMBRA
(2010-2018)
N = 1500



The Role of Observational Studies: “The Real World Setting”

**There is no information on metastatic breast cancer strategies
in clinical practice in Italy since 2000**

Taxanes 2000

Adj Setting 4.3 %
M1 46.1 %



Taxanes 2008

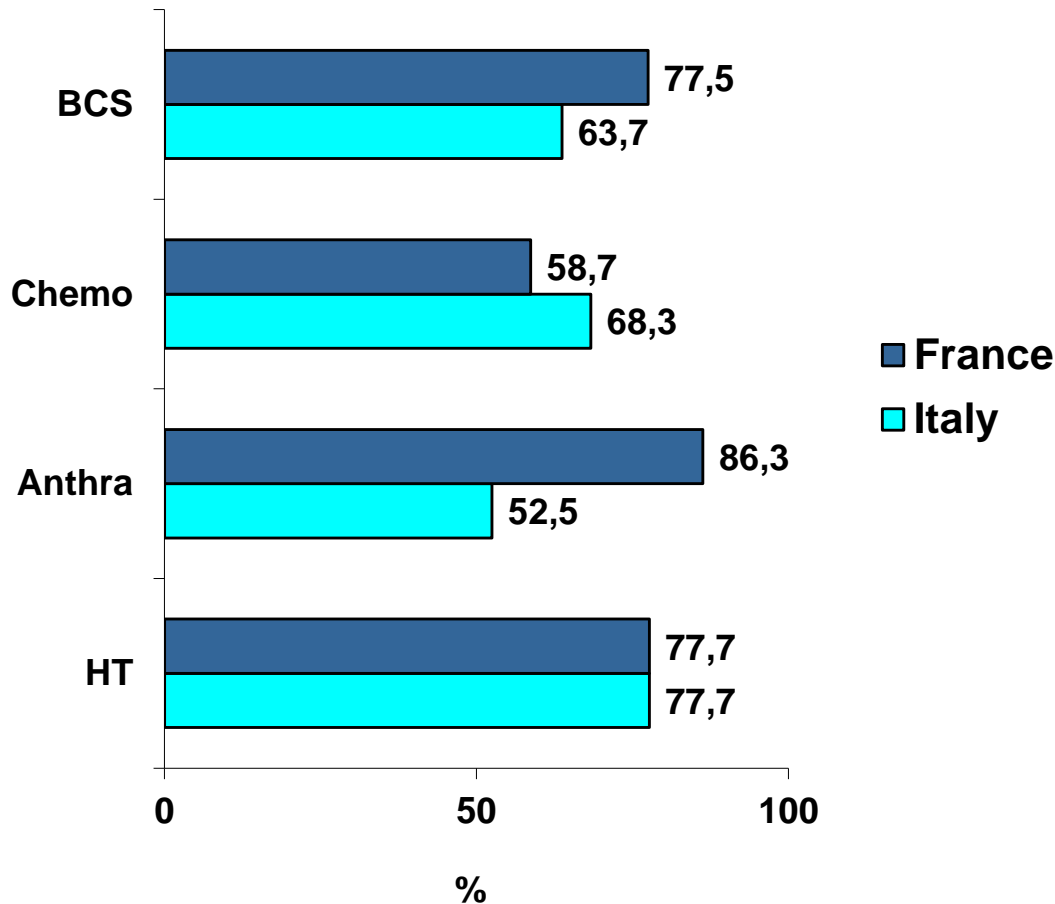
Adj Setting 42.1 %
M1 ?

The new Study will explore changes in clinical practice
according to new drugs and strategies from clinical trials

in the last years



Adjuvant Treatments in Italy & France (2000-2002)



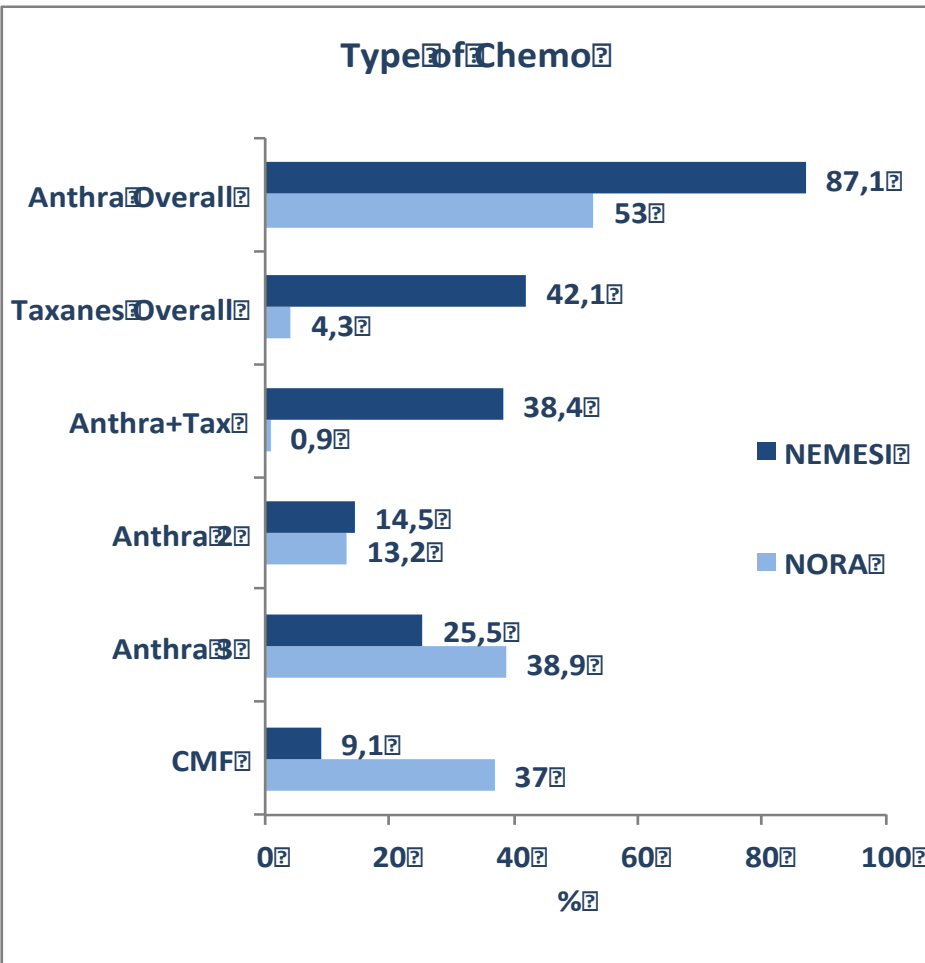
Italy

< BCS
> Chemo
< Anthra

Age
Old Pts
T0-T1
pN+
HR +
Same results



Adjuvant Chemotherapy in Italy 2000 's vs 2008 (NORA vs NEMESI)



Highly significant **increase** of

Anthracyclines

Taxanes

Combo/Sequence Anthra-Taxane

Highly significant **decrease** of

CMF



Type of taxane used in the Adjuvant setting in Italy in 2008

Taxanes Type	N (%)
Docetaxel q3wks	220 (65.7%)
Docetaxel-CTX (TC)	18 (5.4%)
Docetaxel wkly	5 (1.5%)
Docetaxel DD	4 (1.2%)
Paclitaxel q3wks	35 (10.4%)
Paclitaxel wkly	39 (11.6%)
Paclitaxel DD	8 (2.4%)
Missing	6 (1.8%)
Total	335

