

***ShortHER*: TRATTAMENTO ADIUVANTE CON HERCEPTIN
PER 3 MESI VERSO 12 MESI, IN ASSOCIAZIONE CON 2
DIFFERENTI REGIMI DI CHEMIOTERAPIA, NELLE
PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO HER2 POSITIVE**

Eudract 2007-004326-25

Ricercatore Responsabile dello studio:
Prof. PierFranco Conte
Dip di Oncologia ed Ematologia- Università di Modena

Sponsor: Agenzia Italiana del Farmaco
Versione 8, 23 febbraio 2011

SINOSSI DELLO STUDIO

TITOLO	<i>ShortHER</i>: TRATTAMENTO ADIUVANTE CON HERCEPTIN PER 3 MESI VERSO 12 MESI, IN ASSOCIAZIONE CON CHEMIOTERAPIA, NELLA PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO HER2 POSITIVE
COORDINAMENTO E RESPONSABILE DELLO STUDIO	Centro Coordinatore: Dip. Oncologia, Università di Modena Responsabile scientifico: Prof Pierfranco Conte
SPONSOR	AIFA
TIPOLOGIA DELLO STUDIO	FASE III, RANDOMIZZATO
POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO	Donne con carcinoma mammario HER2 positivo (IHC 3+, o FISH+) operato, con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio, candidate a chemioterapia adiuvante
OBIETTIVO DELLO STUDIO	Valutare se un trattamento di breve durata (3 mesi) con Trastuzumab (Herceptin, = H), associato a chemioterapia, a minore probabilità di tossicità cardiaca, risulti non inferiore, in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale, rispetto ad un trattamento prolungato (12 mesi),
RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>Circa il 20% dei tumori mammari presentano una iperespressione dei geni di HER2, rilevabile mediante ricerca immunistochemica della proteina sintetizzata da HER2 (recettore di membrana HER2), oppure mediante determinazione FISH o CISH della amplificazione genica.</p> <p>La iperespressione di HER2 conferisce al tumore una maggiore aggressività (proliferazione più elevata, maggiore potenzialità metastatica, maggiore induzione di neoangiogenesi) ed una prognosi peggiore (sopravvivenza media di 3 anni, verso i 6-7 anni delle pazienti HER2 negative).</p> <p>Il trastuzumab (Herceptin® = H) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi al recettore HER2 e di bloccarne l'attivazione, e quindi la cascata di eventi intracellulari che conferiscono aggressività alla cellula neoplastica.</p> <p>In vitro, H ha dimostrato sinergia con numerosi chemioterapici, in particolare antracicline, taxani, sali del platino e vinorelbina. La associazione con la chemioterapia in particolare ha dimostrato in vitro un sinergismo citotossico, con marcata induzione dei fenomeni di apoptosi e riduzione dell'indice proliferativo.</p> <p>L'effetto citotossico della combinazione di H e chemioterapia è deducibile anche da osservazioni in vivo nella malattia metastatica ed in terapia neoadiuvante. Nella malattia avanzata, la combinazione con chemioterapia ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza nella malattia metastatica del 25% (da 20 a 25 mesi di mediana). Nei due principali studi in cui questo risultato è stato ottenuto (con paclitaxel e con docetaxel), una elevata percentuale di pazienti che non hanno ricevuto dall'inizio H insieme a chemioterapia, hanno poi ricevuto il farmaco alla progressione. In questo gruppo la sopravvivenza, pur migliore delle donne che non hanno mai ricevuto H, è risultata inferiore a</p>

quella delle donne che sono state trattate dall'inizio con la combinazione, a supporto di un possibile effetto sinergico di una combinazione precoce. Un fenomeno simile è stato osservato anche nello studio dell'MDACC, in pazienti con carcinoma mammario operabile sottoposte a terapia primaria con la combinazione di chemioterapia (Taxolo-FEC) ed H. In queste pazienti, nelle quali la chemioterapia induce nel migliore dei casi circa il 30% di remissioni patologiche complete, con l'associazione di CT+H si è ottenuto il 68% di remissioni patologiche. In questo gruppo di donne inoltre, ad un follow-up medio di oltre 2 anni, non è stata osservata alcuna recidiva. Infine, il vantaggio in termini di miglioramento della sopravvivenza (globale e libera da ricaduta) è stato riportato in ampi studi di adiuvante, in cui sono state trattate oltre 10mila pazienti. Questi studi hanno dimostrato che H, somministrato per 1 anno, è in grado di ridurre di circa il 50% il rischio di ricaduta (HR 0,48 nella analisi combinata degli studi americani NSABP-B31 e NCCTG N9831, 0,54 nello studio HERA, e 0,49 nel BCIRG006).

