

Riunione Annuale

GIM GRUPPO
ITALIANO
MAMMELLA



26-27 SETTEMBRE 2025 BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO

PIAZZA DELLA REPUBBLICA, 6

GIM24-PALBO-BP

“ Palbociclib plus Fulvestrant in women with hormone receptor positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor type 2 negative (HER2-) locally advanced (LABC) or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a CDK4/6i in combination with hormonal therapy: a multicenter, phase II trial”

Aldo Caltavituro, MD



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II

SSM
Scuola Superiore Meridionale

Riunione Annuale
GIM GRUPPO ITALIANO MAMMELLA



26-27 SETTEMBRE 2025 BERGAMO

Disegno dello studio

- Studio farmacologico di fase II, multicentrico, interventistico a singolo braccio
- Promotore: Consorzio Oncotech
- Chairman: Prof. Sabino De Placido
- Principal Investigator: Prof.ssa Grazia Arpino - Università Federico II di Napoli
- Medical Monitor/Responsabile della Ricerca Traslazionale: Prof. Carmine De Angelis

(fulvestrant 500 mg nei giorni 1, 15 e 29 e successivamente ogni 28 giorni +
palbociclib 125 mg dal giorno 1 al 21 ogni 28 giorni)

POPOLAZIONE DELLO STUDIO
(n=168)

Pazienti pre- e post- menopausa con LABC/MBC
HER2-/HR+

Progressione dopo la terapia standard di
I linea ET (\pm aLHRH) + CDK4/6i

FULVESTRANT + PALBOCICLIB

PD

2-linea

Arruolamento:
20 ml sangue (obbligatorio)
Biopsia tissutale (facoltativo)

Progressione:
20 ml sangue (obbligatorio)
Biopsia tissutale (facoltativo)

Obiettivi ed Endpoint dello Studio

Obiettivo Primario

Lo scopo del presente studio è quello di valutare l'**efficacia e la sicurezza** di palbociclib + fulvestrant dopo il fallimento di un trattamento combinato di terapia ormonale (inibitore dell'aromatasi o tamoxifene ± LHRHa) + un inibitore CDK4/6, in donne con HR+ e HER2- LABC o MBC

Endpoint Primario

1. Valutare il **tasso di beneficio clinico** (Clinical Benefit Rate, CBR) del trattamento combinato con palbociclib + fulvestrant a progressione da un trattamento combinato di terapia ormonale (inibitore dell'aromatasi o tamoxifen ± LHRHa) e di un inibitore CDK4/6
2. Valutare la **qualità della vita** (Quality of Life, QoL) delle pazienti che ricevono il trattamento in associazione con palbociclib + fulvestrant a progressione di un trattamento combinato di terapia ormonale (inibitore dell'aromatasi o tamoxifen ± analogo LHRH) e di un inibitore CDK4/6

Endpoint Secondari

1. Valutare l'**efficacia** della combinazione di fulvestrant + palbociclib a progressione di un trattamento combinato di terapia ormonale (inibitore dell'aromatasi o tamoxifen ± analogo LHRH) e di un inibitore CDK4/6 in considerazione di:
 1. Tasso di risposta globale (Overall Response Rate, ORR)
 2. Sopravvivenza libera da progressione (Progression-free survival, PFS)
 3. Sopravvivenza globale (Overall survival, OS)
 4. Sicurezza e tollerabilità
2. Valutare **biomarcatori predittivi di risposta/resistenza** a fulvestrant + palbociclib utilizzando campioni di tessuto tumorale metastatico e biopsie liquide

Analisi traslazionale

Il Protocollo GIM24-PALBO-BP prevede un' **analisi traslazionale** finalizzata allo studio di biomarkers che possono avere la funzione di regolare/predire la risposta al trattamento in studio utilizzando biopsie liquide e campioni di tessuto tumorale metastatico

Campioni richiesti:

1. * **Prelievi ematici** addizionali (biopsie liquide) da 20 ml sono raccolti in maniera **mandatoria** all'arruolamento e alla progressione
2. **Campione di tessuto** dal sito metastatico più accessibile sono raccolti in maniera **opzionale** all'arruolamento e alla progressione

* I campioni ematici sono raccolti in provette fornite (Cell-Free DNA BCT STRECK), conservati a 4°C e spediti entro 2/3 giorni dal prelievo al centro coordinatore (come da work Instruction dedicata) per una rapida centralizzazione

