

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Codice e titolo del protocollo

EGF114299: Studio di fase III per confrontare la sicurezza e l'efficacia di lapatinib più trastuzumab più un inibitore dell'aromatasi (IA) rispetto a trastuzumab più un IA rispetto a lapatinib più un IA come terapia di prima linea in pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario metastatico (CMM) positive a recettori ormonali e per l'HER2, che hanno ricevuto trastuzumab e una terapia endocrina in regime neoadiuvante e/o adiuvante.

Fase di sviluppo III

Data effettiva: 19-MAGGIO-2010

Razionale

Quella alla mammella è la forma di cancro più comune e la seconda principale causa di morte per cancro (dopo il cancro al polmone) nelle donne [ACS, 2010]. Secondo le stime, nel 2008 in Europa vi sono stati 421.000 nuovi casi e circa 129.000 decessi per cancro alla mammella [Ferlay, 2010]. Negli Stati Uniti nel 2009 sono stati registrati 192.000 nuovi casi di cancro mammario invasivo e oltre 40.000 decessi [ACS, 2010] per cancro al seno. Nonostante i miglioramenti significativi nella diagnosi precoce, tutte le pazienti affette da CMM e fino al 40% di quelle che ricevono una terapia endocrina adiuvante subiscono una progressione della malattia che le porta alla morte, a dimostrazione del fatto che vi è una reale esigenza medica di terapie migliorate [Ring, 2003].

I dati dello studio condotto su lapatinib più letrozolo (EGF30008) [sNDA 22-059/S007, 2009] e dello studio su trastuzumab e anastrozolo nel carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo (TaNDEM) [EMEA, 2007] hanno dimostrato che, per le pazienti affette da CMM, i cui tumori sono positivi per il recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) e per il recettore dell'ormone (HR+), la combinazione della terapia endocrina e di quella mirata per l'HER2 costituisce una strategia migliore della sola terapia endocrina. Al momento non è noto quale sia la terapia migliore per le pazienti il cui cancro mammario si ripresenta dopo la terapia adiuvante con farmaci che bloccano l'HER2.

L'attuale protocollo, EGF114299, è disegnato per dimostrare un beneficio a livello di sopravvivenza globale (OS) ottenuto con lapatinib nelle pazienti HR+/HER2-positive precedentemente esposte a trastuzumab in regime neoadiuvante e/o adiuvante. Fornirà inoltre ulteriori dati per comprendere il ruolo della duplice soppressione dell'HER2 in questa popolazione di pazienti. Questo studio arruolerà donne in post-menopausa con patologia ricorrente dopo terapia neoadiuvante e/o adiuvante, compresa terapia con trastuzumab ed endocrina, avviata come requisito successivo all'immissione in commercio con le autorità di regolamentazione.

Obiettivo/i

Obiettivo primario:

Dimostrare la superiorità della combinazione di lapatinib/trastuzumab/inibitore dell'aromatasi (IA) rispetto alla combinazione di trastuzumab/IA per la sopravvivenza globale (OS)

Obiettivi secondari:

- Confrontare la sopravvivenza globale con trastuzumab/IA rispetto a lapatinib/IA e trastuzumab/lapatinib/IA rispetto a lapatinib/IA.
- Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) con lapatinib/trastuzumab/IA rispetto a trastuzumab/IA e lapatinib/IA rispetto a trastuzumab/IA.
- Confrontare il tasso di risposta globale (risposta completa o parziale), il tempo alla risposta e la durata della risposta con lapatinib/trastuzumab/IA rispetto a trastuzumab/IA e lapatinib/IA rispetto a trastuzumab/IA.³
- Confrontare il beneficio clinico (risposta completa, risposta parziale o malattia stabile per almeno 6 mesi) con lapatinib/trastuzumab/IA rispetto a trastuzumab/IA e lapatinib/IA rispetto a trastuzumab/IA.
- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di tutti e tre i gruppi di trattamento (lapatinib/trastuzumab/IA, trastuzumab/IA o lapatinib/IA).
- Confrontare lapatinib/trastuzumab/IA rispetto a trastuzumab/IA e lapatinib/IA rispetto a trastuzumab/IA relativamente al cambiamento dello stato di qualità della vita (QoL) rispetto alla baseline.

