

Progetto **CANOA**  
**CARCINOMA**  
**MAMMARIO:**

QUALI NOVITA' PER IL 2016?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

Coordinatori scientifici:  
Stefania Gori  
Giovanni L. Pappagallo

**2- QUESITO GRADE: Nelle  
pazienti con carcinoma  
mammario triplo negativo,  
candidata a chemioterapia  
neoadiuvante, è  
raccomandabile un regime  
contenente platino?**

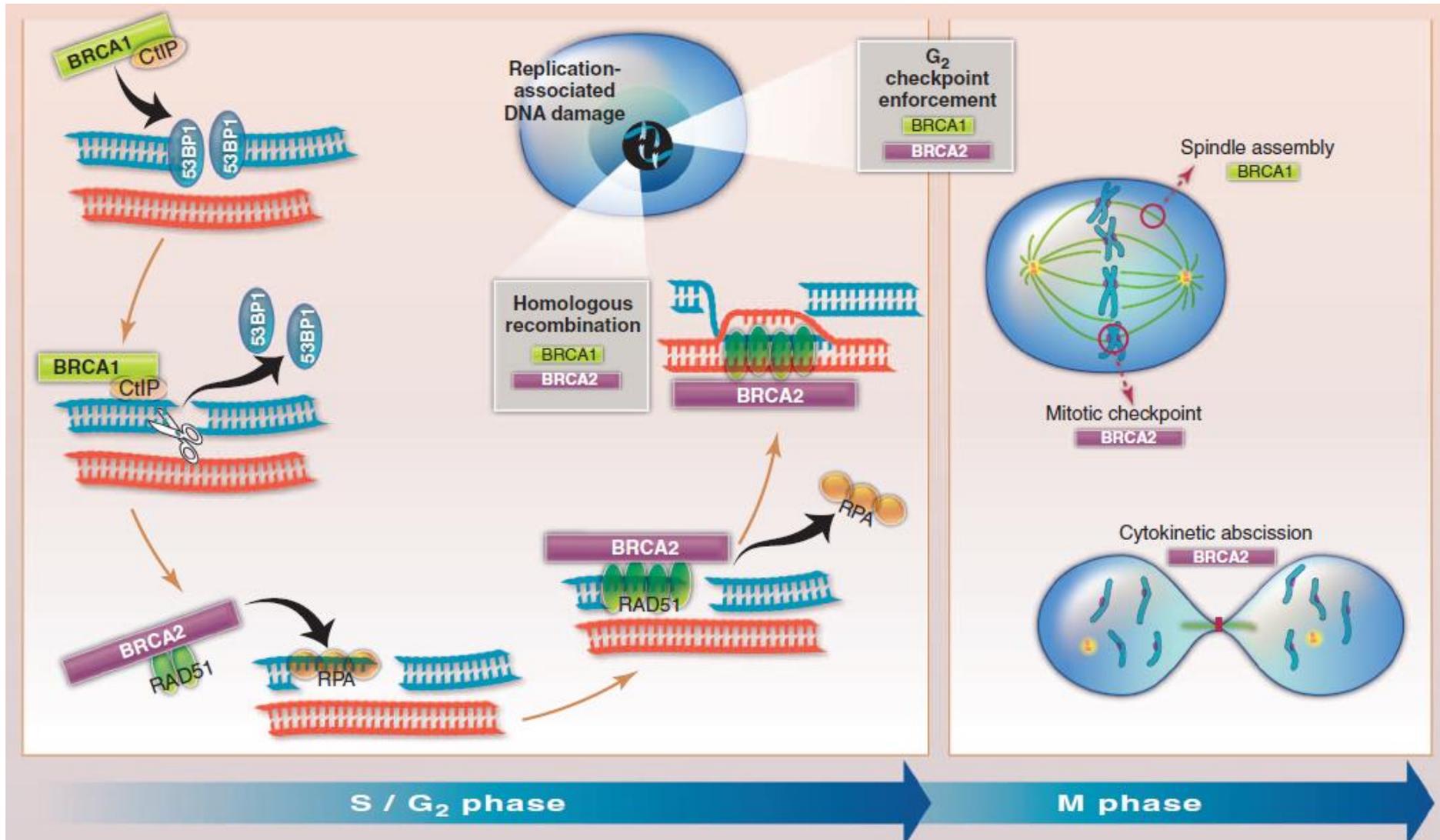
Coordinatori  
Michela Cinquini, Simon Spazzapan

Presentatori  
Valentina Fanotto, Marta Pestrin,  
Alessia Levaggi

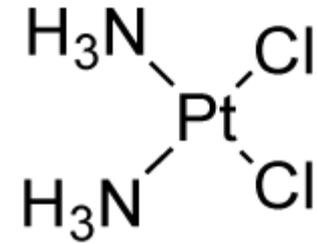
Ospedaletto di Pescantina (VR) 22-23 Aprile 2016  
Villa Quaranta Park Hotel

**2 - QUESITO GRADE: Nelle pazienti con mutazione di BRCA e con carcinoma mammario triplo-negativo, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?**

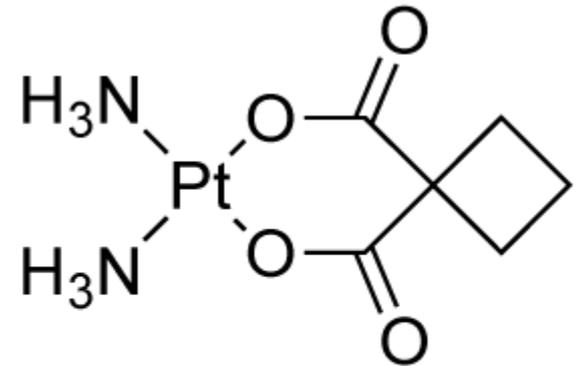
# Geni BRCA (BReast CAncer)