Patients' characteristics

		Palbo-Fulv (n= 168*)
Age (yrs)	Median	63
ECOG	≤1	162 (96.4%)
	>1	2 (1.2%)
	unk	4 (2.4%)
Menopausal status	pre/peri	25 (15%)
	post	143 (85%)
Hormone receptor status	ER-positive and PgR-positive	139(82.7%)
	ER-positive and PgR-negative	21 (12.5%)
	unk	8 (4.8%)
Site of metastasis	Bone Only	31 (18.4%)
	Visceral	96 (57.1%)
	Non Visceral	33 (19.6%)
	unk	8 (4.2%)
Prior CDK4/6i	Palbo	75 (44.6%)
	Ribo	76 (46.1%)
	Abema	12 (7%)
	unk	5 (3%)
Prior CDK4/6i exposure	<12 months	21 (12.5%)
	≥12 months	110 (65.5%)
	unk	37 (22%)

*Eligible and treated pts: 168

Unpublished,do not post

Efficacy Outcomes : CBR & ORR

Primary Endpoint

CBR
41.1%
n/N:(99/168)

*Evaluable pts: 168/168

Secondary Endpoint (I)

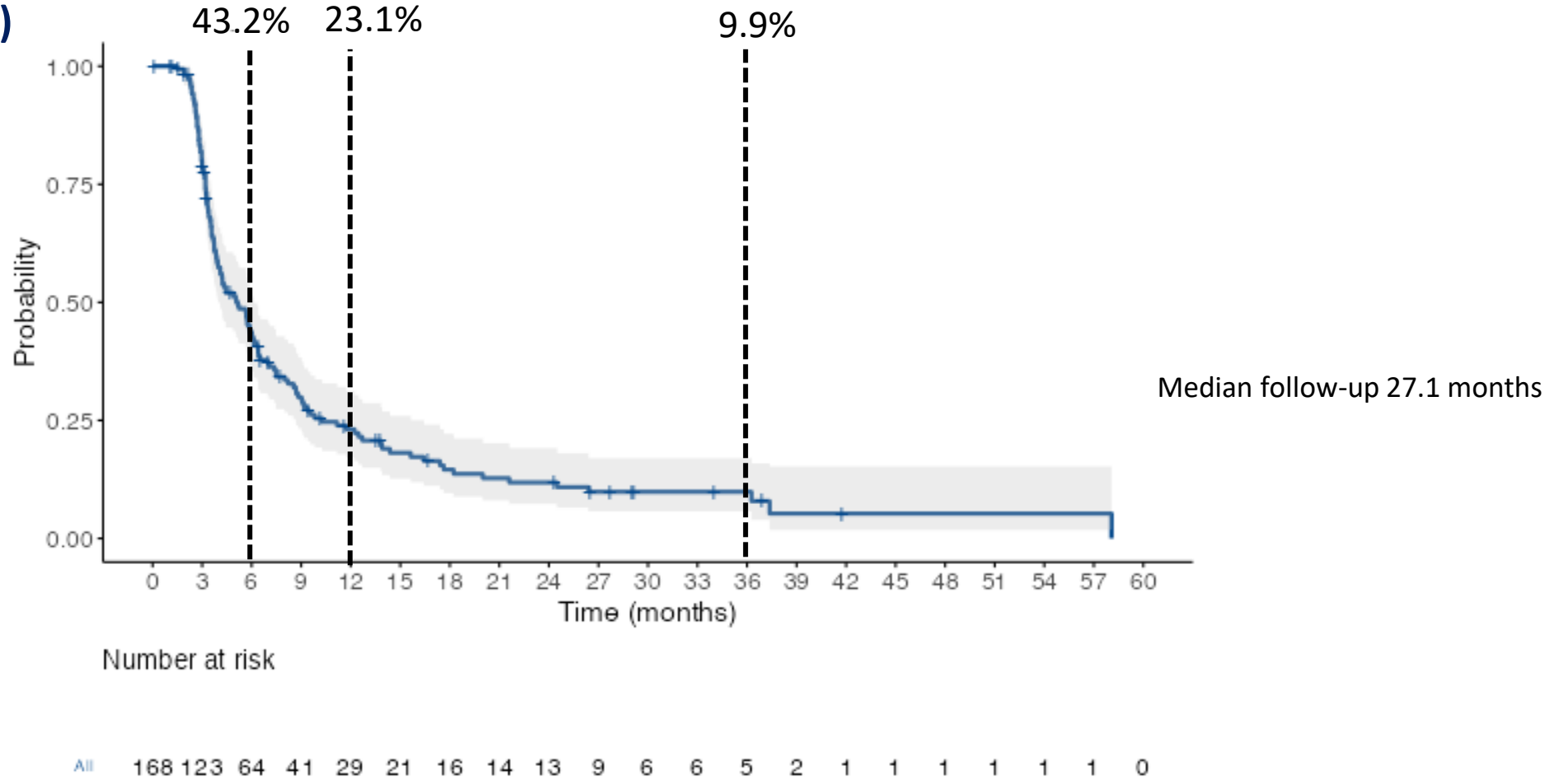
ORR
8.5%
n/N:(13/151)