Obiettivi esplorativi:

- Ricerca traslazionale.
- Identificare i biomarcatori derivati dal tumore (DNA, RNA e proteine) associati al risultato clinico.
- Valutare i biomarcatori noti per predire la sensibilità o la resistenza a lapatinib e trastuzumab (ad es. p95HER2, mutazioni PIK3CA, aberrazioni PTEN e altri marcatori associati con queste vie) e stabilire la relazione con il risultato clinico.
- Esaminare il DNA libero circolante (cfDNA) prima e dopo il trattamento per stabilire se esistano delle correlazioni tra le mutazioni (ad es. PI3KCA) nel cfDNA e quella nel tessuto tumorale da cui proviene.
- Ricerca farmacogenetica.
- Esaminare la relazione tra varianti genetiche nel DNA ospite e la sicurezza e tollerabilità di lapatinib e/o farmaci di confronto.
- Esaminare la relazione tra varianti genetiche nel DNA ospite e l'efficacia del trattamento con lapatinib e/o farmaci di confronto.

Endpoint di efficacia**Endpoint primario**

L'endpoint di efficacia primario di questo studio è la sopravvivenza globale valutata per la combinazione di lapatinib/trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento A) rispetto alla combinazione di trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento B). Per sopravvivenza globale si intende il periodo dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa.

Endpoint secondari

Gli endpoint di efficacia secondari di questo studio sono:

- Sopravvivenza globale (OS) nel Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) e nel Gruppo di trattamento A (trastuzumab/lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA), definita come il periodo dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa.
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA), definita come il periodo (in settimane) tra la data di

randomizzazione e la prima data di progressione della malattia o la data del decesso per qualsiasi causa, come stabilito dallo sperimentatore.

- Tasso di risposta globale (risposta completa o parziale), definito come la percentuale di soggetti che raggiungono una CR o una PR in base ai criteri RECIST 1.1 nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) come stabilito dallo sperimentatore.
- Tempo alla risposta, definito come il periodo dalla randomizzazione alla prima evidenza documentata di PR o CR (qualunque sia lo stato registrato per primo) in base ai criteri RECIST 1.1 nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) come stabilito dallo sperimentatore.
- Durata della risposta, definita, per i soggetti che ottengono una CR o una PR, come il periodo tra la prima evidenza documentata di PR o CR e il primo segno documentato di progressione della malattia o il decesso causato dal cancro mammario, se precedente, in base ai criteri RECIST 1.1 nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) come stabilito dallo sperimentatore.
- Beneficio clinico nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento C (lapatinib/IA) rispetto al Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA), definito come percentuale di soggetti con evidenza di CR, PR o SD per almeno 6 mesi in base ai criteri RECIST 1.1 come stabilito dallo sperimentatore.

Endpoint di sicurezza

L'endpoint di sicurezza di questo studio è la valutazione della sicurezza e tollerabilità di tutti i tre gruppi di trattamento (lapatinib più trastuzumab più un IA, trastuzumab più un IA o lapatinib più un IA).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio in aperto a tre bracci. 525 soggetti in totale affetti da cancro mammario metastatico positivi all'HER2 e al recettore dell'estrogeno (ER+) e/o positivi al recettore del progesterone (PgR+), già sottoposti a terapia con trastuzumab e terapia endocrina in un regime neoadiuvante e/o adiuvante e mai sottoposti a precedente trattamento per patologia metastatica, saranno sottoposti a screening per valutarne l'idoneità.

I soggetti saranno randomizzati in uno dei tre bracci di trattamento, come segue:

- 1. Gruppo di trattamento A:** lapatinib 1000 mg da assumere oralmente una volta al giorno più trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg) seguito da dose di mantenimento di 6mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane più un IA (letrozolo, anastrozolo o exemestane) a scelta dello sperimentatore da assumere oralmente una volta al giorno
- 2. Gruppo di trattamento B:** trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg) seguito da dose di mantenimento di 6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane più un IA (letrozolo, anastrozolo o exemestane) a scelta dello sperimentatore da assumere per via orale una volta al giorno.

3. Gruppo di trattamento C: lapatinib 1500 mg da assumere oralmente una volta al giorno più un IA (letrozolo, anastrozolo o exemestane) a scelta dello sperimentatore da assumere oralmente una volta al giorno.