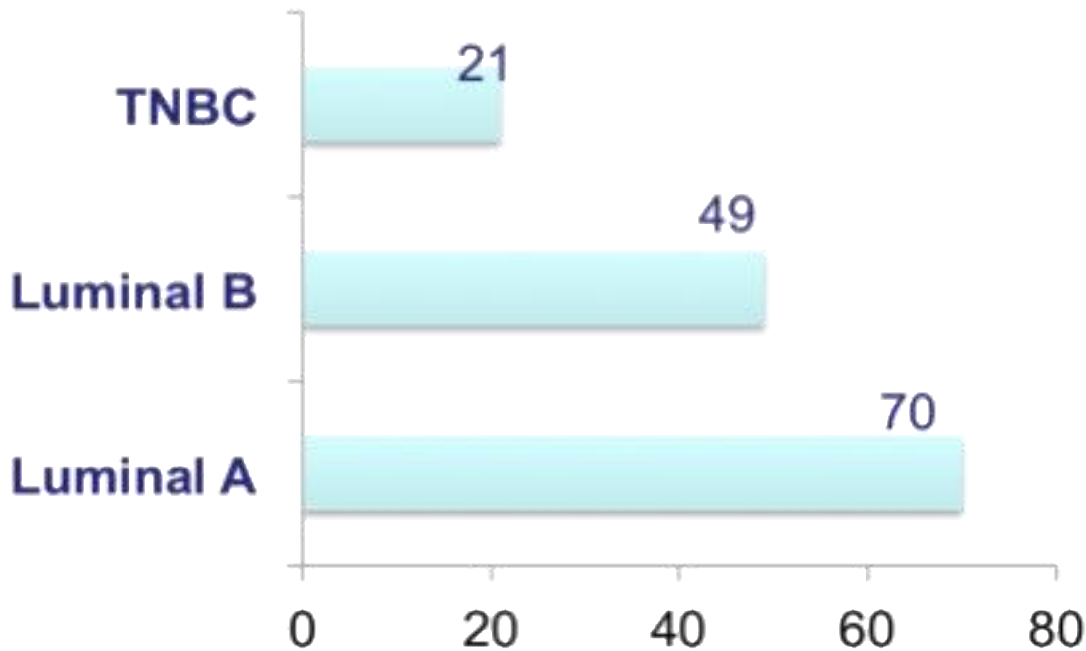
**Docetaxel
73.8%**

**Paclitaxel
26.2%**



Patients' characteristics

Median DFS, months



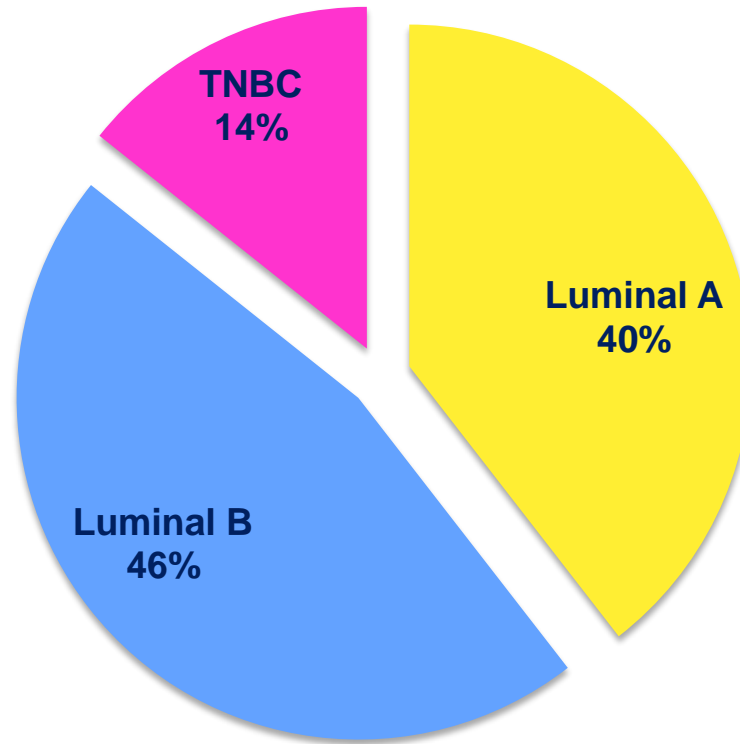
**Mean Age at primary:
62 (33-90)**

Age 40-59, 55.8%



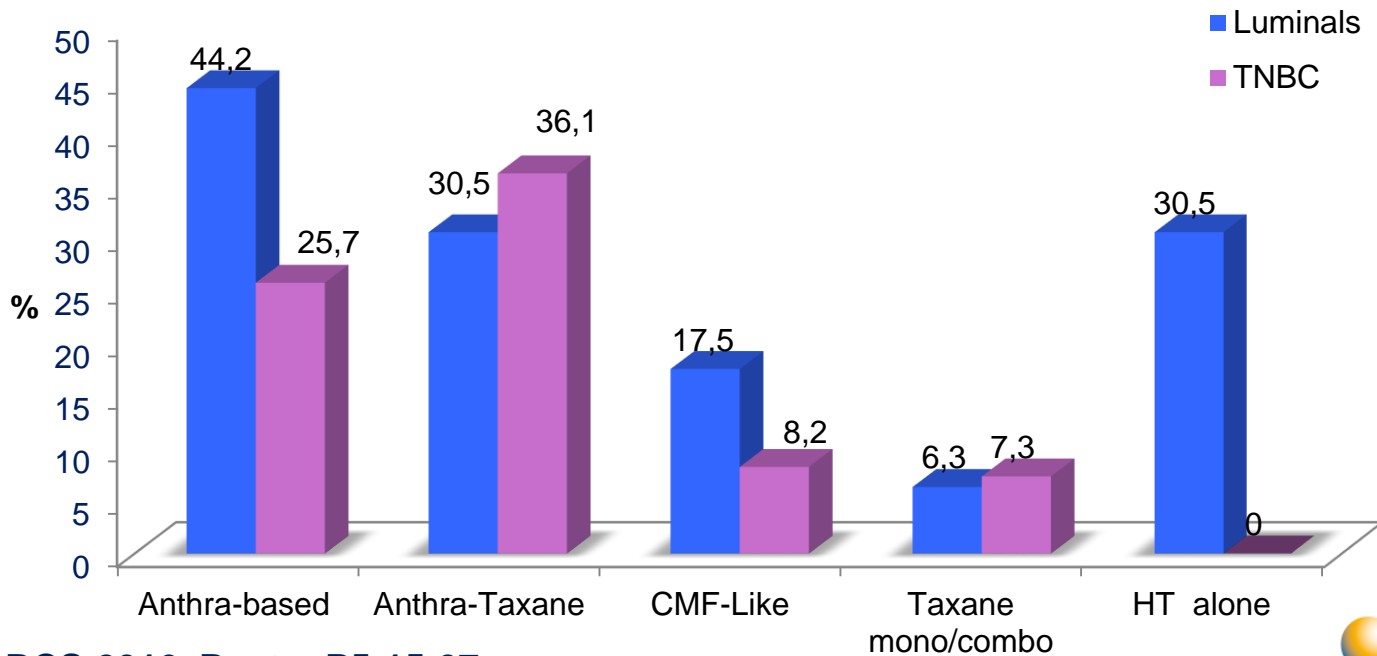
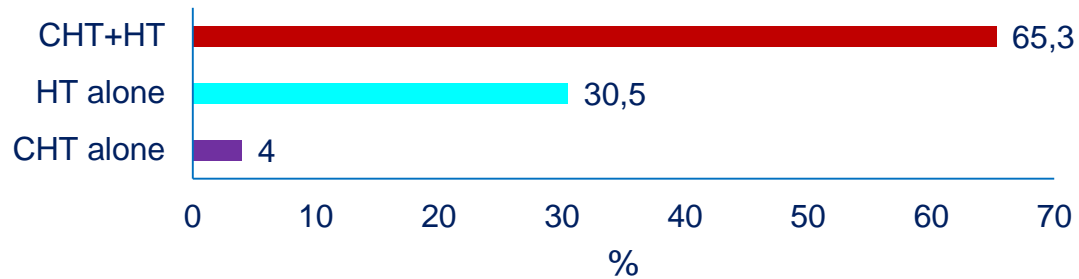
Tumours' subtypes