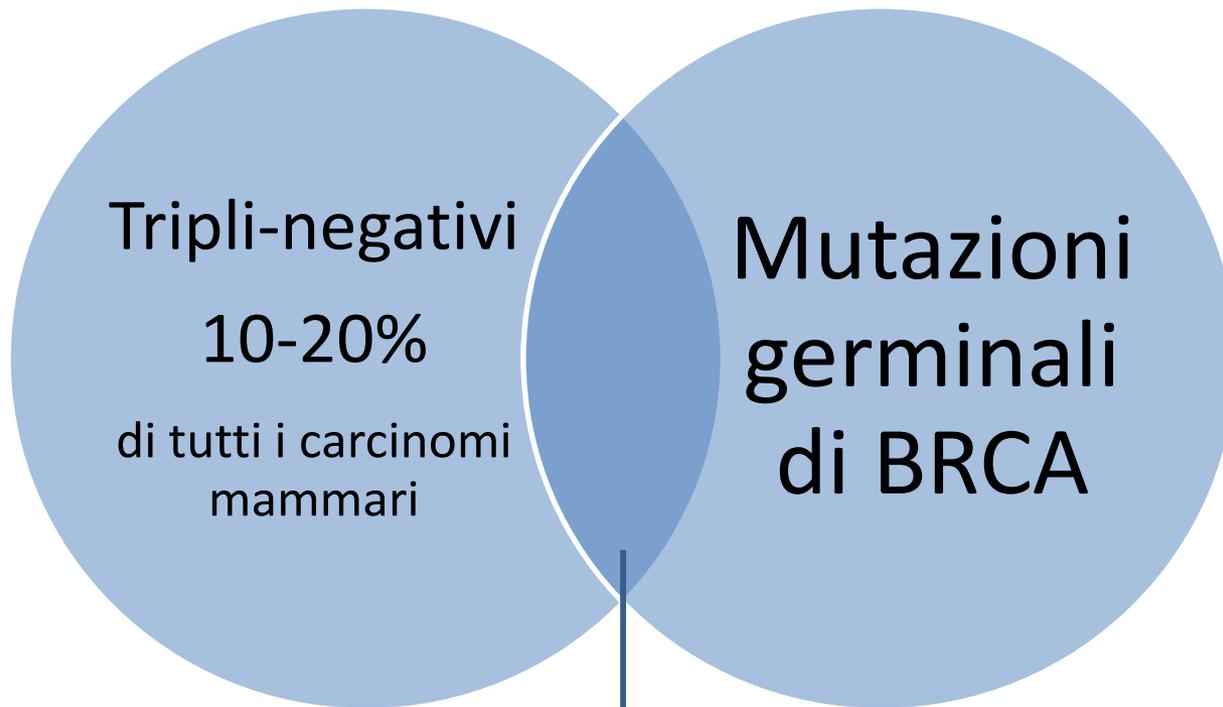
I tumori con mutazioni a carico dei geni BRCA mostrano una particolare sensibilità agli agenti che causano una rottura del DNA a doppio filamento, come i sali di platino.



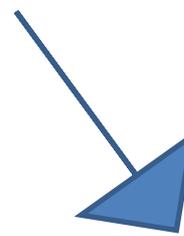
cisplatin



carboplatin



Fino al 20%



Più del 75% dei carcinomi mammari diagnosticati nei BRCA1 *carrier* sono tripli-negativi

Il 15% dei carcinomi mammari diagnosticati nei BRCA2 *carrier* sono tripli-negativi

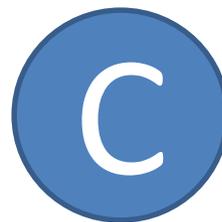
# Definizione del quesito clinico



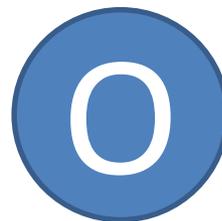
Population



Intervention



Comparison



Outcomes

A red stamp with the word "GRADE" in white capital letters.

# GRADE and PICO

Nelle pazienti con mutazione di BRCA e con carcinoma mammario triplo-negativo, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?

**P. pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo  
(ER-, PgR-, HER2-)**

**pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA**

**pazienti candidate a un trattamento chemioterapico  
neoadiuvante**

**I.**

**C.**

**O.**

# GRADE and PICO

Nelle pazienti con mutazione di BRCA e con carcinoma mammario triplo-negativo, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?

**P.** pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo  
(ER-, PgR-, HER2-)  
pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA  
pazienti candidate a un trattamento chemioterapico  
neoadiuvante

**I.** **Chemioterapia contenente platino**

**C.**

**O.**

# GRADE and PICO

Nelle pazienti con mutazione di BRCA e con carcinoma mammario triplo-negativo, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?

- P.** pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo (ER-, PgR-, HER2-)  
pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA  
pazienti candidate a un trattamento chemioterapico neoadiuvante
- I.** Chemioterapia contenente platino
- C.** **Chemioterapia non contenente platino**
- O.**

# GRADE and PICO

Nelle pazienti con mutazione di BRCA e con carcinoma mammario triplo-negativo, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?

**P.** pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo  
(ER-, PgR-, HER2-)

pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA  
pazienti candidate a un trattamento chemioterapico  
neoadiuvante

**I.** Chemioterapia contenente platino

**C.** Chemioterapia non contenente platino

**O.** ***Di beneficio:*** pCR, OS, DFS, tasso di conversione chirurgica  
(da demolitiva a conservativa)

***Di danno:*** tossicità (neutropenia febbrile, neuropatia G≥3,  
piastrinopenia G≥3, vomito G≥3)

## **Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients**

**T. Byrski · T. Huzarski · R. Dent · J. Gronwald ·  
D. Zuziak · C. Cybulski · J. Kladny · B. Gorski ·  
J. Lubinski · S. A. Narod**

- Primo studio che ha selezionato in modo specifico pazienti con carcinoma mammario portatrici di mutazioni a carico di BRCA1 per un trattamento chemioterapico con cisplatino in monoterapia
- Campione limitato (10 pazienti)

Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib As Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative and *BRCA1/2* Mutation–Associated Breast Cancer With Assessment of a Tumor-Based Measure of Genomic Instability: PrECOG 0105

*Melinda L. Telli, Kristin C. Jensen, Shaveta Vinayak, Allison W. Kurian, Jafi A. Lipson, Patrick J. Flaherty, Kirsten Timms, Victor Abkevich, Elizabeth A. Schackmann, Irene L. Wapnir, Robert W. Carlson, Pei-Jen Chang, Joseph A. Sparano, Bobbie Head, Lori J. Goldstein, Barbara Haley, Shaker R. Dakhil, Julia E. Reid, Anne-Renee Hartman, Judith Manola, and James M. Ford*

- Presenza anche di Iniparib (PARP inibitore) al regime di trattamento neoadiuvante

Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance)

*William M. Sikov, Donald A. Berry, Charles M. Perou, Baljit Singh, Constance T. Cirrincione, Sara M. Tolaney, Charles S. Kuzma, Timothy J. Pluard, George Somlo, Elisa R. Port, Mehra Golshan, Jennifer R. Bellon, Deborah Collyar, Olwen M. Hahn, Lisa A. Carey, Clifford A. Hudis, and Eric P. Winer*

- Non riporta la ricerca della mutazione BRCA nella popolazione oggetto di studio

# Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial

*Gunter von Minckwitz, Andreas Schneeweiss, Sibylle Loibl, Christoph Salat, Carsten Denkert, Mahdi Rezai, Jens U Blohmer, Christian Jackisch, Stefan Paepke, Bernd Gerber, Dirk M Zahm, Sherko Kümmel, Holger Eidtmann, Peter Klare, Jens Huober, Serban Costa, Hans Tesch, Claus Hanusch, Jörn Hilfrich, Fariba Khandan, Peter A Fasching, Bruno V Sinn, Knut Engels, Keyur Mehta, Valentina Nekljudova, Michael Untch*

*Lancet Oncol 2014; 15: 747-56*

**Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto)**

**Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl, Andreas Schneeweiss, Christoph Salat, Eric Hahnen, Mahdi Rezai, Dirk Michael Zahm, Peter Klare, Jens Uwe Blohmer, Hans Tesch, Fariba Khandan, Peter Fasching, Christian Jackisch, Rita Schmutzler, Valentina Nekljudova, Michael Untch  
for the  
GBG/AGO-B study groups**