Dallo studio americano N9831, sebbene il numero di eventi sia ancora limitato, emergerebbe anche un vantaggio per l'uso di H in combinazione anziché in sequenza rispetto alla CT (HR 0,64). Esiste quindi un razionale biologico e clinico a supporto dell'ipotesi di un effetto sinergico della combinazione di H e CT. Rimangono invece incertezze sulla durata ottimale della terapia con H. L'unico studio che analizza formalmente questo problema è lo studio HERA, ma non sono al momento ancora disponibili i dati relativi confronto fra 1 e 2 anni. Al momento, sulla base dei risultati americani ed europei, un trattamento per 1 anno è comunque ritenuto lo standard.

Tuttavia, uno studio finlandese ha utilizzato H per soli 3 mesi in associazione alla CT adiuvante (durante la sola fase con Taxotere (80mg/mq) o Vinorelbina (25 mg/mq) di un programma sequenziale comprendente anche 3 successivi cicli FEC). Gli autori riportano, con un follow-up mediano di 36 mesi, una riduzione del rischio di recidiva comparabile (HR 0,42) a quella degli studi internazionali (follow-up mediano 2 anni). Pur su una casistica molto più limitata, questo studio indicherebbe la possibilità di ottenere un vantaggio significativo anche con un trattamento di durata molto breve, vantaggio che potrebbe derivare dall'effetto citocida sinergico di una combinazione anticipata con chemioterapia ipotizzabile dai dati preclinici e clinici soprariportati.

Recentemente anche l'ECOG ha riportato i risultati dello studio E2198, che è stato disegnato per valutare la sicurezza cardiaca di un trattamento con H breve o prolungato, ma che non aveva potenza statistica sufficiente per valutare una diversa efficacia. In questo trial 157 pazienti HER2 positive sono state randomizzate a ricevere H per 10 settimane, più paclitaxel, seguito da AC, o lo stesso trattamento chemoterapico seguito da H per un anno. A 5 anni di follow-up, il DFS è risultato simile nei due bracci di

terapia, del 78% e dell' 81% rispettivamente. La sopravvivenza globale è stata del 91% nel trattamento breve e del 86% in quello prolungato.

Dai primi studi in malattia metastatica è emerso tuttavia la potenziale ed inattesa cardiotoxicità della associazione di H con chemioterapia, dovuta al blocco dei sistemi di riparazione del danno sulla cellula cardiaca indotto dalla chemioterapia. Questo evento è risultato particolarmente importante con la associazione di H ed antracicline, per il potenziamento della intrinseca cardiotoxicità di quest'ultima classe di farmaci, ma è stato comunque osservato anche con altri citostatici. Il monitoraggio della cardiotoxicità è stato pertanto estremamente accurato negli studi di terapia adiuvante. Nello studio americano B31, il 6,7% delle pazienti non ha potuto iniziare il trattamento con H per una riduzione > 16% della FE dopo antracicline. Delle 1159 pazienti che hanno iniziato H, il 31,4% ha sospeso il trattamento prima delle 52 settimane previste, e nel 18,9% dei casi il motivo della sospensione era legato alla comparsa di una riduzione asintomatica della FE (14,2%) e ad insufficienza cardiaca o altra cardiopatia sintomatica (4,7%). L'incidenza cumulativa di insufficienza cardiaca di grado III o IV sec NYHA è stata del 4,1% nel gruppo trattato con trastuzumab, contro lo 0,8% del gruppo senza trastuzumab. Dei 31 pazienti con insufficienza cardiaca, in un solo caso i sintomi si sono protratti oltre i 6 mesi.

Nello studio N9831, l'incidenza cumulativa di insufficienza cardiaca a 3 anni è stata del 3,5% con H concomitante e del 2,6% con H sequenziale, verso lo 0,2% del gruppo di controllo. Non sono emersi rapporti stringenti con l'età, né con i valori di FE dopo Antracicline. La cardiotoxicità si è inoltre manifestata precocemente in caso di terapia concomitante, mentre è risultata progressiva con terapia sequenziale.