I soggetti saranno stratificati sulla base della scelta dello sperimentatore per l'IA in studio (steroido/non steroideo), il tempo dalla somministrazione di trastuzumab neoadiuvante e/o adiuvante (< 6 mesi/≥ 6 mesi) e le sedi della malattia (malattia dei tessuti molli/delle viscere vs. malattia solo ossea).

L'endpoint di efficacia primario di questo studio è la sopravvivenza globale valutata per la combinazione lapatinib/trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento A) rispetto alla combinazione di trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento B).

I soggetti proseguiranno con il trattamento dello studio fino alla progressione della malattia, al decesso o al manifestarsi di tossicità intollerabili. Dopo l'interruzione del trattamento dello studio, tutti i soggetti saranno seguiti per attestarne la sopravvivenza e la terapia anti-tumorale dopo lo studio, comprese radioterapia e chirurgia, ogni 12 settimane fino al decesso.

Criteri di selezione dei soggetti

Numero di soggetti

Saranno randomizzati in totale 525 soggetti: 175 nel Gruppo di trattamento A, 175 nel Gruppo di trattamento B e 175 nel Gruppo di trattamento C. Fare riferimento alla Sezione 9.2.1 del Protocollo per le assunzioni sulle dimensioni del campione.

Criteri di inclusione

Fare riferimento alle informazioni di prescrizione autorizzate per lapatinib [foglietto informativo TYKERB, 2010], trastuzumab [foglietto informativo HERCEPTIN, 2009], letrozolo [foglietto informativo FEMARA, 2010], anastrozolo [foglietto informativo ARIMIDEX, 2009] ed exemestane [foglietto informativo AROMASIN, 2008] per informazioni specifiche su avvertenze, precauzioni, controindicazioni, eventi avversi e altre informazioni pertinenti sui trattamenti dello studio che potrebbero influire sull'idoneità del soggetto.

Non sono ammesse deviazioni dai criteri di inclusione, in quanto potenzialmente in grado di pregiudicare l'integrità scientifica dello studio, l'accettabilità a livello normativo o la sicurezza dei soggetti. Pertanto, è fondamentale l'aderenza ai criteri specificati nel protocollo.

I soggetti idonei per l'arruolamento nello studio devono soddisfare tutti i criteri seguenti:

1. Firma del consenso informato scritto.
2. Soggetti di sesso femminile in post-menopausa di età ≥ 18 anni. Post-menopausa definita da uno dei criteri seguenti:
 - Età > 60 anni
 - Età ≥ 45 anni con amenorrea > 12 mesi con utero intatto
 - Precedente ooforectomia bilaterale o sterilizzazione mediante radiazioni con amenorrea da almeno 6 mesi
 - Livelli di FSH e di estradiolo nel range previsto per la post-menopausa (in base ai range del laboratorio locale). Per i soggetti precedentemente trattati con un analogo del GnRH/LHRH, deve essere stata somministrata l'ultima iniezione >4 mesi prima della randomizzazione e il ciclo mestruale non deve più essere comparso

3. Cancro mammario invasivo di stadio IV confermato istologicamente.
- I soggetti possono presentare una malattia misurabile o non misurabile in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST 1.1) [Eisenhauer, 2009]
4. Tumori di tipo ER+ e/o PgR+ confermato dal laboratorio locale.
5. Documentazione di sovraespressione di HER2 o amplificazione genica, nel componente invasivo del tumore primario o della sede della patologia metastatica, definita come:
- 3+ tramite esame immunohistochimico (IHC)
- e/o
- Amplificazione genica HER2/neu tramite analisi di ibridazione in situ a fluorescenza, cromogenica o con argento [FISH, CISH o SISH; >6 copie di gene HER2/neu per nucleo o un rapporto di prova FISH, CISH o SISH (copie gene HER2 a segnali del cromosoma 17) $\geq 2,0$]
6. il soggetto deve aver precedentemente assunto trastuzumab neoadiuvante e/o adiuvante.
7. il soggetto deve aver precedentemente ricevuto terapia endocrina neoadiuvante e/o adiuvante.
8. i soggetti devono aver un'aspettativa di vita > 6 mesi secondo la valutazione dello sperimentatore responsabile del trattamento.
9. Presenza di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) alla baseline $\geq 50\%$ misurata tramite ecocardiografia (ECHO) o angioscintigrafia miocardica (MUGA).
10. Stato di performance ECOG pari a 0-1 (Sezione 12.2 del Protocollo, Appendice2).
11. Tutte le tossicità legate a trattamenti precedenti devono essere CTCAE (versione 4.0) \leq grado 1 [NCI, 2009] al momento della randomizzazione.
12. Completamento delle valutazioni di screening.
13. Funzionalità degli organi alla baseline adeguata, definita tramite (fare riferimento alla Tabella 1):