**San Antonio Breast Cancer Symposium December 12, 2015**

# GeparSixto

## SCOPO DELLO STUDIO

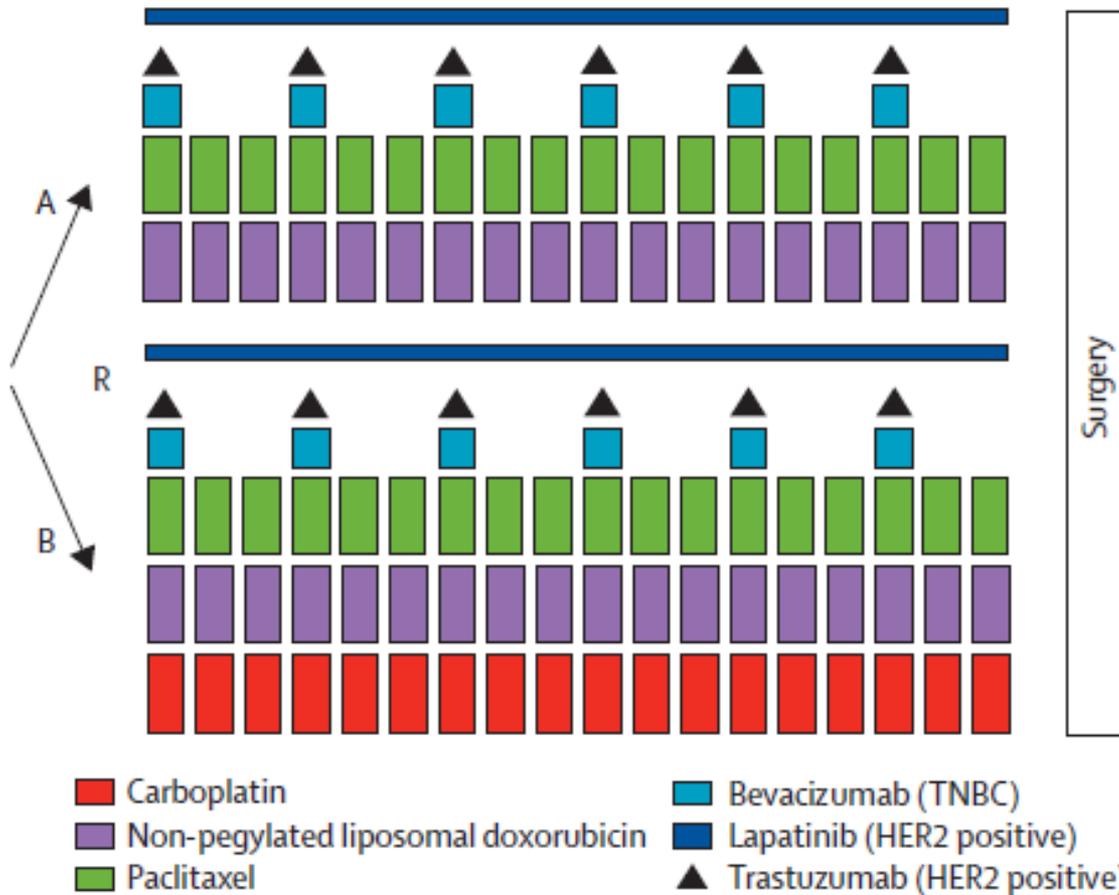
Valutare l'effetto addizionale derivante dall'aggiunta di carboplatino a un trattamento neoadiuvante contenente una antraciclina, un taxano e una terapia target (bevacizumab o trastuzumab/lapatinib) in termini di risposta patologica completa in pazienti con un carcinoma mammario in stadio II-III triplo-negativo o HER2-positivo.

# GeparSixto

## PRINCIPALI CRITERI D'INCLUSIONE

- Carcinoma mammario, monolaterale o bilaterale, non precedentemente trattato, non metastatico, HER2-positivo o triplo-negativo
- Età  $\geq 18$  anni
- Karnofsky PS  $\geq 80\%$
- T2-T4a-d o T1c + N+ clinico/istologico
- Normale funzionalità renale, epatica e del sistema emopoietico
- Normale funzionalità cardiaca

# GeparSixto



Randomizzazione 1:1

Minimizzazione

Allocazione dinamica

Studio in aperto

Stratificazione

- Sottotipo biologico
- Valore di Ki-67

# GeparSixto

## IN ENTRAMBI I BRACCI

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> alla settimana per 18 settimane
- Doxorubicina liposomiale non peghilata 20 mg/m<sup>2</sup> alla settimana per 18 settimane
- Se triplo-negativo: Bevacizumab 15 mg/kg q21
- Se HER2-positivo: Trastuzumab (8 mg/kg come dose da carico e poi 6 mg/kg q21) + Lapatinib 750 mg/die

## NEL BRACCIO SPERIMENTALE

- Aggiunta di carboplatino 2 AUC alla settimana per 18 settimane
  - Dose ridotta a 1.5 AUC dopo una interim analysis di sicurezza