AMBRA Tumor Subtypes

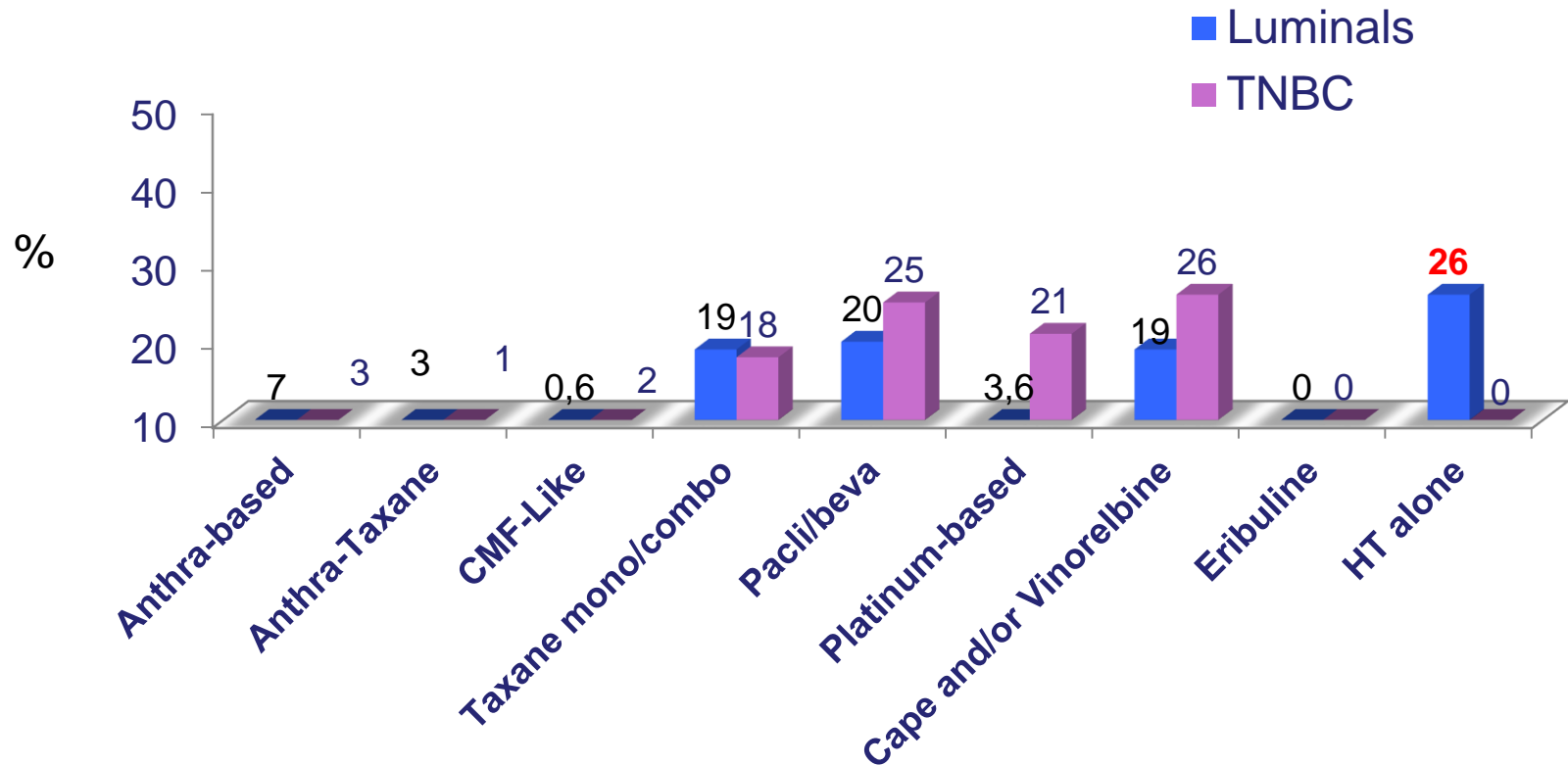


Adjuvant Regimens after initial Surgery

Luminals



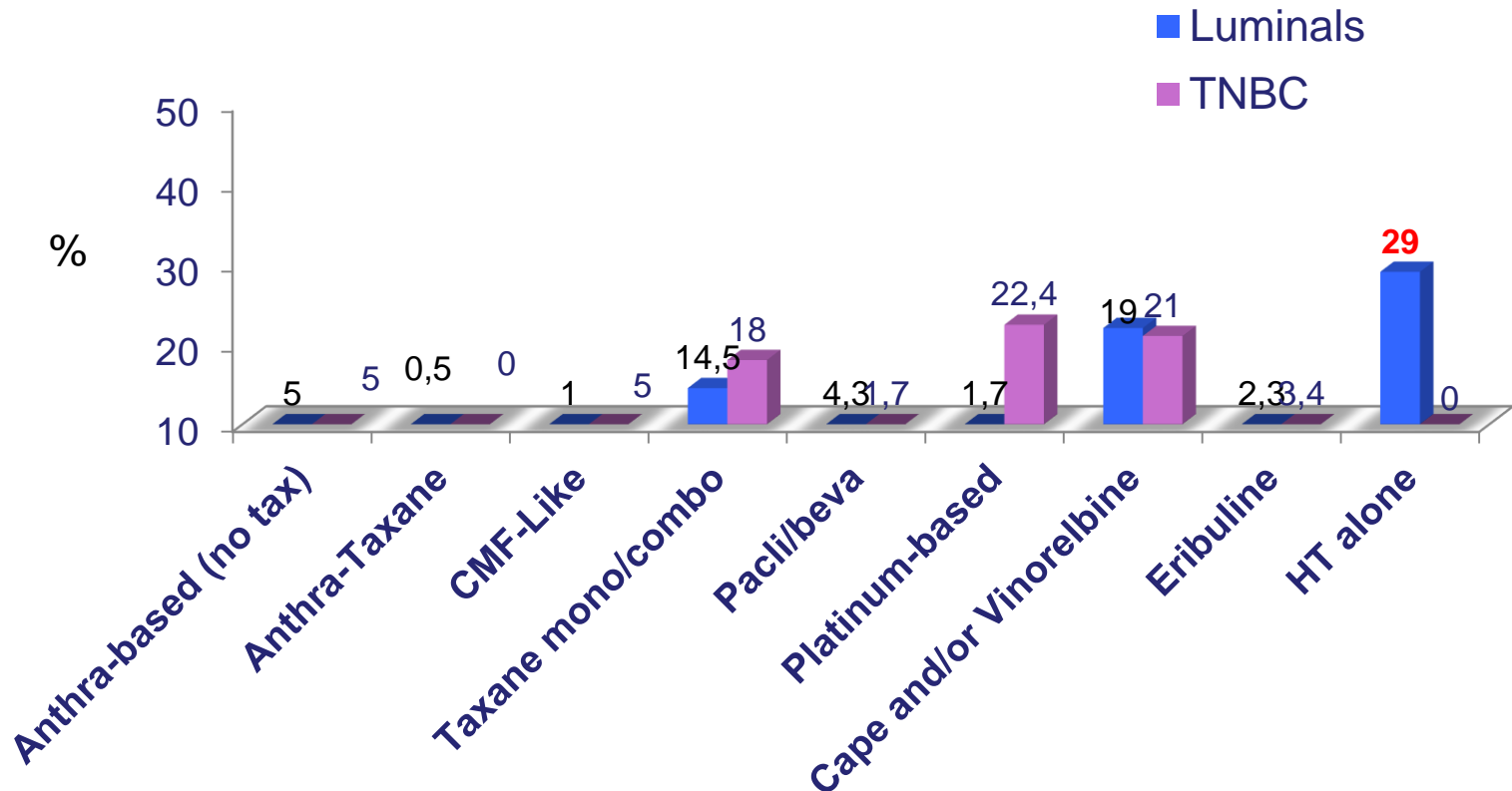
1st-line treatments