Nello studio HERA la sospensione del trastuzumab è stata necessaria nell'8,5% dei casi. Una insufficienza cardiaca sintomatica si è sviluppata nell'1,7% delle pazienti trattate con trastuzumab, contro lo 0,06% del gruppo di controllo. Una riduzione asintomatica della FE si è comunque osservata nel 7,1% delle pazienti trattate con H, e nel 2,2% dei controlli (è bene ricordare che la definizione di evento cardiotossico era comunque diversa nei due studi, e relativa ad una riduzione > 15% della FE, o fra il 10 ed il 15% se al di sotto del limite di norma, negli studi americani, e del 10% rispetto al basale, o al di sotto del 50%, per lo studio HERA). L'incidenza di cardiotoxicità è risultata associata con l'età: solo nello studio americano, la frequenza è stata maggiore sopra i 50 anni, se la FE era compresa fra 50 e 54% dopo antracicline.

Nello studio BCIRG006, l'incidenza di eventi cardiaci totali è stata del 2,34% nel gruppo trattato con AC-Tax-H, dell'0,95% nel gruppo che non ha ricevuto H, e dell'1,33% nel gruppo che ha ricevuto H ma non antracicline. La riduzione della FE > 10% è stata rispettivamente del 17,3%, del 9% e dell'8%.

Nello studio finlandese invece non è stato rilevato nessun evento

	<p>grave, e solo nel 3,5% delle pazienti si è osservata una riduzione transitoria della FE > 15%.</p> <p>Appare quindi evidente che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esiste un razionale preclinico e clinico (in fase metastatica, adiuvante e neoadiuvante) che supporta un effetto sinergico della combinazione di H e CT - la terapia adiuvante con H riduce il tasso di recidiva del 50% circa e la mortalità - il rischio di eventi cardiaci gravi aumenta del 4% circa se H è somministrato in concomitanza con la terapia, e del 2% circa se sequenziale - La durata ottimale del trattamento non è stabilita - Il tasso di pazienti che per qualunque motivo non si giovano del trattamento (inefficacia o sospensione per qualunque causa) è discretamente elevato nello studio HERA (circa 18%) e nello studio americano combinato (circa 35%), ma appare nettamente più ridotto (circa 10%) nello studio Finlandese, con livello di efficacia simile nei 3 studi (HR DFS circa 50%). <p>E' inoltre inevitabile considerare l'impatto economico che il trattamento con H in fase adiuvante comporta. Ipotizzando circa 30.000 nuovi casi annui di carcinoma mammario in Italia, e basandosi sui criteri di trattamento proposti dallo studio HERA, e limitandosi a donne con età < 75aa, è possibile stimare che il numero di donne candidate ogni anno in Italia alla terapia con H sia di circa 2400.</p> <p>Il costo medio di un anno di terapia con H equivale a circa 30.000 euro, pari ad un impegno economico complessivo nazionale di 72 milioni di Euro. Un trattamento di 3 mesi secondo il modello finlandese (se di pari efficacia) permetterebbe un "risparmio" di circa 54 milioni di Euro.</p> <p>Queste considerazioni giustificano uno studio che miri a valutare se un trattamento di breve durata combinato con chemioterapia offra lo stesso beneficio, in termini di riduzione del tasso di recidiva e di incidenza di effetti collaterali gravi, di trattamenti più prolungati, che sono ovviamente associati, oltre che a maggiori costi, ad un più elevato tasso di complicanze.</p>
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Le pazienti, già sottoposte a trattamento chirurgico della neoplasia primaria e della ascella, candidate a trattamento di chemioterapia adiuvante, vengono randomizzate ad uno dei seguenti trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Braccio A: Chemioterapia + Herceptin per 1 anno - Braccio B: Chemioterapia + Herceptin per 3 mesi
CENTRI IMPLICATI NELLO STUDIO	<p>Lo studio sarà condotto presso strutture oncologiche delle Regioni Emilia-Romagna, Piemonte, Lombardia, Liguria, Toscana, Veneto, Marche, Umbria e della rete coordinata dall'Istituto Mario Negri Sud nell'Italia Centro-Meridionale.</p>

CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Donne con carcinoma mammario operato radicalmente • Tumori HER2 positivi, definiti come score 3+ in immunoistochimica, o come FISH positivi • Tumori candidati a chemioterapia in rapporto alle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - linfonodi positivi - linfonodi negativi ad alto rischio secondo San.Gallo (almeno uno tra i seguenti: T > 2 cm, G3, invasione vascolare/linfatica, elevata proliferazione (Ki67 > 20%), età < 35 anni, recettori ormonali (RE e PG) negativi (< 10%) - età compresa fra 18 e 75 anni • “Pazienti che sono stati trattati per altri tumori, incluso tumore alla mammella, liberi da malattia da almeno 10 anni sono eleggibili”
CRITERI DI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori metastatici • Carcinoma infiammatorio • Carcinoma localmente avanzato • Tumori sottoposti a terapia preoperatoria con Trastuzumab o con altri farmaci a bersaglio molecolare • Controindicazioni a terapia con antracicline, taxani o trastuzuamb • Precedenti Trattamenti con chemioterapia, endocrino terapia o radioterapia con eccezione dei pazienti trattati con intento curativo per altro tumore, incluso tumore alla mammella, da più di 10 anni • Ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE < al limite minimo di normalità della istituzione) • Presenza di ipertensione o aritmie non stabilizzate • Cardiopatia ischemica con sintomatologia clinica inferiore ad 1 anno • Malattie intercorrenti non controllate di tipo respiratorio, renale, metabolico, psichiatrico o neurologico che limitino la compliance o richiedano trattamento intensivo • Gravidanza o allattamento • Sieropositività per HIV.
TRATTAMENTO	<p>In entrambi i bracci di studio, le pazienti vengono trattate con chemioterapia ed H.</p> <p>Braccio A: Per il braccio di controllo si è ritenuto di adottare lo schema sequenziale dello studio americano NSABP-B31, che prevede chemioterapia con Adriblastina e Ciclofosfamide (AC) per 4 cicli ogni 21 giorni, seguita da paclitaxel o taxotere per 4 cicli ogni 21 giorni, concomitante ad H ogni 3 settimane, proseguito poi fino ad 1 anno. Nello schema di chemioterapia viene ritenuta accettabile sia la somministrazione di adriblastina (60 mg/mq) che di epirubicina (90 mg/mq), insieme a ciclofosfamide 600 mg/mq, ogni 21 giorni (AC o EC). Il taxotere viene somministrato:</p> <p>- In pazienti con < di 65 anni alla dose di 100 mg/mq ogni 21 giorni (oppure il paclitaxel alla dose di 175 mg/mq)</p>

	<p>- In pazienti con ≥ 65 anni alla dose di 80 mg/mq ogni 21 giorni, associato ad uso opzionale profilattico di G-CSF (oppure il paclitaxel alla dose di 175 mg/mq)</p> <p>Segue per tutti i pazienti somministrazione di Herceptin alla dose di 6 mg/kg ogni 21 giorni (8 mg/kg dose di carico) per 1 anno (= 18 dosi).</p> <p>La scelta del braccio di controllo americano rispetto a quello dello studio HERA è motivata dai presupposti biologici di sinergismo della combinazione chemioterapia-H e dai dati dello studio NCCTG in cui il confronto fra uso sequenziale e concomitante di H con CT sembra favorire quest'ultima modalità di somministrazione.</p> <p>L'uso di H concomitante a CT è regolarmente approvato dagli enti regolatori italiani e presente in scheda tecnica.</p> <p>Braccio B: il Taxotere viene somministrato:</p> <p>- in pazienti con < 65 anni Taxotere 100 mg/mq g.1 ogni 21 giorni per 3 volte</p> <p>- in pazienti con ≥ 65 anni Taxotere 80 mg/mq g.1 ogni 21 giorni per 3 volte, associato ad uso opzionale profilattico di G-CSF</p> <p>Il trattamento con taxotere è associato ad Herceptin 2 mg/kg ogni 7 giorni (4 mg/kg dose di carico) per 3 mesi (= 9 dosi totali), iniziando in concomitanza con il Taxotere; a seguire, FEC per 3 cicli, (Fluorouracile 600 mg/mq, Epirubicina 60 mg/mq, Ciclofosfamide 600 mg/mq g1 ogni 21 giorni</p> <p>Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, sarà eseguito dopo la chemioterapia un trattamento ormonale (con LH-RH per 2 anni e Tamoxifene per 5 anni se premenopausa, con Inibitore delle Aromatasi per 5 anni se post-menopausa).</p> <p>La Radioterapia, in caso di precedente chirurgia conservativa, sarà eseguita al termine del trattamento chemioterapico, e potrà essere somministrata contemporaneamente ad H.</p>
<p>WORKUP DELLO STUDIO</p>	<p>Le pazienti saranno valutate dopo il trattamento chirurgico iniziale, per lo stato di HER2. La valutazione potrà essere eseguita (a livello locale) in IHC (score 3+), oppure in FISH.</p> <p>Le pazienti positive saranno sottoposte, dopo aver sottoscritto il consenso informato, a stadiazione per esclusione della malattia metastatica (rx torace, ecografia epatica, e scintigrafia ossea in caso di N+ o se clinicamente indicato). In assenza di sintomi specifici, la TC cerebrale non è richiesta.</p> <p>Saranno inoltre sottoposte a valutazione cardiologia, con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rilevazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca - ECG - Ecocardiogramma (2D) con valutazione della FE ventricolare sn, che dovrà risultare al di sopra dei limiti di normalità di ogni singola istituzione. <p>Le pazienti saranno anche sottoposte a prelievo ematico per la valutazione di emocromo con formula, parametri bioumorali di</p>