*Evaluable pts: 151/168

	Palbociclib-Fulvestrant
PR	10 (6.6%)
SD	61 (40.4%)
PD	77 (51%)
CR	3 (2.0%)

Efficacy Outcomes: PFS

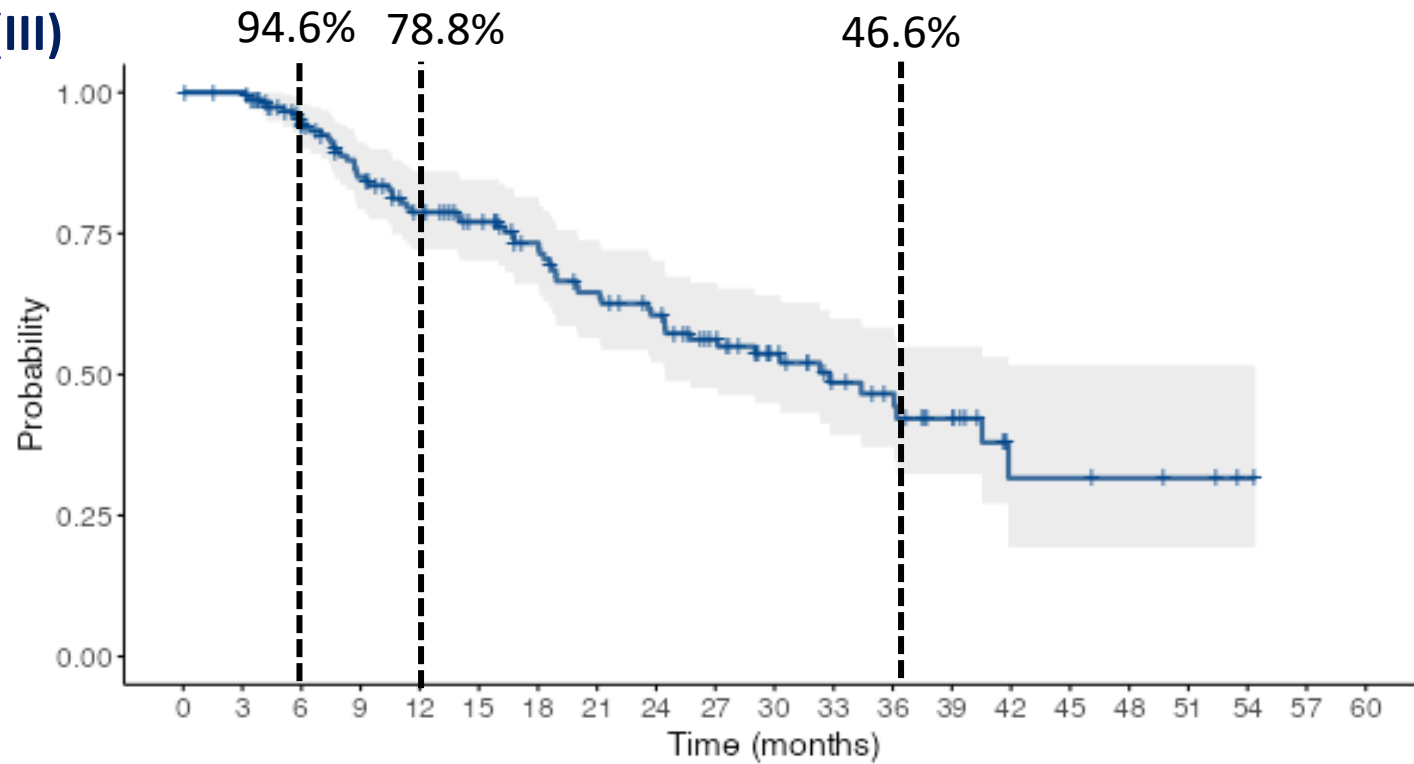
Secondary Endpoint (II)