Tabella 1 Valori di laboratorio alla baseline¹

Sistema	Valori di laboratorio
Ematologico	
ANC	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Emoglobina	$\geq 9 \text{ g/dl}$ (dopo trasfusione, se necessario)
Piastrine	$\geq 100 \times 10^9/l$
Epatico	
Albumina	$\geq 2,5 \text{ g/dl}$
Bilirubina nel siero	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ o $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ con sindrome di Gilbert
AST e ALT	$\leq 3 \times \text{ULN}$
Renale	
Creatinina nel siero	$\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ o $132,6 \text{ mol/l}$
Clearance della creatinina calcolata ²	OPPURE $\geq 40 \text{ ml/min}$

1. Per attestare l'idoneità del soggetto occorre impiegare i valori di laboratorio allo screening. Se necessario i valori di laboratorio possono essere nuovamente verificati, per confermare l'idoneità
2. Calcolata tramite il metodo di Cockcroft-Gault (fare riferimento alla Sezione 12.3 per maggiori dettagli).

Abbreviazioni: ANC, conta assoluta di neutrofili; ULN, limite superiore della norma; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi.

Soggetti francesi: in Francia un soggetto sarà idoneo all'inclusione nello studio solo se affiliato a o beneficiario di una categoria di previdenza sociale.

Criteri di esclusione

Non sono ammesse deviazioni dai criteri di esclusione, in quanto potenzialmente in grado di pregiudicare l'integrità scientifica dello studio, l'accettabilità a livello normativo o la sicurezza dei soggetti.

Pertanto, è fondamentale l'aderenza ai criteri specificati nel protocollo.

Non devono essere arruolati nello studio i soggetti che soddisfano uno qualsiasi dei criteri seguenti:

1. Storia di un'altra neoplasia maligna.

Eccezione: i soggetti che sono liberi dalla malattia da 5 anni o i soggetti con una storia di tumore cutaneo non-melanomatoso completamente asportato o di carcinoma *in situ* trattato con successo sono idonei.

2. Malattia viscerale sintomatica estesa, con coinvolgimento epatico e diffusione linfangitica polmonare del tumore, o con malattia considerata dallo sperimentatore in rapida progressione o potenzialmente mortale (soggetti destinati alla chemioterapia).

3. Precedente trattamento con chemioterapia, terapia ormonale, immunoterapia, terapia biologica o terapia anti-HER2 per patologia avanzata o metastatica.

4. Patologia cardiaca o condizione medica grave, comprese, in via non limitativa:

- Aritmia incontrollata
- Angina incontrollata o sintomatica
- Storia di insufficienza cardiaca congestizia (CHF)
- Infarto miocardico documentato <6 mesi dall'ingresso nello studio

5. Storia nota o evidenza clinica di metastasi al sistema nervoso centrale (CNS) o carcinomatosi leptomeningea.

6. Patologia epatica o biliare attualmente attiva (fatta eccezione per soggetti con sindrome di Gilbert, colelitiasi asintomatica, metastasi al fegato o patologia epatica cronica stabile secondo la valutazione dello sperimentatore).

7. Patologia o condizione concomitante che potrebbe interferire con la partecipazione allo studio oppure qualsiasi disturbo medico grave in grado di interferire con la sicurezza del soggetto (ad esempio infezione attiva o incontrollata oppure qualsiasi condizione psichiatrica tale da impedire la comprensione o il rilascio del consenso informato).

8. Anomalia gastrointestinale clinicamente significativa, in grado di alterare l'assorbimento, come la sindrome da malassorbimento oppure resezione di ampia portata di stomaco o intestino.