# GeparSixto

## ENDPOINT PRIMARIO

- pCR (ypT0 ypN0) valutata da anatomopatologi locali

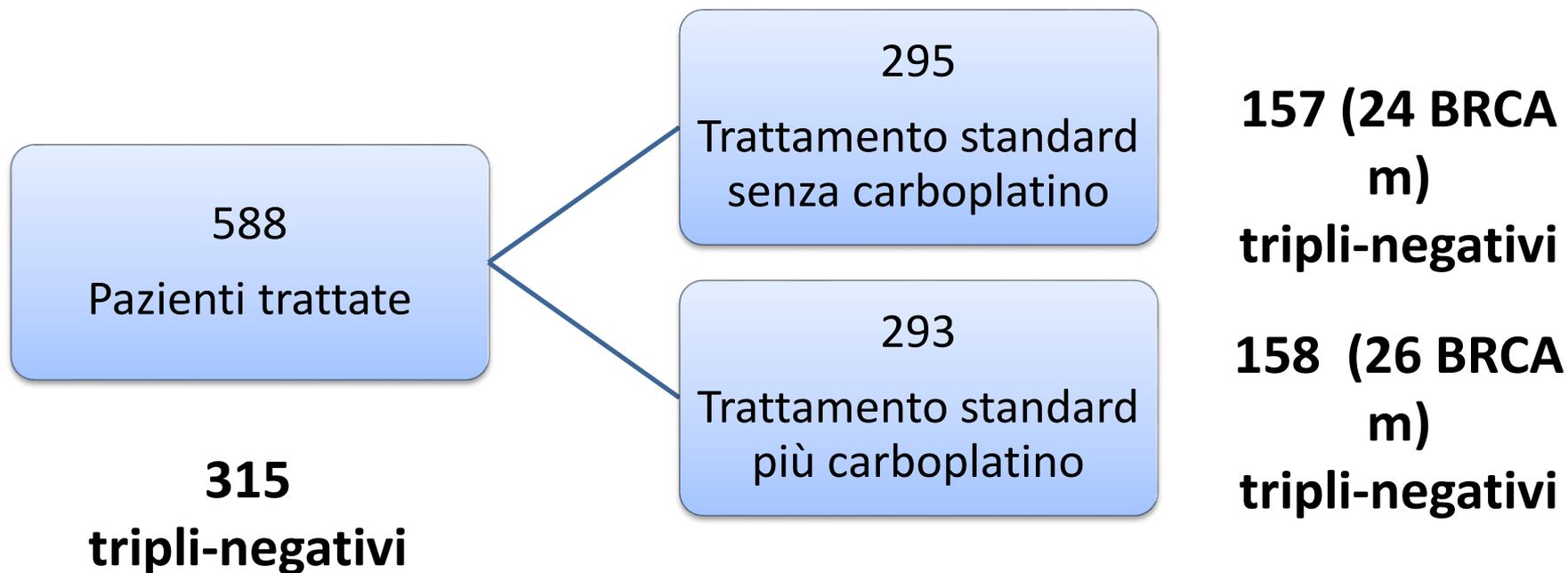
## ENDPOINT SECONDARI

- Tollerabilità
- Aderenza al trattamento
- Tasso di risposta valutato all'esame obiettivo e all'imaging prima della chirurgia
- Stadi patologici ypT0/is ypN0, ypT0/is ypN+ e ypN0 dopo trattamento neoadiuvante
- Tasso di chirurgia conservativa a livello mammario e ascellare
- Grado di regressione

# GeparSixto

Raccolta di biomateriale per esplorare il ruolo di marcatori predittivi quali ***mutazioni germinali di BRCA, mutazioni somatiche di BRCA*** e altri marcatori potenzialmente collegati all'effetto del carboplatino.

# GeparSixto



# GeparSixto

	Treatment without carboplatin (n=293)	Treatment with carboplatin (n=295)
<b>Age (years)</b>		
<30	12 (4%)	12 (4%)
30 to <40	48 (16%)	57 (19%)
40 to <50	109 (37%)	103 (35%)
50 to <60	84 (29%)	79 (27%)
60 to <70	32 (11%)	35 (12%)
≥70	8 (3%)	9 (3%)
Median (range)	47 (21-78)	48 (21-75)
<b>Clinical tumour stage by palpation</b>		
cT1	67 (27%)	61 (24%)
cT2	138 (55%)	154 (61%)
cT3	26 (10%)	25 (10%)
cT4a-c	5 (2%)	3 (1%)
cT4d	15 (6%)	11 (4%)
Not measurable	42	41
Median size, mm (range)	30 (3-200)	30 (10-230)

*Lancet Oncol* 2014; 15: 747-56

	Treatment without carboplatin (n=293)	Treatment with carboplatin (n=295)
<b>Tumour stage by sonography</b>		
cT1	77 (27%)	75 (26%)
cT2	187 (64%)	186 (65%)
cT3	7 (2%)	12 (4%)
cT4a-d	5 (2%)	3 (1%)
cT4d	15 (5%)	11 (4%)
Missing	2	8
Median size, mm (range)	25 (3-129)	25 (7-180)
<b>Nodal stage by palpation</b>		
cN0	160 (57%)	171 (61%)
cN1	98 (35%)	94 (34%)
cN2	19 (7%)	12 (4%)
cN3	3 (1%)	4 (1%)
Missing	13	14
<b>Nodal status by sonography</b>		
cN0	148 (52%)	154 (54%)
cN1	113 (40%)	109 (38%)
cN2	19 (7%)	18 (6%)
cN3	6 (2%)	4 (1%)
Missing	7	10

	Treatment without carboplatin (n=293)	Treatment with carboplatin (n=295)
<b>Sentinel node biopsy performed before registration</b>		
No	165 (56%)	132 (45%)
Yes, negative	91 (31%)	107 (36%)
Yes, positive	37 (13%)	56 (19%)
<b>Tumour type</b>		
Ductal invasive	274 (94%)	280 (95%)
Lobular invasive	6 (2%)	4 (2%)
Other	13 (4%)	11 (4%)
<b>Tumour grade</b>		
1	6 (2%)	8 (3%)
2	98 (33%)	95 (32%)
3	189 (65%)	192 (65%)
<b>Oestrogen and progesterone status by central pathology</b>		
Oestrogen and progesterone negative	212 (72%)	212 (72%)
Oestrogen or progesterone positive	81 (28%)	83 (28%)
<b>HER2 status by central pathology</b>		
HER2 negative	157 (54%)	158 (54%)
HER2 positive	136 (46%)	137 (46%)
<b>Ki-67 by central pathology</b>		
≤20%	63 (22%)	63 (21%)
>20%	230 (79%)	232 (79%)
Median number (range)	40 (3-95)	40 (2-95)

# GRADE and PICO

## QUESITO GRUPPO B:

**Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e BRCA mutato, candidate a chemioterapia neoadiuvante, è raccomandabile un regime contenente platino?**

- P.** pazienti con carcinoma mammario TN e BRCAmut candidate a chemioterapia neoadiuvante
- I.** CBDCA+ CT
- C.** CT (wk paclitaxel/non-peg lip doxorubicin/beva)
- O.** **di beneficio:** OS; DFS; pCR (ypT0/N0); tasso di conversione chirurgica  
**di danno:** neuropatia; piastrinopenia; vomito; neutropenia febbrile

# Definizione del peso degli outcomes

## Outcomes di beneficio

- OS = 9
- DFS = 9
- pCR (ypT0/N0)= 8
- tasso di conversione chirurgica = 7

} Critici

## di danno

- neuropatia = 7
- neutropenia = 6
- Piastrinopenia = 6
- Vomito = 6

} Critico  
c } Importante

# Outcome di beneficio

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	platinum-regimen		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	vedi commento	-	CRITICAL
DFS												
1	studi randomizzati	non importante <sup>1,2</sup>	non importante	non importante	serio <sup>3</sup>		3/26 (11.5%)	4/24 (16.7%)	<b>OR 0.69</b> (0.14 a 3.39)	<b>5 meno per 100</b> (da 14 meno a 24 più)	-	CRITICO
pathological complete response (valutato con: assenza di ca invasivo )												
1	studi randomizzati	non importante <sup>1,2</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>3,4</sup>	nessuno	16/26 (61.5%)	12/24 (50.0%)	<b>OR 1.60</b> (0.52 a 4.93)	<b>12 più per 100</b> (da 16 meno a 33 più)	⊕⊕ BASSA	CRITICAL
tasso di conversione chirurgica - non misurato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	vedi commento	-	CRITICAL