Median PFS = 5.07 months (95% CI 3.97 - 6.40)

Efficacy Outcomes: OS

Secondary Endpoint (III)



Median follow-up 27.1 months

Number at risk

All 167 156 134 114 98 88 76 65 58 47 35 26 21 15 5 5 4 3 1 0 0

Median OS = 32.8 months (95% CI 24.4 - NA)

Unpublished, do not post

CDK4/6i Beyond Progression: where are we, so far?

	GIM24	PALMIRA	MAINTAIN	PACE	postMONARCH
Treatment arm	Palbo + Fulv	Palbo + ET	Ribo + ET	Palbo + Fulv	Abema + Fulv
Control arm	-	ET (Fulv or Let)	ET (Fulv or Exe)	ET (Fulv)	ET (Fulv)
Phase	II	II	II	II	III
Prior CDK4/6i	Palbo: 44.6% Ribo: 46.1% Abema: 7%	Palbo: 100%	Palbo: 86.5% Ribo: 11.8% Abema: 1.7%	Palbo: 90.9% Ribo: 4.5% Abema: 4.1%	Palbo: 59% Ribo: 34% Abema: 8%
mPFS	5.07m	4.9m	5.4m	4.6m	6.0m
mOS	32.8m	28.3m	NA	24.6m	NM
CBR	41.1%	41.9%	43%	32.4%	29%
ORR	8.5%	6.4%	20%	9%	23%

*Trial comparisons

Safety Outcomes

AEs	Pts experiencing AEs n:127	G3	G4	Non action taken	Concomitant medications	Study treatment adjusted
Neutrophil count decreased/neutropenia	79 (62.2%)	60 (75.9%)	5 (6.3%)	27 (34.2%)	0 (0.0%)	52 (65.8%)
Anemia/hemoglobin decrease	31 (24.4%)	5 (16.1%)	0 (0.0%)	22 (71.0%)	3 (9.7%)	6 (19.4%)
White blood cell decreased/Leukopenia	30 (23.6%)	7 (23.3%)	0 (0.0%)	22 (73.3%)	0 (0.0%)	8 (26.7%)
Fatigue	28 (22.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	27 (96.4%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Pain (other than bone)	19 (15.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	14 (73.7%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)
Arthralgia/articular pain	17 (13.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (88.2%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)
Thrombocytopenia/Platelet count decreased	16 (12.6%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	10 (62.5%)	0 (0.0%)	6 (37.5%)
General disorders and administration site conditions - Other, specify: sporadic episodes of fever/fever	14 (11.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)	5 (35.7%)
Cough	14 (11.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	9 (64.3%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)
Covid 19 infection	11 (8.7%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	6 (54.5%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)
AST increased	9 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ALT increased	8 (6.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

*12 more common AEs experienced by patients during treatment (127/168 evaluable patients)

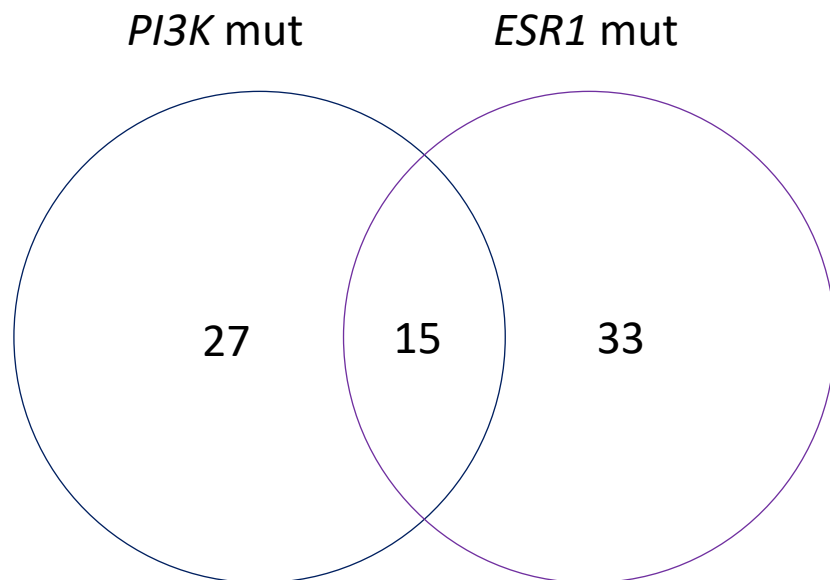
Palbociclib Beyond progression: AEs comparison among trials