Taxanes +/- Beva and Cape/Vin were the preferred choices in any subtype



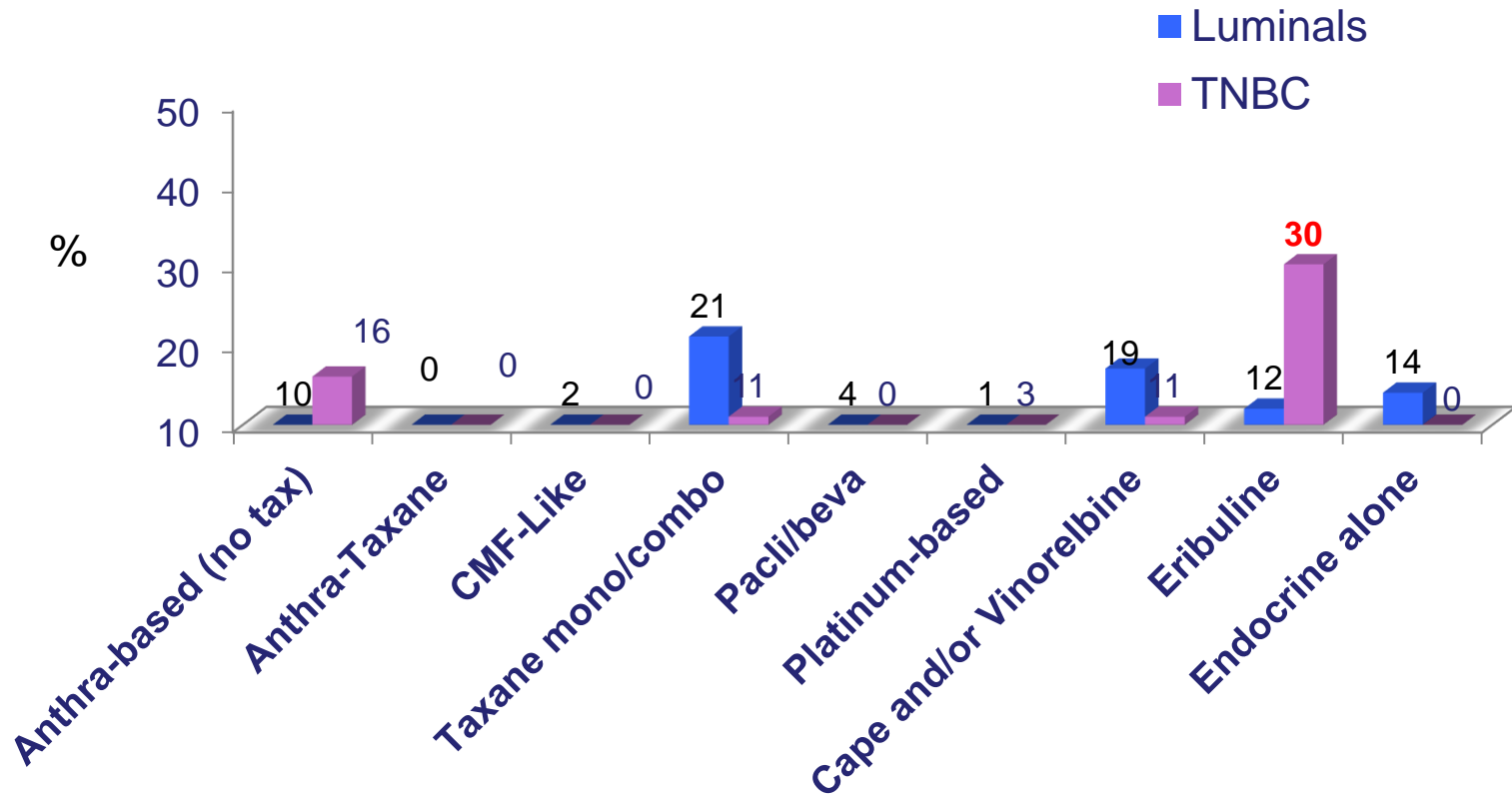
2ndline Treatments



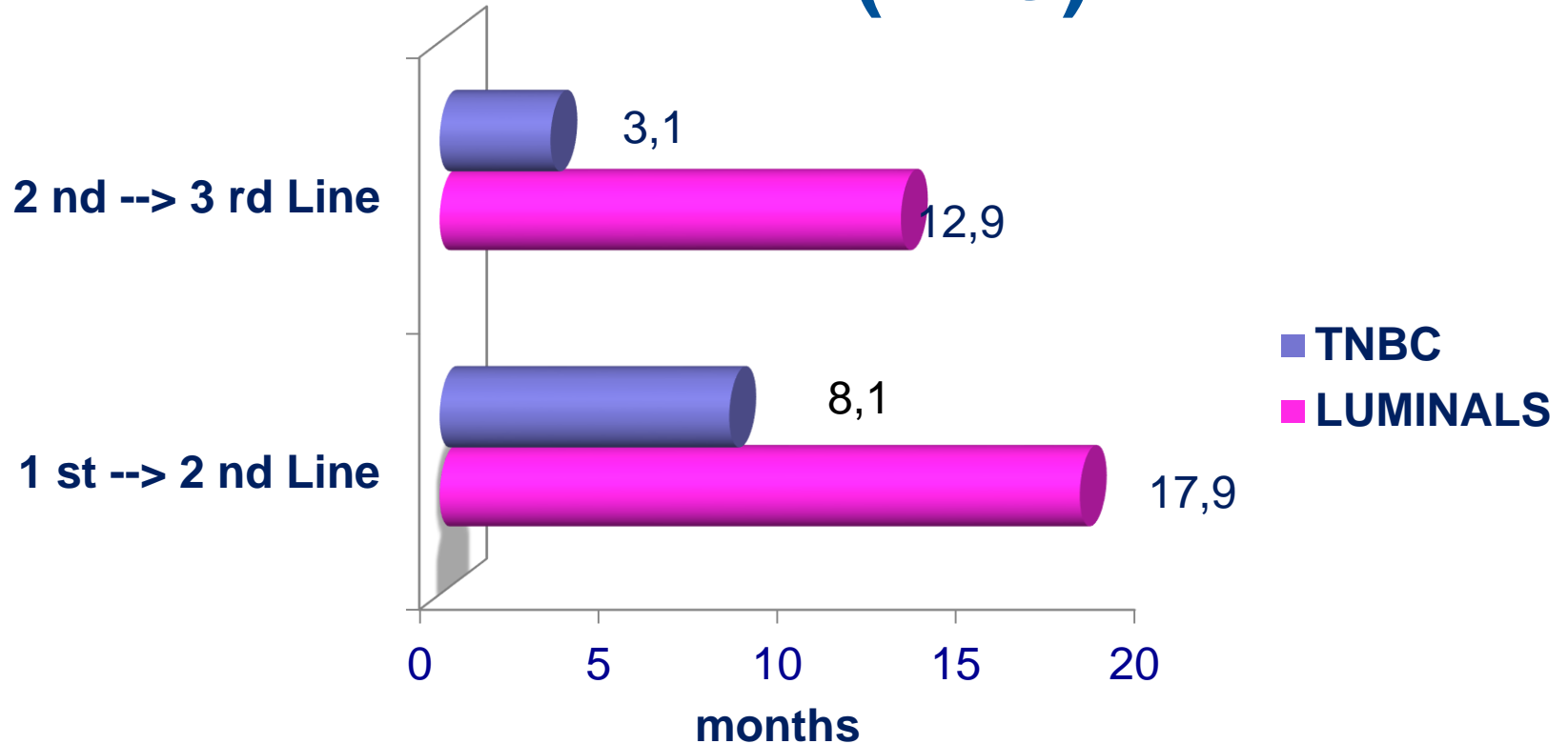
In Luminals Tumors HT alone is preferred



