

SINOSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO:	STUDIO DI FASE III PROSPETTICO, A DUE COORTI, NON RANDOMIZZATO, MULTICENTRICO, INTERNAZIONALE, IN APERTO, VOLTO A VALUTARE LA SICUREZZA DI TRASTUZUMAB PER VIA SOTTOCUTANEA, IN SOMMINISTRAZIONE ASSISTITA E AUTO-SOMMINISTRAZIONE, COME TERAPIA ADIUVANTE, IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE MAMMARIO IN FASE INIZIALE, HER-2-POSITIVO, OPERABILE [Studio SafeHer]
NUMERO DI PROTOCOLLO:	MO28048
NUMERO EUDRACT:	2011-005328-17
PRODOTTO OGGETTO DI STUDIO:	Trastuzumab SC (RO 45-2317)
FASE:	III
INDICAZIONI:	Tumore mammario HER-2-positivo in fase iniziale
SPONSOR:	F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Obiettivi

Obiettivo primario

Obiettivo primario dello studio è valutare la sicurezza complessiva e la tollerabilità di trastuzumab per via sottocutanea (SC) nel tumore mammario in fase iniziale (EBC, *Early Breast Cancer*) HER-2-positivo, in somministrazione assistita mediante siringa e ago convenzionali (formulazione in flaconcino) e in somministrazione assistita con o senza auto-somministrazione mediante un dispositivo di iniezione monouso (SID, *Single-Use Device*).

Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari dello studio consistono nella valutazione dei seguenti parametri:

- Efficacia (entrambe le coorti)
 - Sopravvivenza libera da malattia (DFS, *Disease-Free Survival*)
 - Sopravvivenza globale (OS, *Overall Survival*)
- Soddisfazione dei pazienti relativa alla somministrazione SC di trastuzumab mediante SID (pazienti della **Coorte B** passati all'auto-somministrazione del farmaco in studio).

Obiettivi esplorativi

L'obiettivo esplorativo di questo studio è valutare l'immunogenicità di trastuzumab e della ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) in un sottogruppo di pazienti trattati con trastuzumab per via SC mediante il dispositivo SID (**Coorte B**) presso i centri selezionati.

In alcuni paesi e presso alcuni centri saranno inoltre condotti sottostudi di utilizzo delle risorse mediche (MCU, *Medical Care Utilization*; per es. tempi e metodi) e/o di farmacoeconomia. Informazioni dettagliate sui sottostudi saranno illustrate in protocolli separati.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio di fase III prospettico, a due coorti, non randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, condotto su circa 2.500 pazienti affetti da EBC HER-2-positivo, già sottoposti a escissione del tumore.

I pazienti eleggibili saranno assegnati alla **Coorte A** o **B** a discrezione dello sperimentatore:

- **Coorte A** (circa 1.800 pazienti): trastuzumab SC a una dose fissa di 600 mg, in somministrazione assistita nella coscia in un arco temporale massimo di 5 minuti, utilizzando siringhe manuali convenzionali con aghi ipodermici, per un totale di 18 cicli (ogni 3 settimane);
- **Coorte B** (circa 700 pazienti): trastuzumab SC a una dose fissa di 600 mg, dapprima in somministrazione assistita, poi in auto-somministrazione (in un gruppo di pazienti selezionati) nella coscia in un arco temporale massimo di 5 minuti, utilizzando un SID, per un totale di 18 cicli (ogni 3 settimane). Per essere arruolati nella **Coorte B** i pazienti devono essere disposti ad auto-somministrarsi il farmaco in studio seguendo le istruzioni fornite con il SID e le istruzioni personalizzate fornite da un professionista sanitario durante la prima somministrazione assistita. Dopo almeno una somministrazione assistita i pazienti ritenuti dallo sperimentatore in grado di auto-somministrarsi il farmaco in studio utilizzando il SID potranno somministrarsi da soli le restanti dosi SC di trastuzumab sotto diretta supervisione di un professionista sanitario. Un sottogruppo di pazienti della **Coorte B** che avranno effettuato con successo almeno 2 auto-somministrazioni del farmaco in studio dovranno compilare un questionario sul grado di soddisfazione relativo al SID. Ai pazienti non ritenuti in grado di auto-somministrarsi il farmaco in studio tutte le dosi di trastuzumab SC saranno somministrate da un professionista sanitario qualificato (medico o infermiere).