AEs	GIM24 (Any G) (n=127)	PALMIRA (Any G) (n=135)	PACE (Any G) (n=110)
Neutrophil count decreased/neutropenia	79 (62.2%)	71 (52.6)	72 (65.5)
Anemia/hemoglobin decrease	31 (24.4%)	25 (18.5)	24 (21.8)
White blood cell decreased/Leukopenia	30 (23.6%)	14 (10.4)	-
Fatigue	28 (22.0%)	37 (27.4)	38 (34.5)
Thrombocytopenia/Platelet count decreased	16 (12.6%)	1 (0.7)	16 (14.5)
AST increased	9 (7.1%)	-	6 (5.5)
ALT increased	8 (6.3%)	-	-

*Trial comparisons

Percentage of genomic alterations detected by ctDNA analysis at baseline: Exploratory analysis

- Sono stati analizzati 94 pazienti con caratterizzazione del ctDNA al basale, eseguita mediante FoundationOne® Liquid o Oncomine™.
- È stata valutata l'associazione tra la presenza di mutazioni di *ESR1* o alterazioni della via di segnalazione *PI3K* con la sopravvivenza libera da progressione mediana (mPFS) e la sopravvivenza globale mediana (mOS).



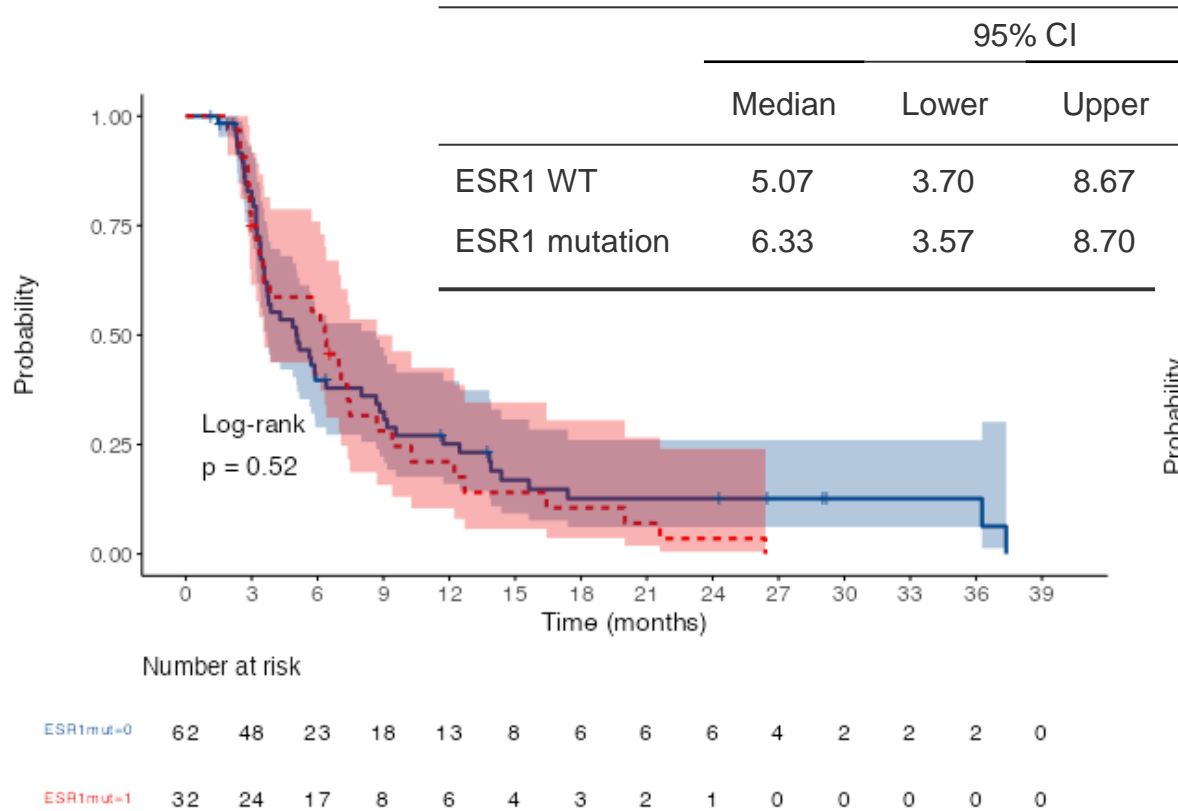
- Co-occurrence of *ESR1* and *PIK3CA* mutations in 16% of patients