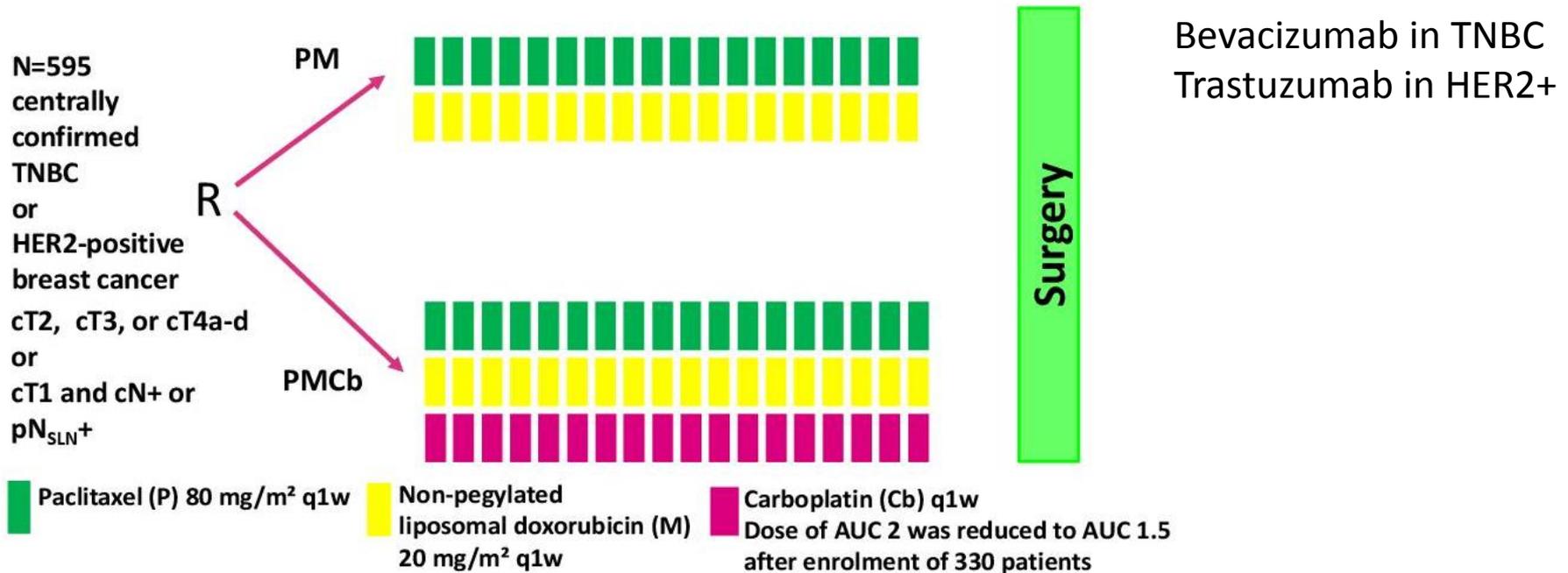
1. non chiaro se allocation concealment adeguato.
2. il panel ha deciso di non abbassare la qualità per performance e detection bias
3. analisi di sottogruppo non pianificata
4. l'intervallo di confidenza molto ampio che comprende la non differenza e crossa la MID

# Outcome di danno

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	platinum-regimen		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	non importante <sup>1,2</sup>	non importante	serio <sup>6</sup>	non importante	nessuno	25/295 (8.5%)	15/293 (5.1%)	<b>OR 1.67</b> (0.85 a 3.25)	<b>3 più per 100</b> (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕⊕ MODERATA	IMPORTANTE
Piastrinopenia grado >=3												
1	studi randomizzati	non importante <sup>1</sup>	non importante	serio <sup>6</sup>	non importante	nessuno	42/295 (14.2%)	1/293 (0.3%)	<b>OR 47.33</b> (6.49 a 347.23)	<b>14 più per 100</b> (da 2 più a 54 più)	⊕⊕⊕ MODERATA	IMPORTANT
Vomito >=3												
1	studi randomizzati	molto serio <sup>1,5</sup>	non importante	serio <sup>1</sup>	non importante	nessuno	16/295 (5.4%)	7/293 (2.4%)	<b>OR 2.25</b> (1.23 a 2.99)	<b>3 più per 100</b> (da 1 più a 4 più)	⊕ MOLTO BASSA	IMPORTANT
Neurotossicità grado >=3												
1	studi randomizzati	molto serio <sup>1,5</sup>	non importante	serio <sup>6</sup>	non importante	nessuno	19/295 (6.4%)	21/293 (7.2%)	<b>OR 0.90</b> (0.47 a 1.70)	<b>1 meno per 100</b> (da 4 meno a 4 più)	⊕ MOLTO BASSA	CRITICAL
Neutropenia febbrile grado >=3												
1	studi randomizzati	non importante <sup>1,2</sup>	non importante	serio <sup>6</sup>	non importante	nessuno	25/295 (8.5%)	15/293 (5.1%)	<b>OR 1.67</b> (0.85 a 3.25)	<b>3 più per 100</b> (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕⊕ MODERATA	IMPORTANTE