Il disegno dello studio è illustrato nella **figura 4**, nel protocollo di studio.

Descrizione dello studio

Tutti i potenziali partecipanti allo studio dovranno firmare un consenso informato scritto (approvato dal Comitato etico [CE] indipendente competente) prima di essere sottoposti a una qualsiasi procedura specificamente richiesta dallo studio. Prima dell'arruolamento nello studio dovranno essere disponibili i risultati delle valutazioni di screening e i pazienti dovranno aver dimostrato di soddisfare tutti i criteri di eleggibilità.

L'arruolamento e l'inizio della terapia con il farmaco in studio (il cosiddetto "Giorno 1") avverranno nello stesso giorno.

Nel corso della terapia adiuvante con trastuzumab per via SC i pazienti saranno sottoposti a valutazioni di sicurezza ed efficacia, come specificato nell'**Appendice 1**: "Calendario delle valutazioni".

Oltre alle valutazioni di efficacia e sicurezza, presso alcuni centri saranno svolti anche test di farmacocinetica (PK) e immunogenicità per rilevare l'eventuale sviluppo di autoanticorpi (HAHA) contro trastuzumab o rHuPH20 nei pazienti trattati con trastuzumab per via SC mediante SID. Poiché la valutazione dei saggi anti-trastuzumab richiede concentrazioni sieriche di trastuzumab corrispondenti, le analisi anti-trastuzumab saranno abbinate alle valutazioni della PK.

I pazienti saranno sottoposti a una visita di follow-up della sicurezza 4 settimane dopo aver ricevuto l'ultima dose del trattamento in studio, e a un ulteriore follow-up secondo la Linea guida del 2006 per il follow-up nel tumore mammario nel contesto adiuvante, emanata dall'*American Society of Clinical Oncology* (Khatcheressian et al. 2006). Tutti i pazienti saranno sottoposti a un follow-up per rilevare un'eventuale recidiva tumorale e la sopravvivenza fino al termine dello studio (ossia fino a quando tutti i pazienti saranno stati sottoposti a un follow-up minimo di 24 mesi). Il follow-up avrà una durata di almeno 24 mesi dopo l'ultima dose del trattamento in studio, eccetto in presenza di una delle seguenti circostanze: revoca del consenso, perdita al follow-up o decesso. Dopo progressione della malattia i pazienti saranno seguiti secondo la prassi locale e sottoposti al solo follow-up della sopravvivenza.

Nell'**Appendice 1** è riportato il calendario completo delle valutazioni.

In alcuni paesi e presso alcuni centri saranno inoltre condotti sottostudi di MCU (per es. tempi e metodi) e/o di farmacoeconomia. Informazioni dettagliate sui sottostudi saranno illustrate in protocolli separati.

Numero di pazienti

Nello studio saranno arruolati circa 2.500 pazienti. Lo studio sarà condotto presso circa 300 centri in circa 40 paesi.

Popolazione di studio

Pazienti affetti da EBC di nuova diagnosi HER-2-positivo (con punteggio IHC [immunoistochimica] 3+ oppure positività FISH [ibridazione *in situ* in fluorescenza] o CISH [ibridazione *in situ* cromogenica]) e uno stadio clinico compreso tra I (T1, N0, M0) e IIIC (qualsiasi T, N3, M0) che siano eleggibili per il trattamento adiuvante con trastuzumab per via SC. Anche i pazienti non candidati al trattamento con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, ad esempio i pazienti con tumori a basso rischio con linfonodi negativi di dimensione $\leq 1,0$ cm, i pazienti anziani (> 65 anni) o i pazienti che rifiutano la chemioterapia, potranno partecipare allo studio, ma il loro arruolamento dovrà essere limitato al 10% circa della popolazione in studio totale.