3rdline Treatments

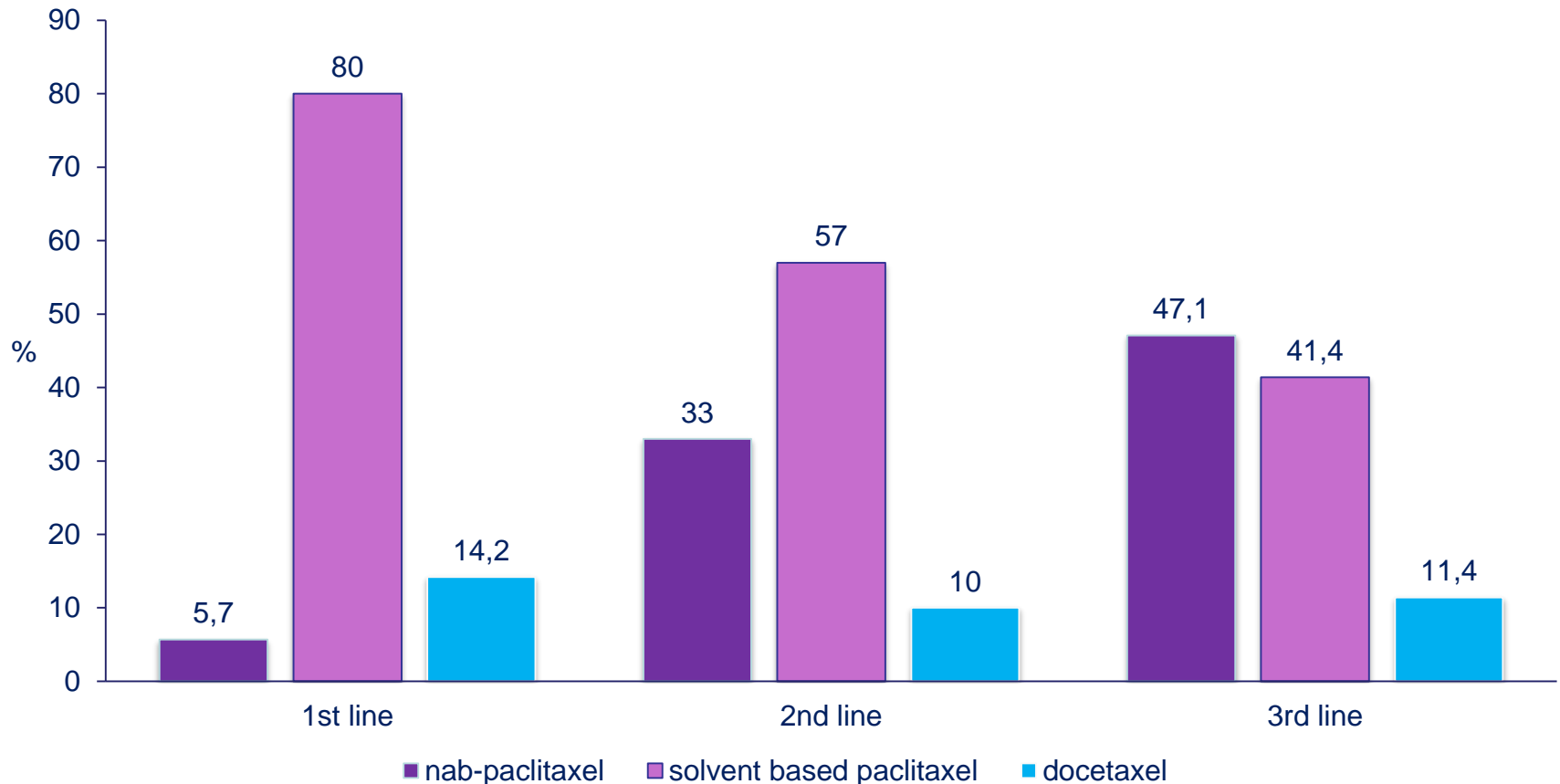


Time To treatment Change (TTC)