# GBG-66:



pCR rates (all patients) 36.9% (PM) vs 43.7% (PMCb); P=.17

pCR rates (HER2+) 36.8% (PM) vs 32.8% (PMCb); OR 0.84; p=.6

pCR rates (TNBC) 36.9% (PM) vs 53.2% (PMCb); OR 1.94; p=.005

# GBG-66: treatment toxicity

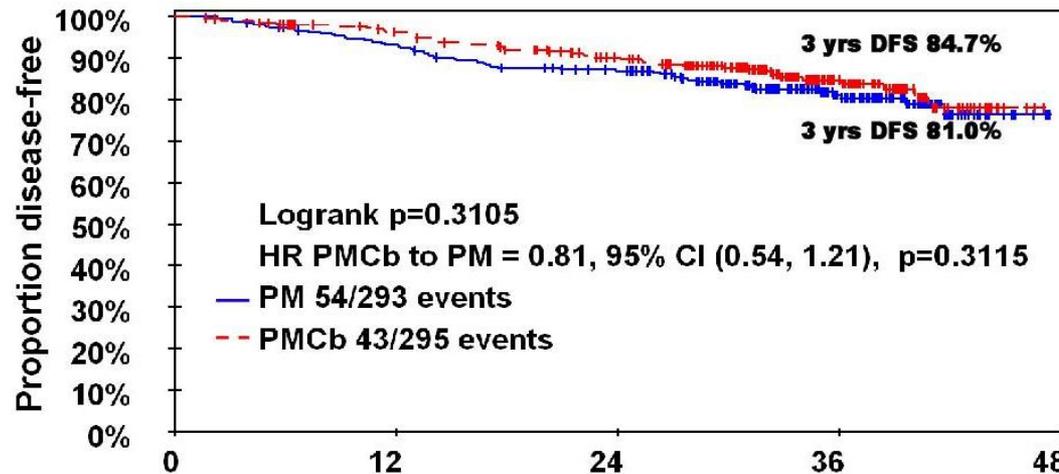
	Treatment without carboplatin (n=293)				Treatment with carboplatin (n=295)				p value*
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
Anaemia	258 (88%)	1 (<1%)	0	0	242 (82%)	42 (14%)	3 (1%)	0	<0.0001
Neutropenia	135 (46%)	63 (22%)	16 (6%)	0	84 (29%)	126 (43%)	66 (22%)	0	<0.0001
Febrile neutropenia	0	12 (4%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	19 (6%)	6 (2%)	0	0.140
Thrombocytopenia	28 (10%)	1 (<1%)	0	0	155 (53%)	38 (13%)	4 (1%)	0	<0.0001
Nausea	155 (53%)	12 (4%)	0	0	184 (62%)	29 (10%)	0	0	0.009
Vomiting	75 (26%)	6 (2%)	1 (<1%)	0	102 (35%)	16 (5%)	0	0	0.087
Diarrhoea	153 (52%)	32 (11%)	0	0	156 (53%)	49 (17%)	2 (<1%)	0	0.033
Mucositis	212 (72%)	44 (15%)	1 (<1%)	0	193 (65%)	45 (15%)	5 (2%)	0	0.654
Anorexia	88 (30%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	99 (34%)	22 (8%)	0	0	0.025
Fatigue	211 (72%)	40 (14%)	0	0	205 (70%)	48 (16%)	1 (<1%)	0	0.358
Hand-foot syndrome	146 (50%)	48 (16%)	0	0	135 (46%)	27 (9%)	0	0	0.009
Skin rash (acneiform)	31 (11%)	6 (2%)	0	0	25 (9%)	0	0	0	0.015
Nail changes	98 (33%)	11 (4%)	0	0	81 (28%)	2 (1%)	0	0	0.012
Peripheral sensory neuropathy	190 (65%)	21 (7%)	0	0	173 (59%)	19 (6%)	0	0	0.746
Fever	85 (29%)	17 (6%)	3 (1%)	0	67 (23%)	11 (4%)	0	0	0.100
Infection	119 (41%)	37 (13%)	7 (2%)	1 (<1%)	126 (43%)	37 (13%)	3 (1%)	1 (<1%)	0.642
Thromboembolic events	12 (4%)	7 (2%)	3 (1%)	0	14 (5%)	7 (2%)	3 (1%)	0	1.000
Pneumonitis	6 (2%)	6 (2%)	3 (1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0.011
Arterial hypertension	33 (11%)	9 (3%)	0	0	29 (10%)	5 (2%)	0	0	0.295
LVEF decrease, congestive heart failure (NYHA), and myocardial infarction	6 (2%)	0	0	1 (<1%)	5 (2%)	2 (<1%)	0	0	1.000
Other cardiac disorders	24 (8%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	20 (7%)	0	0	0	0.030
Surgical complications	3 (1%)	2 (<1%)	0	0	5 (2%)	4 (1%)	0	0	0.450
Other non-haematological adverse events	219 (75%)	67 (23%)	6 (2%)	0	212 (72%)	76 (26%)	1 (<1%)	0	0.777

Data are n (absolute percentage—ie, excluding patients with missing information). The grades of maximal severity per patient are based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC) Version 3.0, except congestive heart failure, which was based on New York Heart Association (NYHA) classification. \*Compares incidence of grades 3–5 between groups. LVEF=left ventricular ejection fraction. NYHA=New York Heart Association.

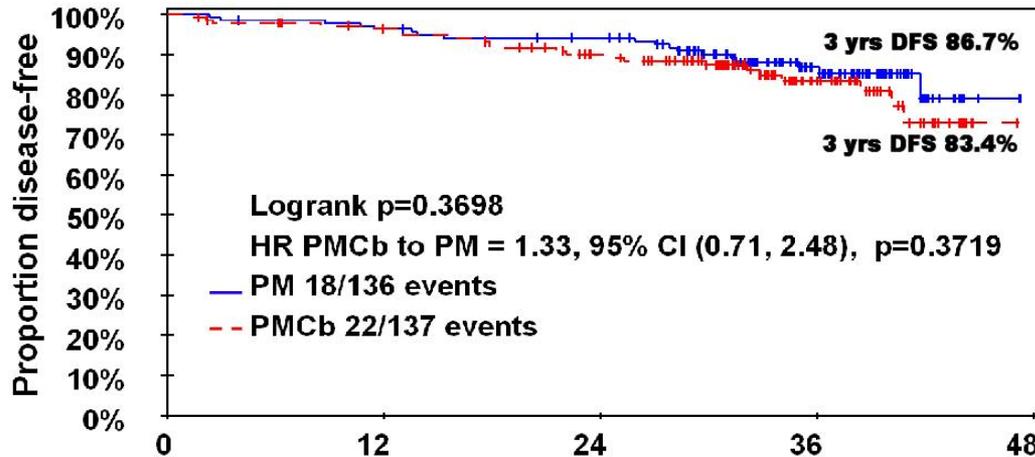
**Table 3: Haematological and non-haematological toxic effects**