Criteri di inclusione

Per risultare idonei a prendere parte a questo studio, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

1. Consenso informato scritto, approvato dal Comitato etico indipendente competente
2. Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 18 anni
3. Punteggio del performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) di 0 o 1.

4. Carcinoma mammario invasivo in fase iniziale HER-2-positivo confermato istologicamente senza evidenza di malattia residua, recidivata localmente o metastatica, e classificato come stadio clinico da I (T1, N0, M0) a IIIC (qualsiasi T, N3, M0), candidabile al trattamento adiuvante con trastuzumab.

NB: anche i pazienti non candidati a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, ad esempio i pazienti con tumori a basso rischio con linfonodi negativi di dimensione $\leq 1,0$ cm, i pazienti anziani (> 65 anni) o i pazienti con EBC HER-2-positivo che rifiutano la chemioterapia, potranno partecipare allo studio, ma il loro arruolamento dovrà essere limitato al 10% circa della popolazione in studio totale.

5. EBC HER-2-positivo, definito da un punteggio IHC di 3+ o dalla positività alla FISH/CISH, secondo quanto stabilito da un laboratorio locale con comprovata esperienza/certificazione nel test di espressione di HER-2, utilizzando metodiche accurate e validate.
6. Valore di screening della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 55\%$ secondo le misurazioni effettuate mediante ecocardiogramma, scansione MUGA o risonanza magnetica (RM), secondo la prassi locale.
7. Consenso a utilizzare adeguati metodi non ormonali di contraccezione da parte dei partecipanti di sesso femminile potenzialmente fertili (in pre-menopausa e non sottoposte a sterilizzazione chirurgica oppure con < 1 anno dall'insorgenza della menopausa) e dei partecipanti di sesso maschile con partner potenzialmente fertili. Esempi di metodi contraccettivi adeguati sono dispositivo intrauterino, metodo di barriera (preservativo, diaframma), in associazione a gel spermicida, o astinenza totale. I contraccettivi ormonali orali, iniettabili o impiantabili non sono ritenuti metodi contraccettivi accettabili per le pazienti partecipanti allo studio.
8. Cute integra al punto dell'iniezione SC sulla coscia.

Criteri di esclusione

Saranno esclusi dallo studio i pazienti che dimostreranno di soddisfare uno qualsiasi dei seguenti criteri:

Criteri correlati al tumore

1. Precedente trattamento neoadiuvante o adiuvante per il tumore mammario con un agente anti-HER-2 approvato o sperimentale.
2. Anamnesi di altra neoplasia che potrebbe compromettere la compliance al protocollo o l'interpretazione dei risultati. Sono eleggibili pazienti con carcinoma cervicale *in situ* o carcinoma a cellule basali trattati con intento curativo e pazienti con altre neoplasie trattate con intento curativo che siano liberi da malattia da almeno 5 anni.
3. Anamnesi di carcinoma duttale *in situ* (DCIS) e/o carcinoma lobulare *in situ* (LCIS) trattato con qualsiasi terapia sistemica OPPURE con radioterapia alla mammella ipsilaterale dove si è successivamente sviluppato il cancro invasivo. L'ingresso nello studio è consentito unicamente ai pazienti con pregresso DCIS/LCIS trattato mediante sola chirurgia.
4. Malattia metastatica

Criteria ematologici, biochimici e correlati alla funzione d'organo

5. Funzione midollare inadeguata (indicata da uno dei seguenti valori):
 - Conta totale dei leucociti $< 2.500/\text{mm}^3$ ($< 2,5 \times 10^9/\text{l}$)
 - Conta assoluta dei neutrofili $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1,5 \times 10^9/\text{l}$)
 - Piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ ($< 100 \times 10^9/\text{l}$).
 - Emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$
6. Compromissione della funzione epatica (indicata da uno dei seguenti valori):
 - Bilirubina sierica totale $> 1,5 \times$ limite superiore della norma (ULN)
 - Alanina aminotransferasi e/o aspartato aminotransferasi $> 1,25 \times$ ULN
 - Fosfatasi alcalina $> 2,5 \times$ ULN
7. Compromissione della funzione renale: creatinina sierica $> 1,5 \times$ ULN