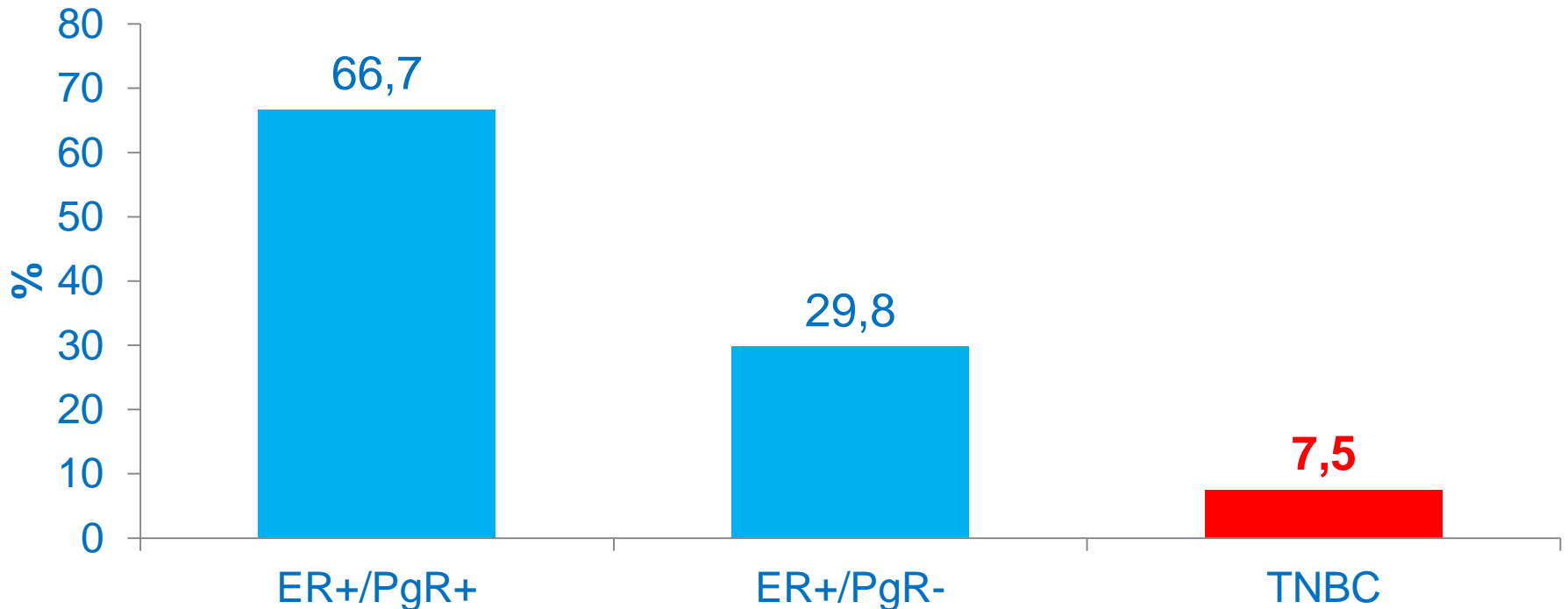
Taxanes for metastatic disease

Taxanes use according to treatment line



Luminal A: Biological subtypes at the re-test

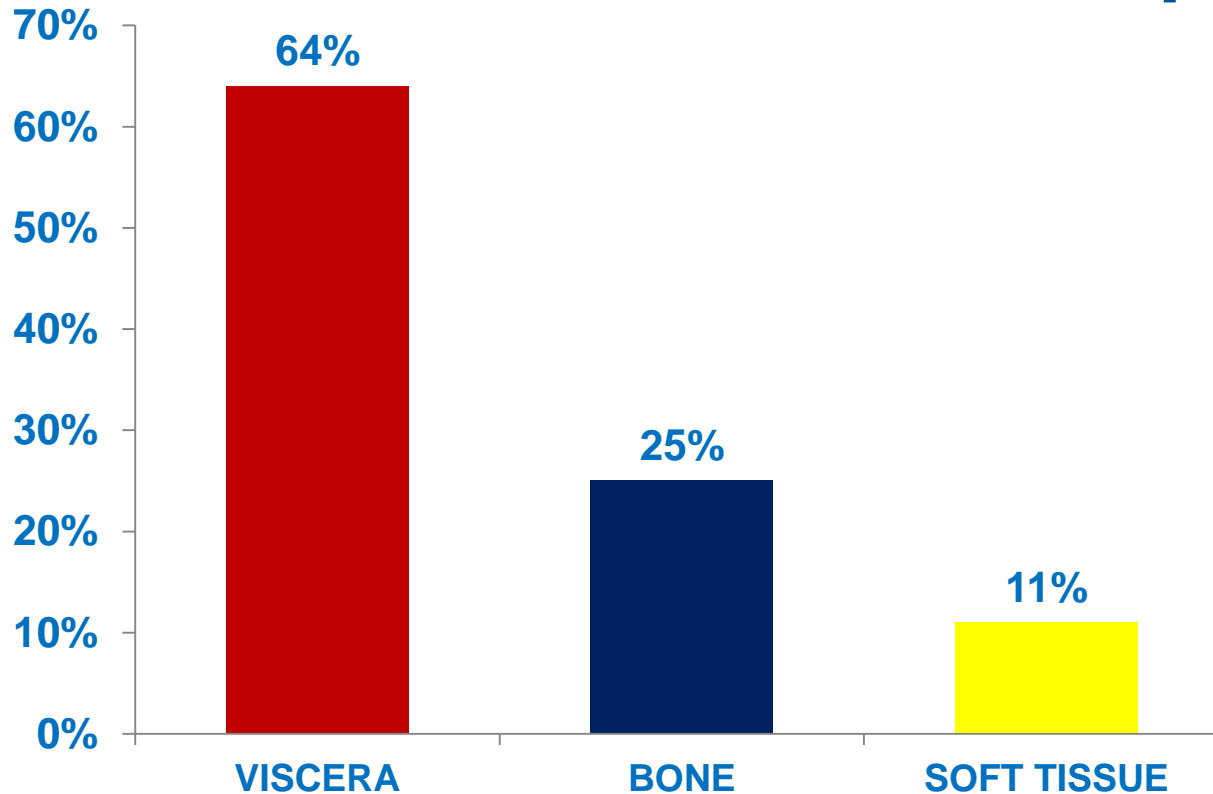
BIOLOGY



**57.3% of the patients underwent a biopsy
at the first relapse**

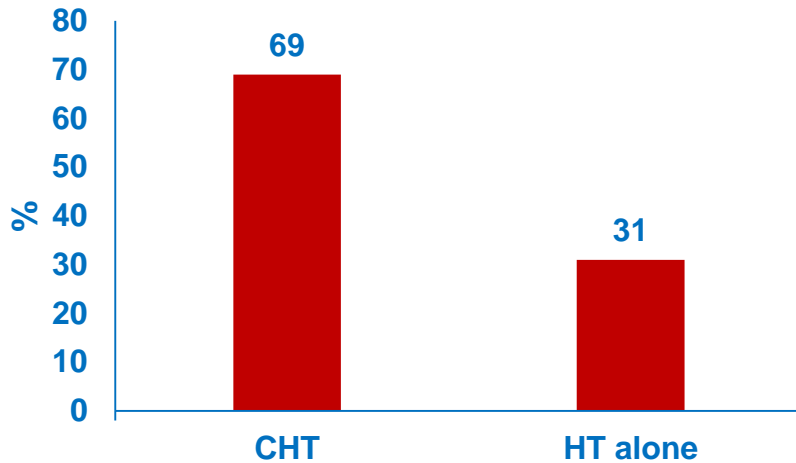


Luminal A: Main sites of disease at 1st relapse

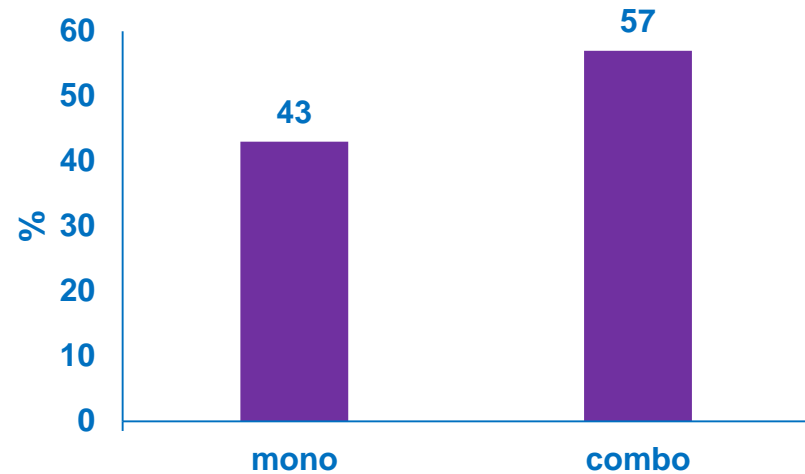


Luminal A: 1stLine treatment

1stLine Treatment



CHT Regimens



Despite guide lines recommend the use of single agent, sequential CHT, more than half of the pts are still treated with a combination regimen.





About Guide Lines about CHT and AMBRA

ABC 1 & 2 Recommendations for chemotherapy (Cardoso F, Annals of Oncology 25: 1871–1888, 2014)	n/N (% of adherence)	
Anthracycline- or taxane-based regimens, preferably as a single agent, would usually be considered as first-line CHT , in those pts who have not received these regimens as adjuvant treatment	A/T mono : 59/270 (21.8%)	160/270 (59.2%)
	A/T poly : 101/270 (37.4%)	
In pts with taxane-naive and anthracycline-resistant MBC, taxane-based therapy, preferably as a single agent , would usually be considered as the treatment of choice.	Taxane mono 89/431 (20.6%)	Taxane 208/431 (48.2%)
	Taxane combo 119/431 (27.6%)	
Other options are Capecitabine and Vinorelbine	135/586 (23.0%)	
If given in the adjuvant setting, a taxane can be re-used in the metastatic setting, particularly if there has been at least 1 year of disease-free survival.	DFI > 12 months 74/79 (93.7%)	79/151 (52.3%)
	DFI ≤ 12 months 5/79 (6.3%)	





About Guide Lines about HT and AMBRA

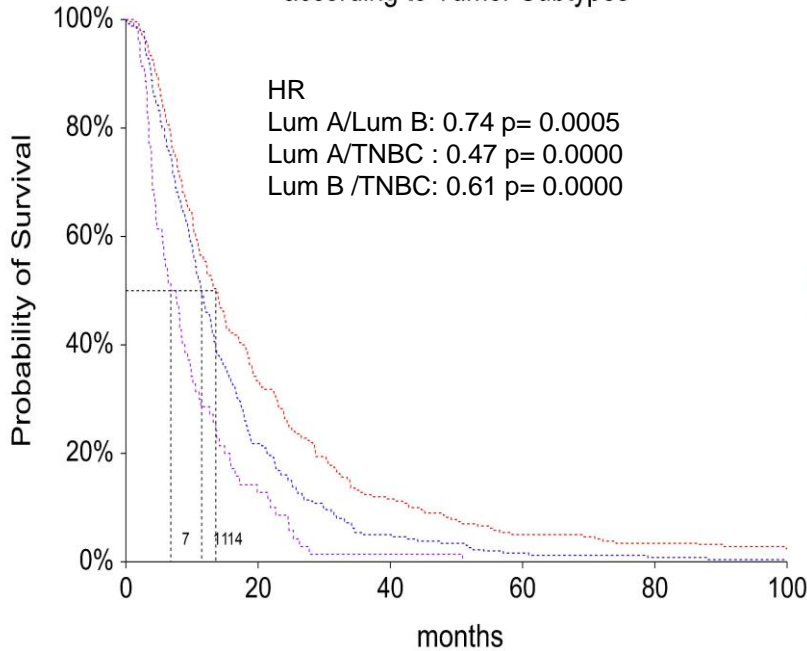
ESO-ESMO 2° Int Consensus for Advanced BC (Cardoso et al. The Breast 2014, 23: 489-502)(n/N (% of adherence)	
1 - In HR+ pts ET is preferential even with visceral relapse (but if known resistance or visceral crisis)	187/647 (27.8%) 56/187 (29.9%)	
2 - The preferred 1stline ET for postmenopausal pts is an aromatase inhibitor or Tamoxifen	100/186 (53.7%) 6/186 (3.2%)	170/186 (91.4%)
3 - Fulvestrant High-Dose is also an option	65/186 (34.9%)	
4 - The addition of Everolimus to an AI is a valid option for some postmenopausal pts with disease progression after a NSAI visceral relapse	15/186 (8.1%) 5/186 (2.7%)	

The adherence to clinical recommendation about the use of ET as 1st-line treatment in HR+ pts is very low