9. Reazione nota di ipersensibilità immediata o ritardata o idiosincrasia a farmaci chimicamente correlati a un qualsiasi agente dello studio o ai relativi eccipienti e che, secondo lo sperimentatore o il responsabile medico di GSK, è controindicata per la partecipazione.

10. Assunzione di un qualsiasi farmaco vietato, come indicato nella Sezione 6.2 del Protocollo.

11. Assunzione di un farmaco sperimentale nei 30 giorni o nelle 5 emivite,

a seconda della condizione che si protrae più a lungo, precedenti la prima dose del trattamento dello studio.

Valutazioni dello studio

Le valutazioni delle lesioni definite tramite i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi 1.1(RECIST 1.1) saranno effettuate ogni 12 settimane e alla conclusione dello studio. Sicurezza e tollerabilità saranno valutate ogni 3 settimane per i primi 6 mesi (24 settimane), quindi ogni 6 settimane, tramite risultati di esami fisici di routine, segni vitali, analisi cliniche di laboratorio, monitoraggio e osservazioni di tipo clinico e report degli eventi avversi. Inoltre ogni 12 settimane sarà eseguito un monitoraggio cardiaco tramite ecocardiografia (ECHO) o scintigrafia miocardica (MUGA) ed elettrocardiogramma (ECG).

Analisi dei dati e considerazioni statistiche

Ipotesi

L'obiettivo primario di questo studio è valutare e confrontare la OS in soggetti trattati con lapatinib/trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento A) rispetto a quelli trattati con trastuzumab/IA (Gruppo di trattamento B).

Lo studio è disegnato per fornire prove a supporto dell'ipotesi nulla $H_0: \lambda \geq 1$ o per rifiutarla a favore dell'ipotesi alternativa $H_A: \lambda < 1$, dove λ è il rapporto di rischio tra il Gruppo di trattamento A e il Gruppo di trattamento B.

In particolare, lo studio avrà il potere di rilevare un miglioramento del 42% nel rischio di morte (tasso di rischio di 0,70) in tutti i soggetti che ricevono lapatinib/trastuzumab/IA (mediana di 28,5 mesi) rispetto ai soggetti che ricevono trastuzumab/IA (mediana di 20 mesi).

L'ipotesi sarà testata usando un test unilaterale per la superiorità con $\alpha=0,025$.

Assunzioni sulle dimensioni del campione

Il calcolo delle dimensioni del campione è stato effettuato usando il software East, versione 5.1. Affinché il test abbia una potenza dell'80%, l'analisi per la OS sarà effettuata quando si saranno verificati eventi a sufficienza nel Gruppo di trattamento A (lapatinib/trastuzumab/IA) e nel Gruppo di trattamento B (trastuzumab/IA).

Per mostrare un miglioramento del 42% (rapporto di rischio di 0,70) nella OS, il numero necessario di eventi totali per ottenere una potenza dell'80% di rifiuto dell'ipotesi nulla, se l'ipotesi alternativa è vera, è 249. Le assunzioni seguenti sono state fatte sulla stima delle dimensioni del campione necessarie:

- Distribuzioni della sopravvivenza esponenziali.
- Periodo di OS mediano di 20 e 28,5 mesi nei bracci trastuzumab/IA e lapatinib/trastuzumab/IA, rispettivamente, cioè un tasso di rischio pari a 0,701.
- Uno schema di randomizzazione 1:1
- Un rischio monolaterale complessivo del 2,5% di erronea dichiarazione di superiorità di lapatinib/trastuzumab/IA in assenza di effettiva differenza di base (errore generale di tipo I).
- Tasso di incremento medio di 7 soggetti al mese.
- Nei 2 bracci sarà necessario un massimo di 249 soggetti con un evento (decesso):

Gruppo di trattamento A e Gruppo di trattamento B. Per ottenere questo si prevede di dover arruolare un totale di 350 soggetti. Poiché questo studio comprende 3 bracci di trattamento, la durata massima prevista è di circa 6 anni.

L'endpoint primario è il confronto dei due bracci di trattamento

lapatinib/trastuzumab/IA rispetto a trastuzumab/IA. Un terzo braccio di trattamento, lapatinib/IA, sarà inoltre arruolato per i confronti relativi all'endpoint secondario. La dimensione totale del campione è di circa 525 soggetti randomizzati con un rapporto 1:1:1 per i 3 bracci (175 soggetti/braccio).