Altri criteri di esclusione correlati al farmaco in studio

8. Gravi patologie cardiache o mediche, incluse a titolo esemplificativo ma non esaustivo le seguenti:
 - Anamnesi di insufficienza cardiaca o disfunzione sistolica (LVEF $< 50\%$) documentate
 - Aritmie incontrollate ad alto rischio, quali tachicardia atriale con frequenza cardiaca $> 100/\text{min}$ a riposo, significativa aritmia ventricolare (tachicardia ventricolare) o blocco atrioventricolare (AV) di grado elevato (blocco AV di secondo grado di tipo 2 [Mobitz 2] o blocco AV di terzo grado)
 - Angina pectoris con necessità di terapia farmacologica antiangina
 - Valvulopatia cardiaca clinicamente significativa
 - Evidenza di infarto transmurale all'elettrocardiogramma (ECG)
 - Ipertensione non adeguatamente controllata, o anamnesi di crisi ipertensive o encefalopatia ipertensiva
9. Altre gravi patologie concomitanti che potrebbero interferire con il trattamento pianificato, incluse gravi pneumopatie
10. Precedente dose cumulativa massima di doxorubicina $> 360 \text{ mg/m}^2$ o massima dose cumulativa di epirubicina $> 720 \text{ mg/m}^2$ o equivalente
11. Nota ipersensibilità a trastuzumab, alle proteine murine o agli eccipienti, oppure all'adesivo del dispositivo SC
12. Anamnesi di gravi reazioni allergiche o immunologiche, ad esempio asma difficile da controllare

Criteria generali di esclusione

13. Gravidanza o allattamento
14. Incapacità o riluttanza ad attenersi ai requisiti del protocollo, secondo il parere dello sperimentatore
15. Arruolamento contestuale in un altro studio clinico sull'uso di un trattamento antitumorale sperimentale, incluse terapia ormonale, terapia con bifosfonati e immunoterapia, nei 28 giorni precedenti la prima dose del trattamento in studio.
16. Procedura di chirurgia maggiore o lesione traumatica significativa nei 28 giorni precedenti la prima dose di trattamento in studio, oppure necessità prevedibile di ricorrere a un intervento di chirurgia maggiore durante il trattamento in studio. I pazienti non devono presentare sequele clinicamente significative di precedenti interventi chirurgici prima di poter ricevere la prima dose del trattamento in studio.
17. Più di 12 settimane tra la conclusione dell'ultimo ciclo chemioterapico e la prima dose del trattamento in studio, qualora tali trattamenti fossero avviati sequenzialmente. Tale criterio non si applica ai pazienti che iniziano la terapia con trastuzumab per via SC senza precedente o concomitante chemioterapia o contestualmente alla chemioterapia.
18. Trattamento giornaliero cronico in atto con corticosteroidi (dose equivalente a/maggiore di 10 mg/die di metilprednisolone), con l'esclusione degli steroidi inalatori.
19. Concomitante neuropatia periferica in atto di grado 3 o maggiore secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (NCI-CTCAE) del *National Cancer Institute*, versione 4.0.

Durata dello studio

Si stima che lo studio avrà una durata approssimativa di 5 anni, in base a un periodo di reclutamento atteso di 18 mesi per coorte, 12 mesi di trattamento in studio e 24 mesi di follow-up dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Per consentire l'arruolamento di 1.800 pazienti nella **Coorte A** (rispetto a 700 nella **Coorte B**), il reclutamento nella **Coorte A** potrebbe essere iniziato prima rispetto al reclutamento nella **Coorte B**.