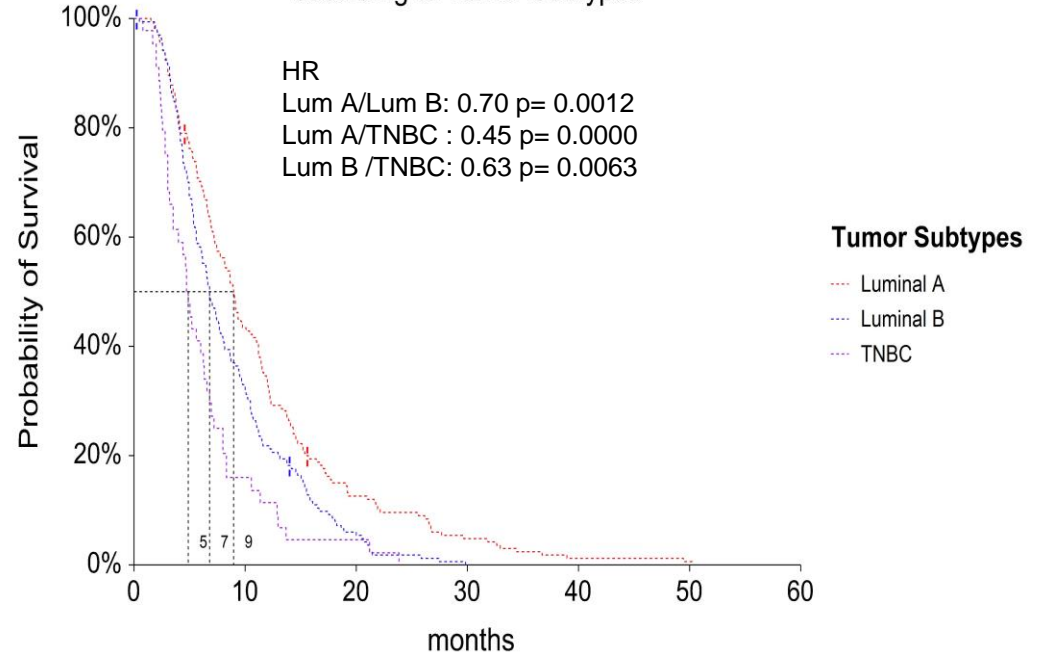


Time to Treatment changes

Time to 1st Treatment change
according to Tumor Subtypes

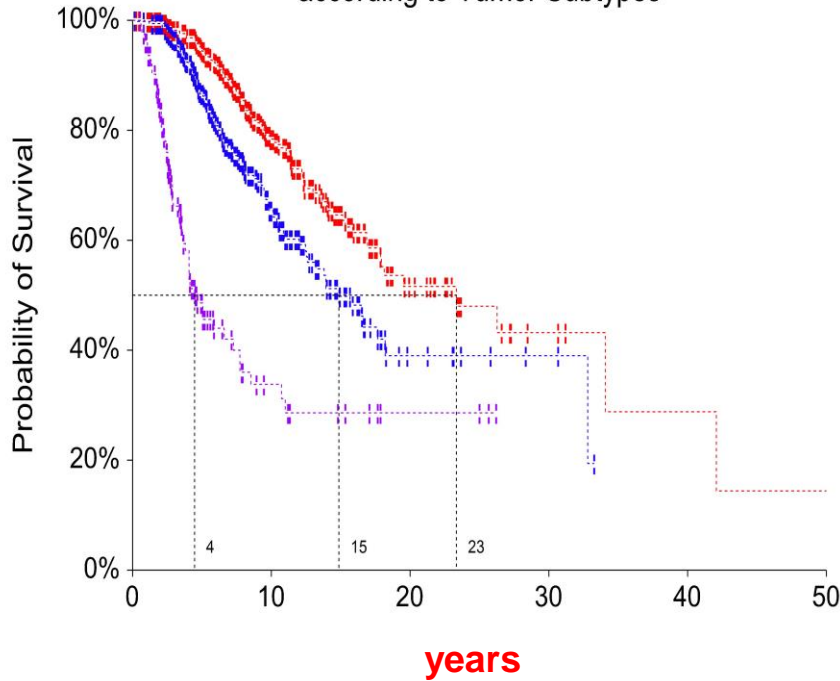


Time to Treatment change 2nd Line
according to Tumor Subtypes



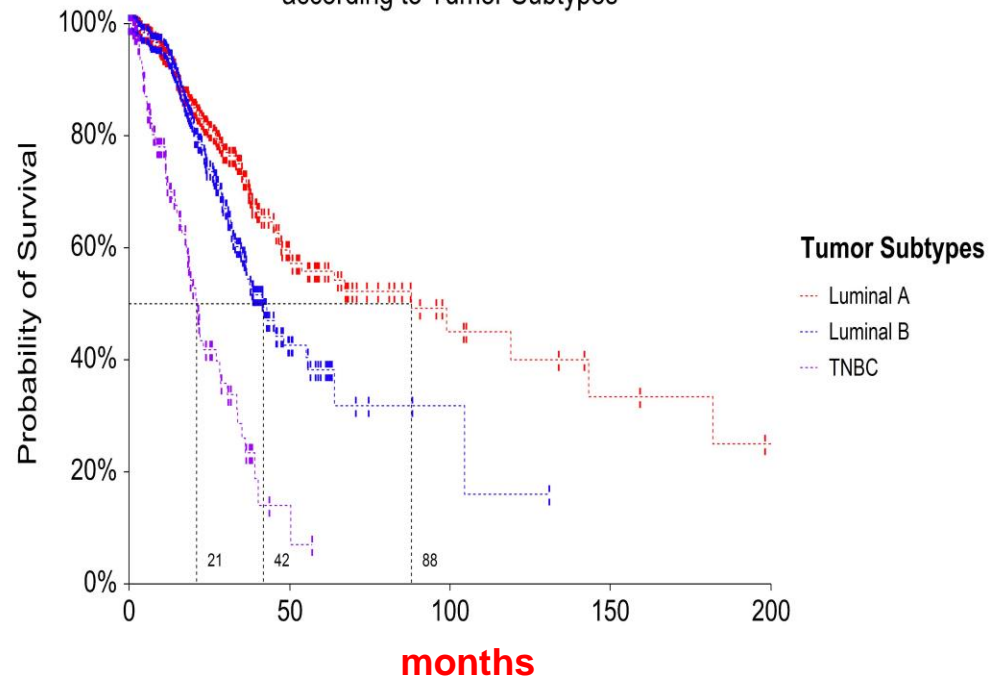
Overall and metastatic survival

Survival from Primary Treatment
according to Tumor Subtypes



HR
Lum A/Lum B: 0.59 $p= 0.0002$
Lum A/TNBC : 0.21 $p= 0.0000$
Lum B /TNBC: 0.31 $p= 0.0000$

Survival from 1st PD
according to Tumor Subtypes

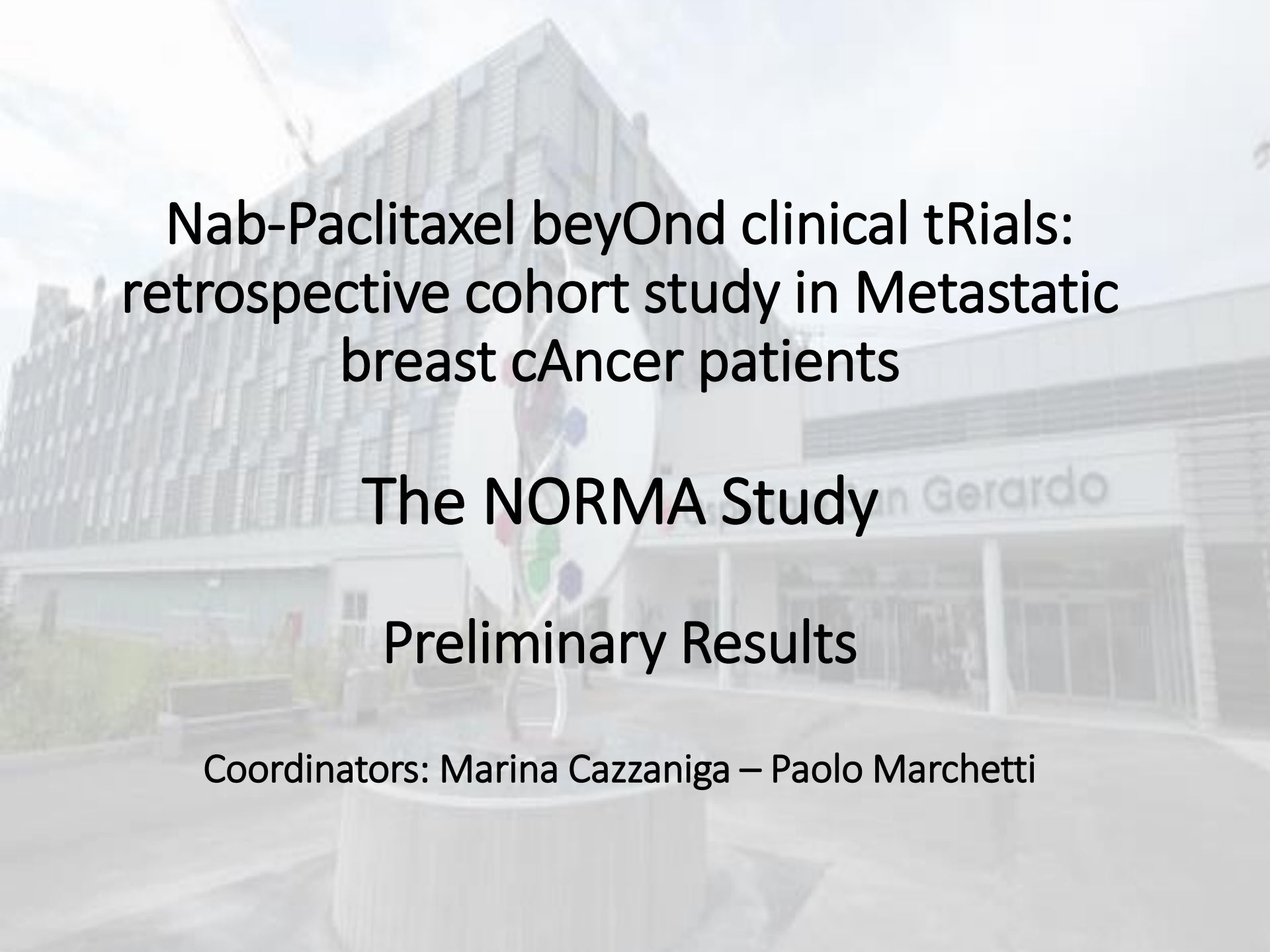


HR
Lum A/Lum B: 0.66 $p= 0.0034$
Lum A/TNBC : 0.26 $p= 0.0000$
Lum B /TNBC: 0.35 $p= 0.0000$