*Evaluable pts at baseline: 94

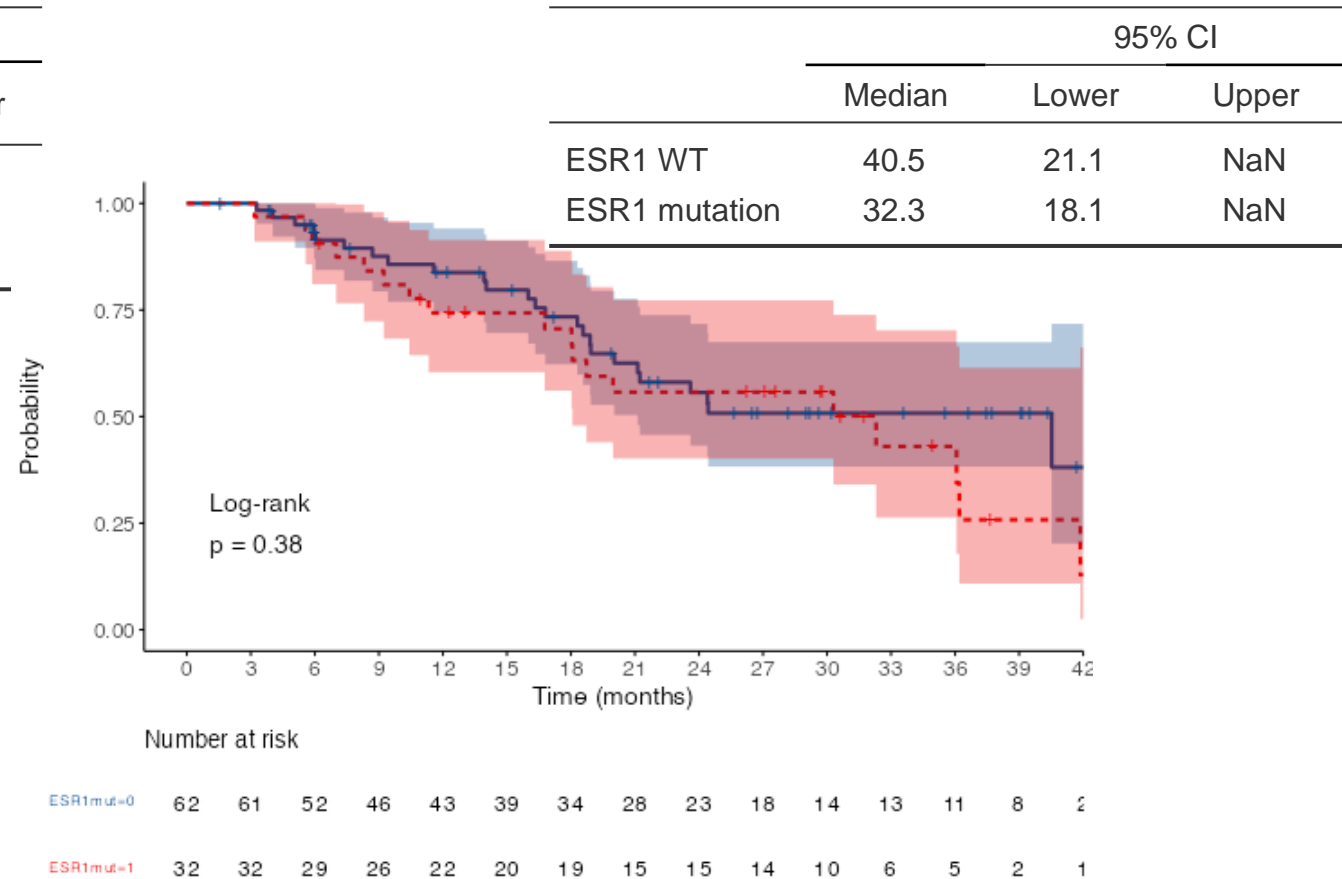
Unpublished, do not post

Efficacy Outcomes according