# GBG-66: DFS- effect of carboplatin

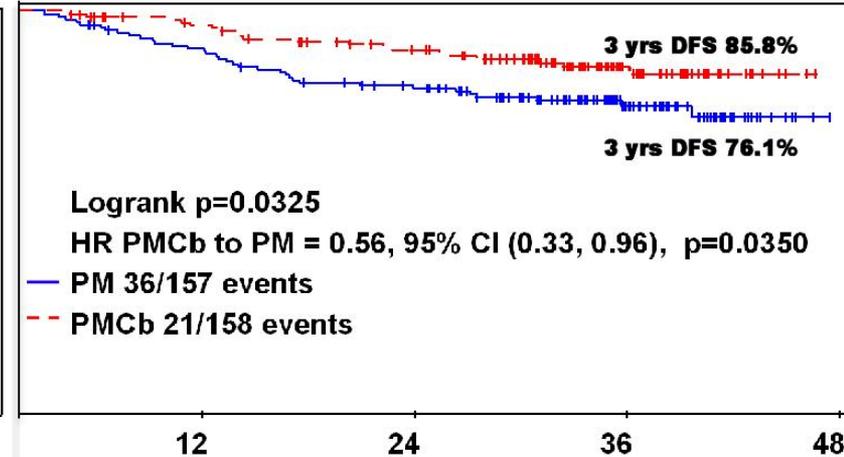
All patients



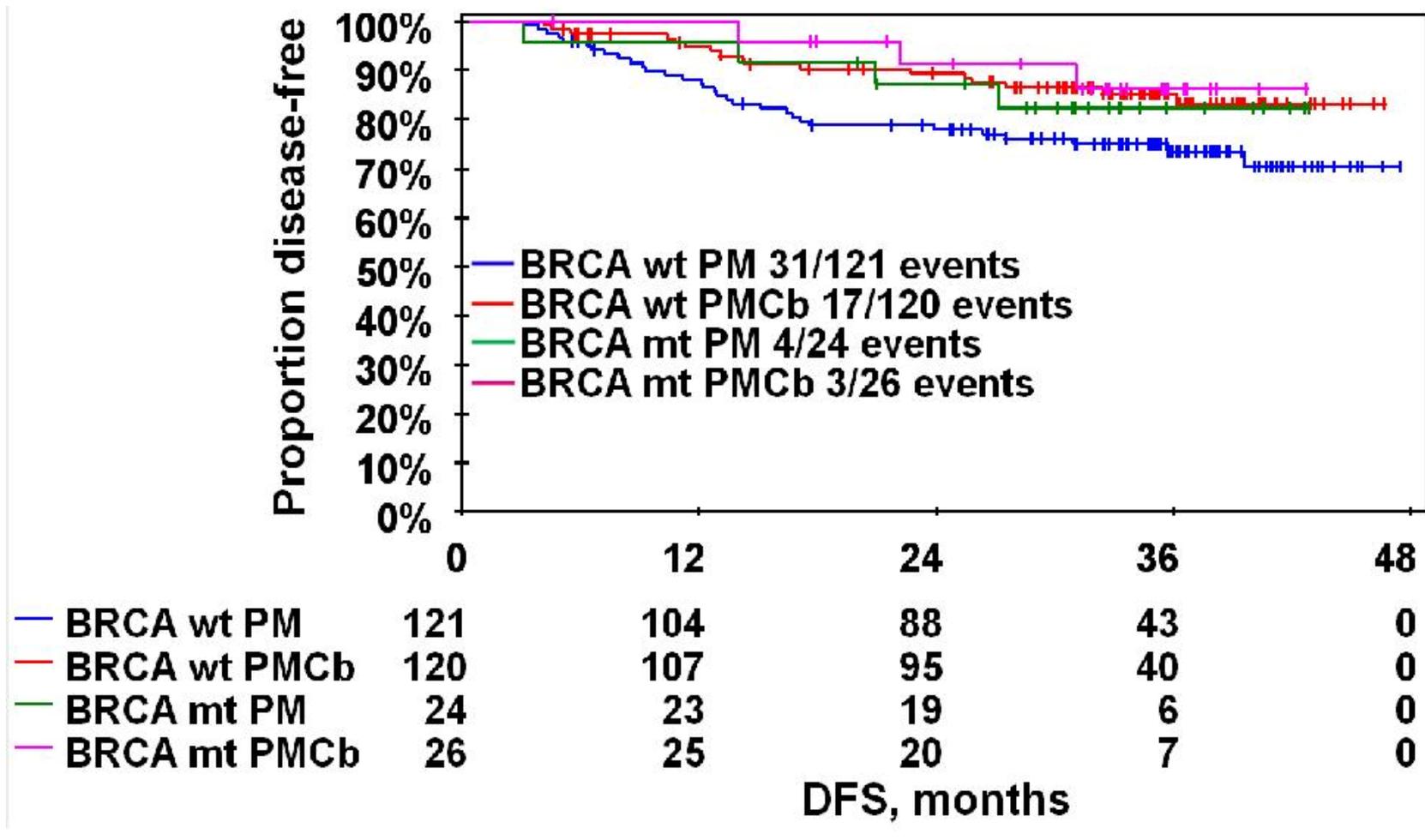
HER2-positive BC



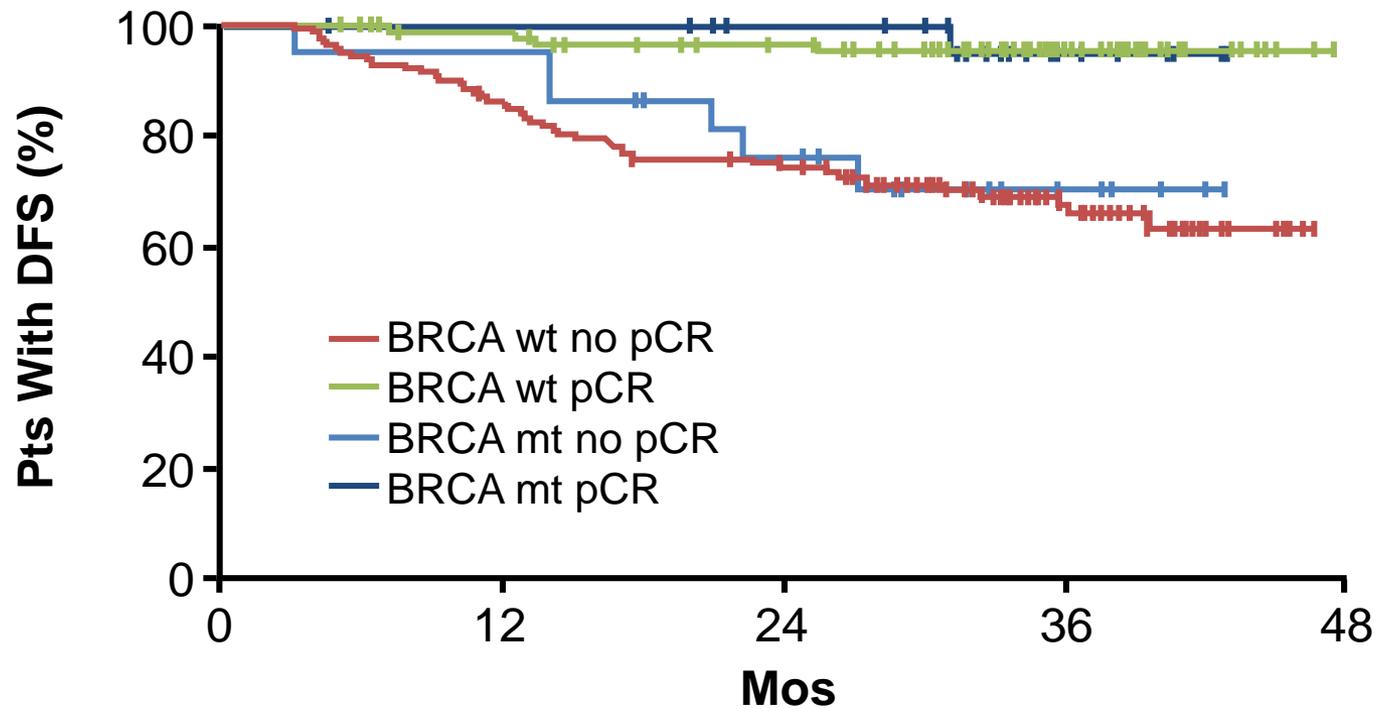
TNBC



# GBG-66: DFS effect by BRCA status and carboplatin in TNBC



# GBG-66: DFS effect by BRCA status and pCR in TNBC



BRCA wt no pCR	140	116	97	44	0
BRCA wt pCR	101	95	86	39	0
BRCA mt no pCR	22	21	15	5	0
BRCA mt pCR	28	27	24	8	0