Fine dello studio

La conclusione dello studio coinciderà con l'ultima visita dell'ultimo paziente nel periodo di follow-up. Lo studio terminerà quando tutti i pazienti saranno stati sottoposti a un follow-up di almeno 24 mesi dopo aver ricevuto l'ultima dose del trattamento in studio, o prima in caso si documentassero per tutti i pazienti i seguenti eventi: ritiro dallo studio, perdita al follow-up o decesso. A questo punto sarà condotta l'analisi finale di OS e DFS e saranno riassunti i parametri di sicurezza aggiornati.

Misure di valutazione della sicurezza

Tutti gli eventi avversi (AE), gli eventi avversi gravi (SAE) e le anomalie nei parametri di laboratorio saranno registrati e classificati in base ai criteri NCI-CTCAE versione 4.0.

La funzione cardiaca sarà valutata misurando il valore di LVEF mediante ecocardiogramma, scansione MUGA o RM ed ECG. La disfunzione ventricolare sinistra sintomatica (insufficienza

cardiaca congestizia [ICC]) sarà classificata in base ai criteri NCI-CTCAE versione 4.0 e alla classificazione funzionale della *New York Heart Association*.

I pazienti saranno sottoposti a una visita di follow-up della sicurezza 4 settimane dopo aver ricevuto l'ultima dose del trattamento in studio. Saranno registrati tutti i farmaci concomitanti assunti tra lo screening e le visite di follow-up della sicurezza. Successivamente si dovranno riferire soltanto i farmaci che necessitano di una segnalazione a lungo termine, inclusi i seguenti: trattamenti per il tumore mammario (per es. terapia endocrina), trattamenti antitumorali somministrati per trattare una recidiva, farmaci correlati al trattamento di SAE che necessitano di segnalazione a lungo termine (per es. trattamento dell'insufficienza cardiaca).

Misure di valutazione dell'efficacia

Si definisce "sopravvivenza libera da malattia" (DFS) il tempo intercorso tra la data del primo trattamento in studio e la data di recidiva locale, regionale o a distanza, tumore mammario controlaterale o decesso per qualsiasi causa.

La sopravvivenza globale (OS) è definita come tempo intercorso tra la data del primo trattamento in studio e la data del decesso, a prescindere dalla causa del decesso.

Ai pazienti della **Coorte B**, passati all'auto-somministrazione del farmaco in studio, sarà chiesto di valutare la propria soddisfazione relativamente alle somministrazioni di trastuzumab SC mediante SID completando il questionario sulla soddisfazione per il SID a 5 voci. Il questionario sarà completato dopo il 4° ciclo e alla visita di follow-up della sicurezza (o almeno 1 giorno dopo l'ultima iniezione SC di trastuzumab), dopo almeno 2 auto-somministrazioni con successo del farmaco in studio.

Misure di valutazione esplorative

L'immunogenicità di trastuzumab e rHuPH20 sarà testata in un sottogruppo di pazienti arruolati nella **Coorte B** presso alcuni centri. Campioni di siero (per l'analisi degli anticorpi anti-trastuzumab) e campioni di plasma (per l'analisi degli anticorpi anti-rHuPH20) saranno prelevati al basale (dopo la conferma dell'eleggibilità, ossia appena prima di ricevere il primo trattamento in studio), in corso di trattamento (prima della dose del ciclo 9, settimana 25) e almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento, per essere analizzati presso un laboratorio centrale.

I parametri MCU e/o farmacoeconomici esplorativi saranno illustrati in protocolli di sottostudi separati.

Medicinali sperimentali: trastuzumab SC

Il medicinale sperimentale per questo studio è trastuzumab SC 600 mg, fornito in flaconcini e SID.

I pazienti di entrambe le coorti dello studio riceveranno una dose fissa di 600 mg di trastuzumab SC per tutta la durata dello studio, somministrato ogni tre settimane per un totale di 18 cicli (da 3 settimane), fatto salvo il verificarsi di recidiva di malattia, tossicità inaccettabile o ritiro dallo studio prima del termine del trattamento. Il trattamento con trastuzumab SC può essere iniziato dopo il completamento della chemioterapia neoadiuvante o adiuvante (sequenzialmente), in associazione alla chemioterapia adiuvante con paclitaxel o docetaxel (in concomitanza) o senza chemioterapia adiuvante. Per i pazienti trattati con trastuzumab SC e chemioterapia adiuvante, trastuzumab SC deve essere somministrato per primo, seguito dalla chemioterapia. Terapia

ormonale e radioterapia (se applicabili) possono essere somministrate in concomitanza a trastuzumab SC in base alle linee guida locali.