	Luminal A	Luminal B	TNBC
Mean DFS (months)	87.28 [95%CI: 72.9-101.7]	61.37 [95%CI: 52.3-70.4] p=00036	23.9 months [95%CI: 18.5-29.3] p=0.000000
Mean PFS (months)	17.9 [95%CI: 12.5-23.5]	11.7 [95%CI: 9.8-13.7]	7.8 months [95%CI: 5.9-9.6]
Mean OS from 1st progression (months)	32.9 [95%CI: 25.4-40.4]	24.2 [95%CI: 21.3-26.9]	15.8 [95%CI: 13.0-18.6]
Median time from last CHT and Death (months)	2.23	1.95	1.53
	Lum A/Lum B HR (p value)	Lum A/TNBC HR (p value)	Lum B/TNBC HR (p value)
PFS 1st-Line	0.73 (0.02)	0.49 (0.0000)	0.63 (0.003)
OS from diagnosis (years)	0.59 (0.0003)	0.25 (0.0000)	0.34 (0.0000)
OS from 1st-PD	0.72 (0.02)	0.47 (0.0000)	0.50 (0.0002)





**Nab-Paclitaxel beyOnd clinical tRials:
retrospective cohort study in Metastatic
breast cAncer patients**

The NORMA Study

Preliminary Results

Coordinators: Marina Cazzaniga – Paolo Marchetti

Obiettivi dello studio (1)

Obiettivo primario:

- Descrivere le caratteristiche della coorte di pazienti trattate con Nab-P in termini di outcome clinico e tossicità

Obiettivi secondari:

Descrivere:

- risposta tumorale (ORR e DCR, definito come RC+RP+SD)
- beneficio clinico (RC+RP+SD \geq 24 settimane)
- durata della risposta/beneficio clinico
- Tossicità
- PFS
- SPP (Survival Post Progression)
- Farmaci utilizzati dopo Nab-P
- Tipo di schedula

Obiettivi dello studio (2)

Obiettivi secondari:

Descrivere:

- Farmaci utilizzati dopo Nab-P
- Tipo di schedula
- Dose-intensity di Nab-P
- correlazione fra caratteristiche biologiche della malattia primaria e delle pazienti (HR+ vs TNBC; sedi di malattia: viscerali vs non viscerali; precedente chemioterapia con taxano per la malattia metastatica: presente vs assente; numero delle linee di trattamento ormonale precedente: 1 vs ≥ 1 ; Precedente terapia con farmaci target, everolimus/inibitori CDK 4/6: presente vs assente; età: < 65 vs ≥ 65 anni) e la risposta tumorale/beneficio clinico
- differenze o similitudini della popolazione di pazienti trattate nella pratica clinica rispetto alle pazienti arruolate negli studi clinici

Patients' characteristics (1)

N=503

PATIENTS' CHARACTERISTICS AT DIAGNOSIS		
Median age	56 ys	48 - 65
Median DFI	36 months	14 - 80
Median follow up	38.3 months	33.6 – 42.9
Histology (Missing=15)		
• Ductal	430	86.9%
• Lobular	51	10.3%
• Other	14	2.8%
Hormone Receptor status (Missing=21)		
• TNBC	100	20.1%
• ER+/PR+	317	63.5%
• ER+/PR-	81	16.3%
No. of metastatic sites		
• 1		
• 2, >2		
Previous treatments at Nab-P start		
• None	99	20.1%
• CHT only	86	17.4%
• HT only	54	11.0%
• CHT+HT	254	51.5%

Patientns' characteristics (2)

N=503

PATIENTS' CHARACTERISTICS AT NAB-P START		
Median age	60 ys	51 - 68
No. of metastatic sites (Missing=25)		
• 1	117	22.9%
• 2	184	36.1
• >/=3	209	43.7%
PS (Missing=25)		
• 0	268	55.3%
• 1	193	39.8%
• 2, >2	24	4.9%
Previous treatments at Nab-P start (Missing=10)		
• None	99	20.1%
• CHT only	86	17.4%
• HT only	54	11.0%
• CHT+HT	254	51.5%



Ospedale San Gerardo



Ospedale San Gerardo




Ospedale San Gerardo



Ospedale San Gerardo



Ospedale San Gerardo




The role of Taxanes in HR+ve/HER2-ve Metastatic Breast Cancer patients from Adjuvant to Metastatic setting in the clinical practice. Results from GIM13 - AMBRA study

G Mustacchi, M Cazzaniga, E Romagnoli, F Montemurro, M De Laurentis, F Riccardi, A Turletti, A Beano, C De Angelis, V Graziano, L Livi, L Del Mastro, L Biganzoli, O Garrone, S De Placido, P Marchetti, P Pronzato, on behalf of AMBRA - GIM 13

University of Trieste, Hospital S. Gerardo, Oncology Unit, Brescia; UOC Oncologia, Osp. Civile, Investigatore Clinico Oncologia - Cardinale Cancer Inst FPO IRCCS, National Cancer Inst "Fondazione Pizzardi" Regg. ADRI A. Cardarelli Hospital, Reggio; Medical Oncology, ASLTO1 Osp. Martini, Torino; Oncology Dept ASO1 Città della Speranza, Torino; Oncology Unit 1 Osp. S. Chiara, Pisa; University Dept of Experimental and Clinical Sciences, Chieti; University of Ferrara; Medical Oncol, IRCCS AOU S. Martino - IST, Genova; Sanofi-Pfizer Medical Oncology Dept. A., Hospital of Pavia; IRCCS Tumori, Medical Oncology, S. Croce & Carlo Teaching Hospital, Cuneo; University of Naples Federico II, Dept of Clin and Molecular Med La Sapienza University, Sant' Andrea Hospital, Rome; Medical Oncol IRCCS AOU S. Martino - IST, Genova

ALL ITALY



Abs 1055

BACKGROUND AND OBJECTIVES


The molecular subtypes of Breast Cancer... patterns of behavior, prognosis and sensitivity to treatment... implications for the choice of, or indeed... metastatic chemotherapy (CHT). Taxane... chemotherapy for BC^{1,2}. However, some... relatively ineffective in patients with... other subtypes³, others Aim of the present... of T in the clinical practice in Italy in...

AMBRA is a longitudinal cohort study... of first... and subsequent lines of treatment... one CHT (SABCS 2016, P5-15-07 &... 2015... to the... metastatic setting

THE USE OF TAXANES

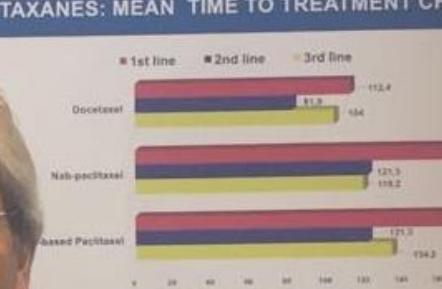
Metastatic Setting (treated between 2012 and 2015)

Across 1st to 3rd line, 460 pts (70.6%) received T, alone... combination with Bevacizumab (38.2%), or other CHT...



Taxane	1st line	2nd line	3rd line
Docetaxel	122	112.4	134
Non-paclitaxel	61.7	127.3	119.2
Bevacizumab Paclitaxel	67.6	127.3	134.2


TAXANES: MEAN TIME TO TREATMENT CHANGE




Taxane	1st line	2nd line	3rd line
Docetaxel	112.4	134	112.4
Nab-paclitaxel	127.3	119.2	127.3
Paclitaxel	127.3	134.2	134.2

CONCLUSIONS


In the Adjuvant setting... 2007 T have been used in more than 60%... Luminal tumours... between 2012-2015... across different lines for... any line of treatment, mai... 84% of cases... test duration in any line... therapy, in the same proport... longest treatment durati... level in 2nd line... both in 1st line for... setting?



2017 ASCO
PAOLO PRONZATO, MD
MEMBER



2017 ASCO
MEMBER



2017 ASCO
GIOVANNI MUSTACCHI
MEMBER
20 Year Member