	<p>funzione epatica e renale, fosf.alcalina ed elettroliti e la determinazione dell'ECD sierico.</p> <p>Tutti questi esami devono essere eseguiti entro 4 settimane precedenti l'inizio della terapia.</p> <p>La randomizzazione delle pazienti sarà eseguita con procedura informatizzata, gestita dal Dip. Di Oncologia dell'Università di Modena, che funge da Centro Coordinatore dello studio.</p> <p>Le pazienti saranno assegnate ad uno dei seguenti bracci di terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Braccio A: AC o EC x 4 q21, Paclitaxel + H q21 x 4, H q21 x 12 - Braccio B: TXT x 3 q 21+ H x 9 q7, FEC x 3 q 21 <p>Il trattamento dovrà essere iniziato entro 10 settimane dal completamento delle procedure chirurgiche.</p> <p>La valutazione della funzione cardiaca, mediante ecocardiogramma</p> <ul style="list-style-type: none"> - braccio A: dopo AC o EC, poi a 6, 9, 12 e 18 mesi dalla randomizzazione, poi annualmente fino al 5° anno (nel caso la FE dopo CT risulti ridotta di oltre il 15% rispetto al basale, o > 10% e sotto il limite di norma, la paziente <u>non riceverà H</u>, ma sarà comunque seguita per il follow-up. - Braccio B: Dopo TXT + H, poi a 6, 9, 12 e 18 mesi dalla randomizzazione, poi annualmente fino al 5° anno - <p>FUp</p> <p>Dopo la randomizzazione, le pazienti saranno rivalutate ogni 6 mesi durante i primi 3 anni, poi ogni 12 mesi per sintomi o segni di ripresa di malattia, Rx torace ed ecografia epatica. La scintigrafia ossea dovrà essere eseguita solo in caso di sintomi. La mammografia sarà eseguita ogni 12 mesi.</p> <p>Dopo 5 anni dalla randomizzazione è richiesto stato annualmente lo stato di sopravvivenza del paziente (vivo o morto; con o senza recidiva o secondo tumore primitivo)</p> <p>Revisione Centralizzata</p> <p>Campioni di tessuto tumorale potranno essere inviati al centro di Modena per la rivalutazione centralizzata dello stato di Her2 e qui archiviati presso l'Istituto di Anatomia patologica del Policlinico di Modena. L'eventuale utilizzo per studi futuri di tale materiale biologico sarà subordinato all'approvazione etica del progetto di ricerca da parte del Comitato Etico di Modena e di tutti gli altri Comitati Etici.</p>
ENDPOINTS DELLO STUDIO	<p>Endpoint primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disease free survival (DFS) • La overall survival sarà valutata come seconda analisi primaria. Non è possibile infatti escludere che un trattamento di breve durata, pur essendo di efficacia equivalente in DFS ad un trattamento prolungato, possa favorire una maggiore efficacia