La randomizzazione sarà stratificata per:

1. IA scelto dallo sperimentatore: steroideo / non-steroido
2. Tempo trascorso dalla somministrazione di trastuzumab neoadiuvante e/o adiuvante: <6 mesi / ≥6 mesi
3. Sede/i della malattia alla baseline: tessuto molle o viscere / solo ossa

Tutti i soggetti randomizzati saranno inclusi nelle analisi per testare le ipotesi di interesse, indipendentemente dalla lunghezza del follow-up o dal fatto che il trattamento sperimentale sia stato somministrato o meno (ossia i soggetti non saranno sostituiti). Fare riferimento alla Sezione 9.3.5 del Protocollo per dettagli sulla gestione dei dati mancanti. Molti esponenti degli organi normativi esprimono dei dubbi sull'uso di un'analisi ad interim degli endpoint di efficacia, soprattutto nel caso in cui i dati sulla OS siano necessari per l'approvazione da parte delle autorità normative o per eventuali rimborsi. Pertanto, per studi nei quali i dati sulla OS sono essenziali, non è consigliata un'analisi ad interim (soprattutto per un endpoint alternativo, come la PFS) a causa delle implicazioni per la validità dei dati sulla OS dopo la divulgazione dei risultati di un'analisi ad interim positiva.

Considerazioni sull'analisi dei dati

Popolazioni dell'analisi

La popolazione Intent-to-Treat (ITT) comprenderà tutti i soggetti randomizzati, indipendentemente dal fatto che il trattamento sia stato somministrato o meno. Questa popolazione sarà basata sul trattamento per il quale il soggetto è stato randomizzato e rappresenterà la popolazione primaria per l'analisi dei dati sull'efficacia. Qualsiasi soggetto che riceverà un numero di randomizzazione per il trattamento sarà considerato randomizzato.

La popolazione Per-Protocol (PP) comprenderà tutti i soggetti randomizzati che riceveranno almeno una dose del trattamento dello studio e che rispetteranno rigorosamente il protocollo. Deviazioni di notevole entità dal protocollo, che escluderebbero i soggetti dalla popolazione PP, saranno definite e documentate nel Piano di reporting e analisi (RAP) prima del rilascio del database. La popolazione PP sarà usata per fornire un'analisi supportiva dei soli endpoint sulla OS.

La popolazione PP non sarà analizzata se comprenderà oltre il 95% della popolazione ITT.

La popolazione di sicurezza (SAFETY) comprenderà tutti i soggetti randomizzati che riceveranno almeno una dose del trattamento dello studio e sarà basata sul trattamento effettivo ricevuto, qualora differisca da quello per il quale il soggetto era stato randomizzato. Questa popolazione sarà impiegata per l'analisi dei dati sulla sicurezza clinica.

Gli HER2+ (HER2+ ER+/PgR+) e ER+ e/o PgR+ confermati centralmente comprenderanno tutti i soggetti randomizzati con conferma centrale di HER2+ e ER+/PgR+. Questa popolazione sarà basata sul trattamento per il quale il soggetto era stato randomizzato, indipendentemente dal fatto che il trattamento sia stato somministrato o meno. Questa popolazione sarà impiegata per fornire analisi supportive agli endpoint di efficacia. Gli HER2+ ER+/PgR+ non saranno analizzati se questa popolazione comprenderà oltre il 95% della popolazione ITT.

Set di dati di analisi

Sinossi del protocollo, versione 1.1 15 Settembre 2011

Il set di dati primari per la valutazione dell'efficacia sarà la popolazione ITT, nell'accezione di cui alla sezione 9.3.1. del Protocollo. Gli endpoint basati sulle lesioni saranno a sola discrezione dello sperimentatore.

Per questo studio non saranno effettuate valutazioni indipendenti dei dati sulle lesioni.

Il set di dati primari per la valutazione della sicurezza sarà la popolazione SAFETY, nell'accezione di cui alla sezione 9.3.1. del Protocollo.

I dettagli completi sulle analisi di sensibilità saranno riportati nel RAP.