

Titolo:	Studio multicentrico di fase 2 a braccio singolo su evorpaccept in combinazione con trastuzumab e chemioterapia in partecipanti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo
Patologia:	cancro della mammella
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	II
Principali criteri di inclusione:	1. Diagnosi documentata di carcinoma mammario invasivo HER2-positivo confermato istologicamente secondo le linee guida ASCO/CAP 2023, preferibilmente mediante l'ultima biopsia disponibile e, ove possibile, dopo sospensione del trattamento con trastuzumab deruxtecan (T-DXd). 2. Disponibilità di tessuto tumorale (vetrini o blocchi FFPE) per analisi retrospettive dello stato di HER2, CD47 e altri biomarcatori tumorali. 3. Precedente trattamento con almeno una linea terapeutica contenente T-DXd per carcinoma mammario HER2-positivo localmente avanzato o metastatico (IHC 3+ o IHC 2+/ISH+). Una terapia neoadiuvante con recidiva entro 6 mesi dal completamento di T-DXd sarà considerata come linea di trattamento per malattia metastatica. 4. Progressione della malattia durante o dopo la terapia più recente, secondo valutazione dello sperimentatore. 5. Idoneità a ricevere una delle seguenti opzioni chemioterapiche: capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina. 6. Presenza di malattia misurabile secondo criteri RECIST v1.1. 7. Funzione cardiaca adeguata con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 50\%$ al basale. 8. Performance status ECOG compreso tra 0 e 1. 9. Aspettativa di vita ≥ 3 mesi. 10. Adeguata funzionalità midollare: a. Neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$. b. Piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$. c. Emoglobina $\geq 9,0$ g/dL senza necessità di trasfusioni di globuli rossi nelle 2 settimane precedenti.

	11. Adeguata funzionalità renale con clearance della creatinina stimata ≥ 30 mL/min. 12. Adeguata funzionalità epatica: a. Bilirubina totale $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 3 \times \text{ULN}$ in caso di sindrome di Gilbert documentata). b. AST e ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ in presenza di metastasi epatiche). 13. Parametri della coagulazione adeguati: INR, PT e aPTT $< 1,5 \times \text{ULN}$, salvo terapia anticoagulante in corso con valori nel range terapeutico previsto. 14. Recupero da tutti gli eventi avversi correlati a precedenti terapie, procedure o interventi chirurgici fino alla condizione basale o a grado ≤ 1 secondo NCI CTCAE v5.0, ad eccezione di eventi irreversibili non considerati rischiosi per la sicurezza dal medico sperimentatore. 15. Per donne in età fertile: test di gravidanza sierico negativo allo screening e test urinario negativo al Giorno 1 del Ciclo 1. 16. Disponibilità ad adottare misure contraccettive altamente efficaci: Donne in età fertile: durante lo studio e fino ad almeno 120 giorni dopo l'ultima dose di evorpaccept o 7 mesi dopo l'ultima dose di trastuzumab (il periodo più lungo). Uomini fertili: durante lo studio e fino ad almeno 120 giorni dopo l'ultima dose di evorpaccept o 7 mesi dopo l'ultima dose di trastuzumab (il periodo più lungo). 17. Capacità di fornire consenso informato scritto, firmato e datato. 18. Età ≥ 18 anni al momento della firma del consenso informato.
Principali criteri di esclusione:	1. Metastasi note e non trattate del sistema nervoso centrale (SNC) o malattia leptomeningea; i pazienti con metastasi del SNC precedentemente trattate possono essere inclusi solo se hanno completato il trattamento, sono clinicamente e neurologicamente stabili e hanno sospeso tutte le terapie specifiche (inclusi corticosteroidi e anticonvulsivanti) da almeno 4 settimane. 2. Precedente trattamento con agenti anti-CD47 o anti-SIRPα. 3. Condizioni che controindichino il trattamento con trastuzumab o che impediscano la somministrazione delle opzioni chemioterapiche previste dallo studio; i pazienti con deficit completo di DPD o grave tossicità pregressa da fluorouracile non possono ricevere capecitabina. 4. Trattamento antitumorale precedente con periodo di sospensione insufficiente prima dell'inizio dello

	studio: chemioterapia, terapia ormonale, radioterapia o terapie antitumorali a piccole molecole nei 14 giorni precedenti o entro 5 emivite; immunoterapia o terapie biologiche (es. anticorpi monoclonali o coniugati anticorpo-farmaco) nei 28 giorni precedenti o entro 5 emivite. 5. Intolleranza, reazione allergica grave o anafilassi a anticorpi, proteine terapeutiche infuse o componenti dei farmaci in studio. 6. Trattamento con anticorpi sperimentali o vaccini vivi/vettori virali replicanti nei 30 giorni precedenti la prima dose del trattamento sperimentale. 7. Malattia autoimmune attiva che abbia richiesto terapia sistemica negli ultimi 2 anni (es. corticosteroidi, farmaci immunosoppressori o modificanti la malattia). 8. Anamnesi di anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune o reazione trasfusionale emolitica. 9. Infezione batterica, fungina o virale attiva, non controllata o clinicamente significativa, oppure infezione in corso che richieda terapia sistemica. 10. Infezione nota da HIV o diagnosi di AIDS. 11. Infezione attiva o pregressa da HBV con positività per HBsAg o DNA virale rilevabile, oppure infezione attiva da HCV con RNA virale rilevabile. 12. Precedente trapianto allogenico di tessuto o organo solido. 13. Eventi cardiovascolari o tromboembolici significativi nei 6 mesi precedenti, inclusi infarto miocardico, angina grave o instabile, bypass coronarico o arterioso periferico, insufficienza cardiaca congestizia NYHA $\geq$ classe II, ipertensione non controllata, ictus, attacco ischemico transitorio, trombosi venosa profonda clinicamente significativa, trombosi arteriosa, embolia polmonare sintomatica o altri eventi tromboembolici rilevanti. 14. Anamnesi di aritmie cardiache clinicamente significative (es. tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, torsione di punta, blocco atrioventricolare avanzato senza pacemaker permanente) o aritmie gravi che richiedano terapia antiaritmica. 15. Intervallo QT corretto secondo Fridericia (QTcF) ≥ 480 msec. 16. Intervento chirurgico maggiore o trauma significativo nei 28 giorni precedenti l'arruolamento.
--	---

	17. Gravidanza, allattamento o intenzione di concepire durante lo studio e fino al periodo richiesto dopo l'ultima dose del trattamento (120 giorni dopo evorpaccept o 7 mesi dopo trastuzumab, considerando il periodo più lungo). 18. Partecipazione attuale o recente a studi con farmaci o dispositivi sperimentali nei 4 settimane precedenti la prima dose del trattamento in studio. 19. Presenza di altre neoplasie maligne primitive negli ultimi 2 anni, ad eccezione di carcinoma cutaneo non melanoma adeguatamente trattato o tumori in situ trattati con intento curativo. 20. Altre condizioni mediche, psichiatriche, infettive, condizioni geografiche sfavorevoli o anomalie di laboratorio che, secondo il giudizio dello sperimentatore o dello sponsor, possano aumentare il rischio per il paziente, interferire con l'interpretazione dei risultati o rendere il paziente non idoneo alla partecipazione allo studio.
Sede e contatti	Clinical Trial Center (ctc@maggioreosp.novara.it)