	<p>del farmaco in una fase successiva di impiego in malattia metastatica, dove ha già dimostrato di poter migliorare la sopravvivenza.</p> <p>Obbiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Failure Rate (FR) a 2 anni, inteso come incidenza cumulativa di: <ul style="list-style-type: none"> - recidiva - incidenza di tumori controlaterali - morte per qualunque causa - interruzione definitiva del trattamento per tossicità grave • Incidenza di eventi cardiaci (definiti come riduzione della FE > 15% rispetto al basale, o riduzione > 10% ma globalmente scesa sotto il 50%, o episodi di scompenso cardiaco sintomatico, o comparsa di altre tossicità cardiologiche)
<p>VALUTAZIONE DELLA CARDIOTOSSICITÀ</p>	<p>Le pazienti saranno sottoposte a misurazione della Frazione di Eiezione ventricolare sinistra (FE) prima di iniziare la chemioterapia, prima di iniziare Herceptin e successivamente ogni 3 mesi.</p> <p>Saranno considerati come eventi cardiaci tutti i casi in cui si documenti una riduzione della FE > 15% rispetto al basale, o > 10% se scesa di oltre l'1% al di sotto dei limiti di normalità.</p> <p>Saranno valutati come eventi cardiaci seri, e quindi correlati alla valutazione del risultato globale dello studio, solo i casi di scompenso di grado III-IV sec NYHA.</p>
<p>DIMENSIONE DEL CAMPIONE E CONSIDERAZIONI STATISTICHE</p>	<p>Endpoint primari</p> <p>Questo è uno studio di non inferiorità. Assumendo che il regime prolungato sia più tossico di quello breve, e partendo dall'ipotesi che l'incidenza cumulativa di eventi a 3 anni è dell'11% nel trattamento prolungato, definiamo il regime breve non inferiore se l'incidenza cumulativa di eventi a 3 anni non è superiore al 14%. In termini di HR ciò significa che il trattamento breve deve essere considerato inferiore al prolungato se è vera l'ipotesi che l'HR è $\geq 1,29$, mentre il trattamento breve non è inferiore se HR è 1,29.</p> <p>La dimensione campionaria dello studio è pari a 1250 pazienti che garantisce, fissato $\alpha=0,05$ (test a una coda), una potenza del 56%. Tutti i pazienti saranno analizzati secondo l'intention-to-treat e per protocol.. Gli HR per DFS e per OS saranno stimati secondo il modello di Cox, con i relativi limiti di confidenza al 90%. Saranno anche definite le stime ed i limiti di confidenza per gli hazards e le curve di incidenza cumulativa nei due trattamenti.</p> <p>Endpoint secondari</p> <p>Saranno valutate le frequenze e gli hazard di recidiva, di morte, e la incidenza di effetti tossici. Saranno calcolati i rischi relativi e le incidenze cumulative, con i rispettivi limiti di confidenza. I confronti saranno eseguiti con il log-rank test.</p>

	<p>L'analisi dei dati sarà anche effettuata secondo l'approccio bayesiano (1). Tale metodo permetterà di stimare la probabilità a posteriori che la somministrazione di breve durata non è inferiore alla somministrazione del Trastuzumab con durata standard, secondo il margine di non inferiorità definito nello studio (HR<1.29). Le distribuzioni a priori dell'effetto del trattamento saranno dedotte sulla base delle conoscenze disponibili in letteratura al momento dell'analisi dei dati, secondo il metodo utilizzato da Parmar (2), mentre la verosimiglianza sarà ottenuta dai dati dello studio ShortHer.</p>
ANALISI AD INTERIM	<ul style="list-style-type: none"> • L'analisi definitiva dello studio sarà condotta dopo che saranno stati registrati 198 eventi. • Una analisi ad interim sarà condotta annualmente dall'Independent Data Monitoring Committee (IDMC), iniziando dopo i primi 50 eventi
DURATA DELLO STUDIO	<p>In Italia vengono diagnosticati annualmente circa 30.000 nuovi casi di carcinoma mammario. Considerando potenzialmente eleggibili le donne < 75 anni con tumori in stadio I (solo T1c), II e IIIA, e basandosi sulle percentuali riportate dal Registro tumori di Modena per l'anno 2004 (circa 38%) e di queste i soli tumori HER2 positivi (20%), si potrebbero ipotizzare circa 2400 nuovi casi annui in Italia eleggibili allo studio. Considerate le aree geografiche interessate allo studio, è possibile stimare un arruolamento di circa 5 anni per raggiungere il target delle pazienti necessario.</p> <p>Le pazienti saranno seguite per 5 anni dall'inizio della terapia.</p>