Tutte le somministrazioni del trattamento in studio avverranno in un contesto ospedaliero, come descritto di seguito:

- **Coorte A:** trastuzumab SC 600 mg sarà iniettato per via sottocutanea da un operatore sanitario in una coscia in un arco temporale massimo di 5 minuti, utilizzando una siringa manuale convenzionale con un ago ipodermico di calibro 27;
- **Coorte B:** trastuzumab SC 600 mg sarà somministrato mediante iniezione sottocutanea in una coscia in un arco temporale massimo di 5 minuti, utilizzando un SID. La prima iniezione sarà somministrata da un operatore sanitario qualificato (medico o infermiere). Durante la prima somministrazione assistita, i pazienti riceveranno una copia delle Istruzioni per l'uso fornite con il SID e istruzioni personalizzate da parte di un operatore sanitario su come auto-somministrarsi il farmaco in studio. Dopo almeno una somministrazione assistita i pazienti ritenuti dallo sperimentatore in grado di auto-somministrarsi il farmaco in studio utilizzando il SID potranno somministrarsi da soli le restanti dosi SC di trastuzumab sotto diretta supervisione di un professionista sanitario. Ai pazienti non ritenuti in grado di auto-somministrarsi il farmaco in studio tutte le dosi di trastuzumab SC saranno somministrate da un professionista sanitario qualificato (medico o infermiere).

Medicinali non sperimentali

Non applicabile.

Metodi statistici

Analisi primaria

Gli endpoint di sicurezza rappresentano gli obiettivi primari di questo studio e includono: tutti gli AE, AE di grado ≥ 3 , SAE, AE che determinano la sospensione prematura del trattamento in studio, AE che causano l'interruzione di trastuzumab SC, AE cardiaci, AE correlati a ICC, ritiri prematuri dallo studio e dalla terapia con i farmaci in studio, esposizione al trattamento, parametri di laboratorio, LVEF, parametri vitali, ECG, peso e performance status ECOG.

Le analisi primarie degli endpoint di sicurezza consisteranno in risultati riepilogativi con relativi intervalli di confidenza al 95% e descrizioni. Tali analisi saranno eseguite per la popolazione valutabile ai fini della sicurezza (SP, *Safety Population*) definita come tutti i pazienti arruolati che avranno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Ci saranno due popolazioni valutabili ai fini della sicurezza, una per ciascuna coorte (SP1 per la **Coorte A** e SP2 per la **Coorte B**). Gli endpoint di sicurezza saranno riepilogati per ciascuna coorte e complessivamente.

Le analisi primarie degli endpoint di sicurezza saranno condotte quando tutti i pazienti avranno ricevuto 18 cicli di trastuzumab SC e avranno completato le valutazioni di follow-up della sicurezza (4 settimane dopo aver ricevuto l'ultima dose del trattamento in studio). Sintesi aggiornate dei parametri di sicurezza saranno predisposte al momento dell'analisi finale della OS, ossia quando l'ultimo paziente sarà stato sottoposto a follow-up di almeno 24 mesi dopo l'ultima dose del trattamento in studio, oppure prima se sarà documentata una delle seguenti evenienze per tutti i pazienti trattati: revoca del consenso, perdita al follow-up o decesso. Tutte le sintesi e le analisi dei dati sulla sicurezza saranno eseguite per la **Coorte A** e per la **Coorte B**. Non si

prevede di testare formalmente ipotesi statistiche per il confronto tra la **Coorte A** e la **Coorte B** e non sono previsti aggiustamenti per molteplicità dei confronti di endpoint.