to baseline ESR1 status

PFS*



OS*

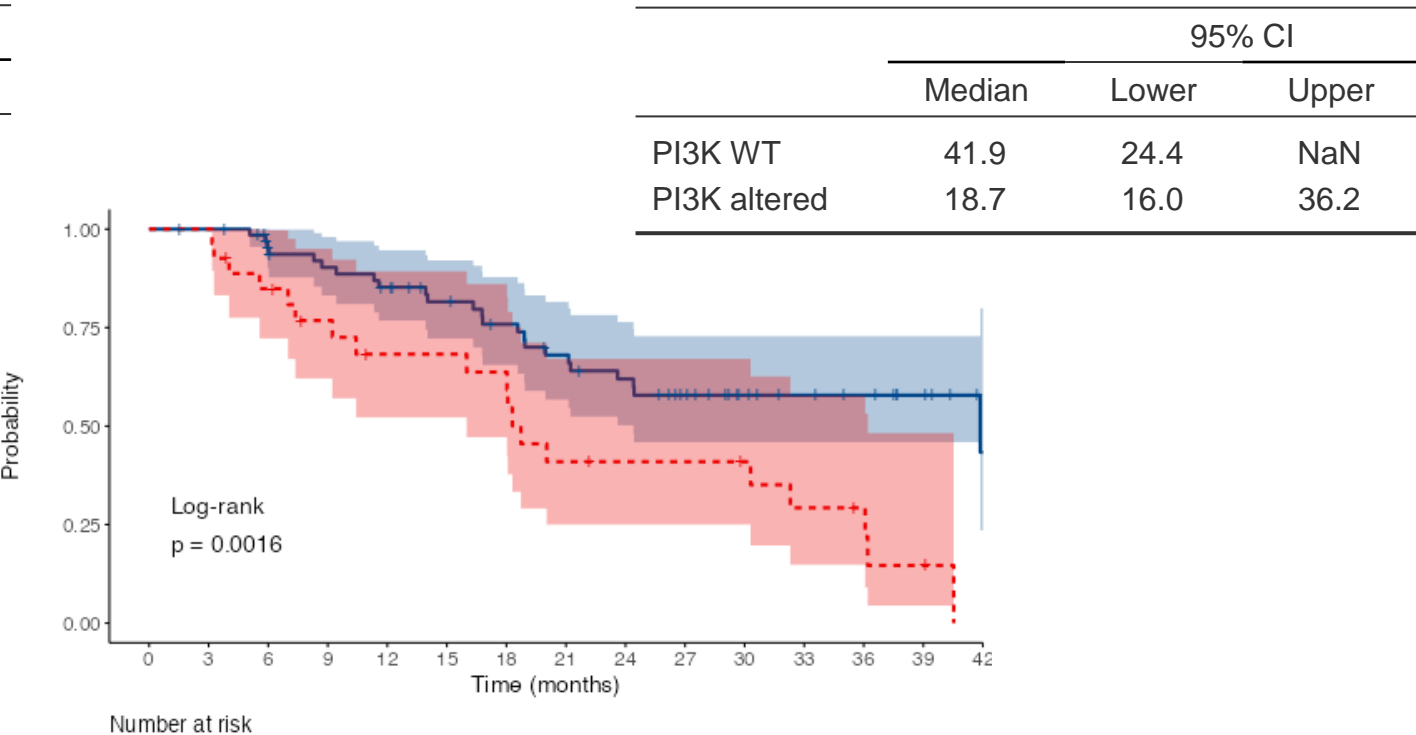
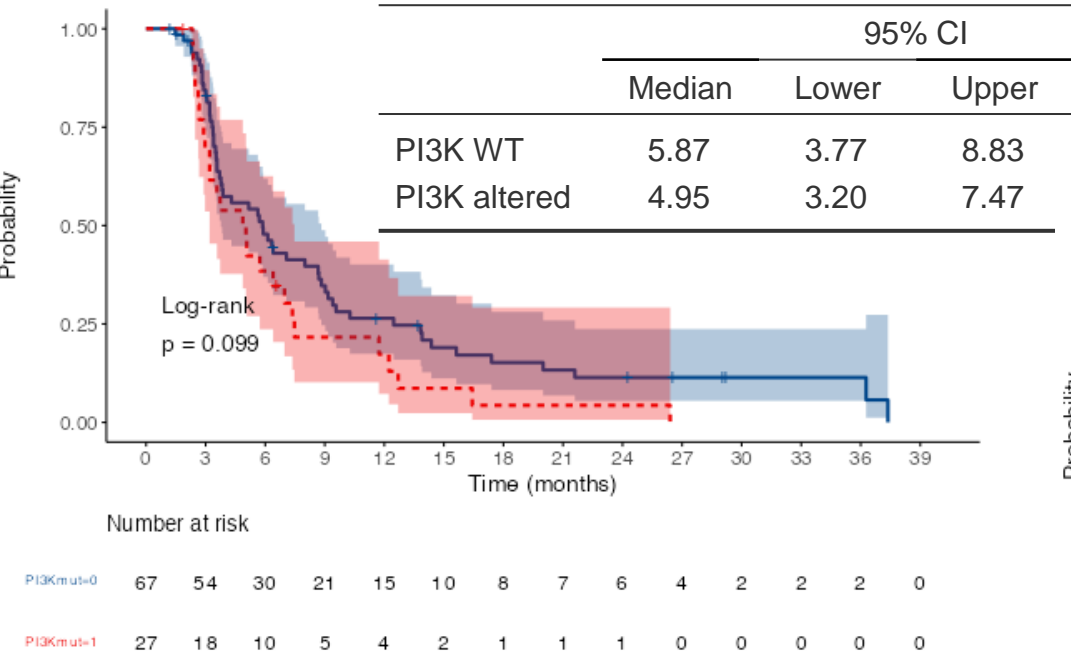