Analisi secondarie ed esplorative

Gli endpoint di efficacia secondari includono DFS, OS (entrambe le coorti) e soddisfazione dei pazienti relativamente alla somministrazione di trastuzumab SC mediante SID (solo pazienti della **Coorte B** passati all'auto-somministrazione). Gli endpoint di efficacia secondari saranno analizzati per la popolazione *Intent-To-Treat* (ITT) (composta da tutti i pazienti arruolati nello studio) e per la popolazione *Per Protocol* (costituita da tutti i pazienti della popolazione ITT che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e non sono incorsi in violazioni maggiori del protocollo). Le violazioni del protocollo che determinano l'esclusione dalla popolazione *Per Protocol* saranno illustrate nel piano di analisi statistica (SAP, *Statistical Analysis Plan*).

Un'analisi preliminare degli endpoint di DFS e OS sarà condotta al momento delle analisi di sicurezza primarie, ossia quando tutti i pazienti avranno ricevuto 18 cicli di trastuzumab SC e avranno completato le valutazioni di follow-up della sicurezza (4 settimane dopo l'ultima dose del trattamento oggetto di studio). L'analisi finale di OS e DFS sarà condotta quando l'ultimo paziente sarà stato seguito per almeno 24 mesi dopo il suo ultimo trattamento in studio, oppure prima se sarà documentata una delle seguenti evenienze per tutti i pazienti trattati: revoca del consenso, perdita al follow-up o decesso. Si stima che ciò accadrà circa 5 anni dopo l'arruolamento del primo paziente, in base a un periodo di reclutamento atteso di 18 mesi per coorte, 12 mesi di trattamento in studio e 24 mesi di follow-up dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Il grado di soddisfazione dei pazienti relativo alla somministrazione di trastuzumab SC mediante SID (solo pazienti della **Coorte B** passati all'auto-somministrazione) sarà riepilogato in tabelle di frequenza e illustrato graficamente.

Analisi esplorative dello studio sull'immunogenicità di trastuzumab e rHuPH20 saranno eseguite in un sottogruppo di pazienti arruolati nella **Coorte B** presso alcuni centri, in base a campioni prelevati al basale (appena prima del primo trattamento dello studio), in corso di trattamento (prima della dose del ciclo 9, settimana 25) e almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento. Sarà riportata la percentuale di pazienti che svilupperanno autoanticorpi (HAHA) a trastuzumab SC o a rHuPH20 o a entrambi. I dati relativi alla concentrazione sierica di trastuzumab saranno utilizzati per la valutazione delle analisi anti-trastuzumab.

Determinazione della numerosità campionaria

Per lo studio è pianificata una dimensione campionaria di circa 2.500 pazienti: circa 1.800 nella **Coorte A** e circa 700 nella **Coorte B**. Non essendo previsto di testare formalmente ipotesi statistiche, tutti i risultati relativi agli endpoint di sicurezza (primari) saranno presentati mediante intervalli di confidenza al 95% e spiegati in modo descrittivo.

Ai fini della stima della dimensione campionaria, è stata scelta l'incidenza proporzionale della ICC tra i SAE come endpoint di sicurezza di interesse primario. Sulla base di un tasso di incidenza osservato dei SAE correlati alla ICC del 4% e di una dimensione campionaria di 1.800 pazienti nella **Coorte A**, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il tasso di incidenza sarà del 5,0%. Per la **Coorte B** lo stesso tasso di incidenza dei SAE correlati alla ICC e una dimensione campionaria di 700 pazienti fornirà un limite superiore dell'IC 95% di 5,7%. La stima della dimensione campionaria è stata effettuata con il software SAS e nQuery (versione 6).

Per maggiori informazioni consultare il paragrafo 6.1 del protocollo e del SAP.

Analisi di sicurezza *ad interim*

Tre sono le analisi di sicurezza *ad interim* pianificate per lo studio, da effettuarsi quando circa 500, 1.000 e 1.500 pazienti avranno ricevuto almeno un'iniezione di trastuzumab SC.