*Evaluable pts: 94/168

Efficacy Outcomes according to baseline PI3K status

PFS*

OS*



*Evaluable pts: 94/168

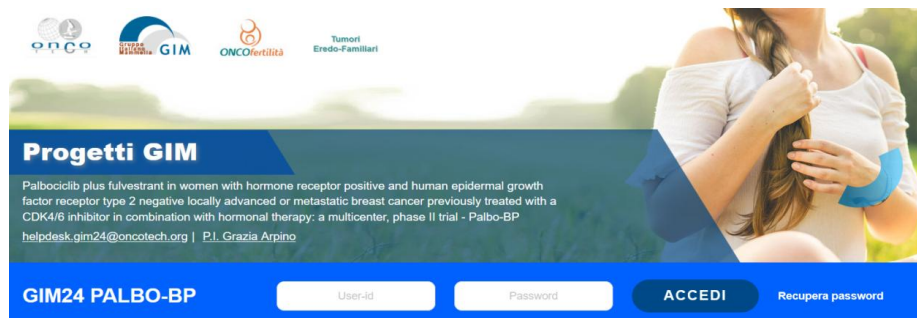


Unpublished, do not post



Conclusioni

- La combinazione di palbociclib e fulvestrant ha dimostrato efficacia clinica (PFS e OS) e un profilo di sicurezza favorevole in pazienti con LABC/MBC HR+/HER2– precedentemente trattati con ET + CDK4/6i.
- Le mutazioni ESR1 e le alterazioni del pathway di PI3K non hanno influenzato significativamente l'efficacia del trattamento, sebbene le alterazioni a carico del pathway di PI3K sono state associate a una OS inferiore confermandone il ruolo prognostico.
- Dopo i solleciti pre-estivi, si chiede nuovamente una maggiore attenzione nel **registrare le eCRF mancanti per risolvere ogni pending. Risulta fondamentale aggiornare tutte le rivalutazioni** per una corretta analisi dei risultati della sperimentazione; **In particolare, occorre aggiornare tutti i pazienti attualmente in screening!**



Sito: <http://www.oncotech.org/gim24>

email: helpdesk.gim24@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

GIM24-PALBO-BP

“Palbociclib plus Fulvestrant in women with hormone receptor positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor type 2 negative (HER2-) locally advanced (LABC) or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a CDK4/6i in combination with hormonal therapy: a multicenter, phase II trial”

Thank you for your attention!

Acknowledgements for this
presentation:

Carmine De Angelis MD, PhD

Mario Giuliano MD

Roberto Buonaiuto MD

Aldo Caltavituoro, MD