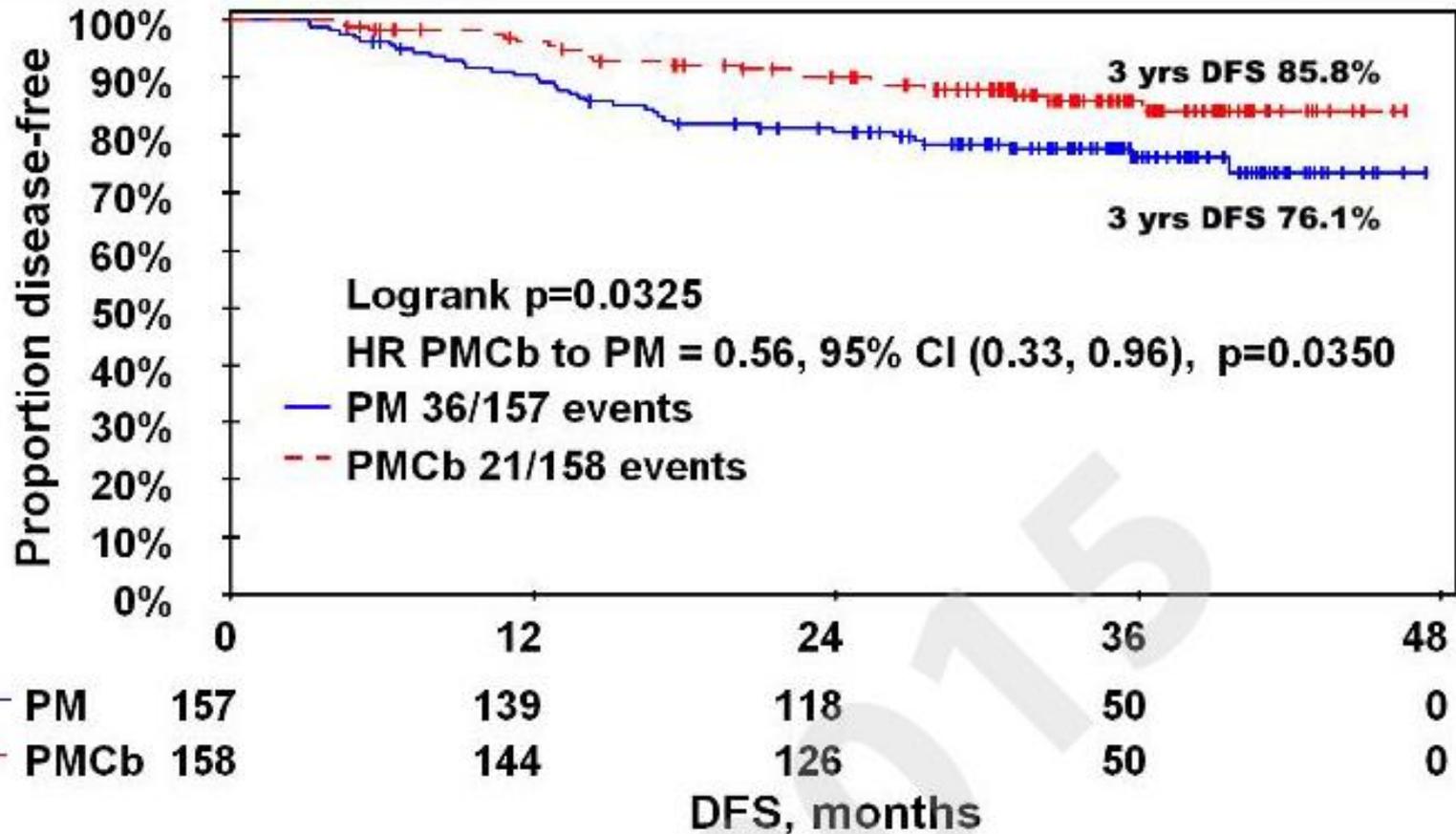


# GeparSixto

San Antonio Breast Cancer Symposium December 12, 2015

GBG  
GERMAN  
BREAST  
GROUP

## DFS: Effect of Carboplatin in TNBC

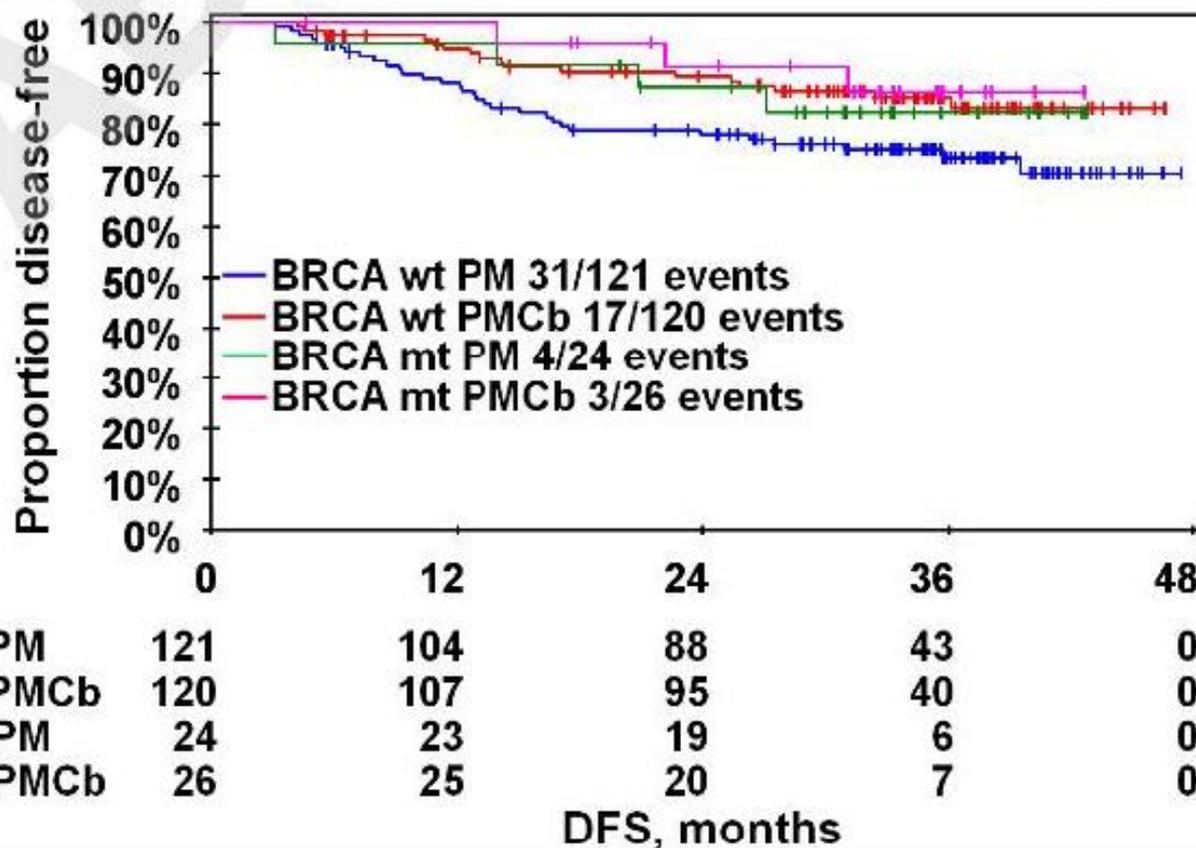


# GeparSixto

San Antonio Breast Cancer Symposium December 12, 2015

GBG  
GERMAN  
BREAST  
GROUP

## DFS by gBRCA Status and Carboplatin in TNBC

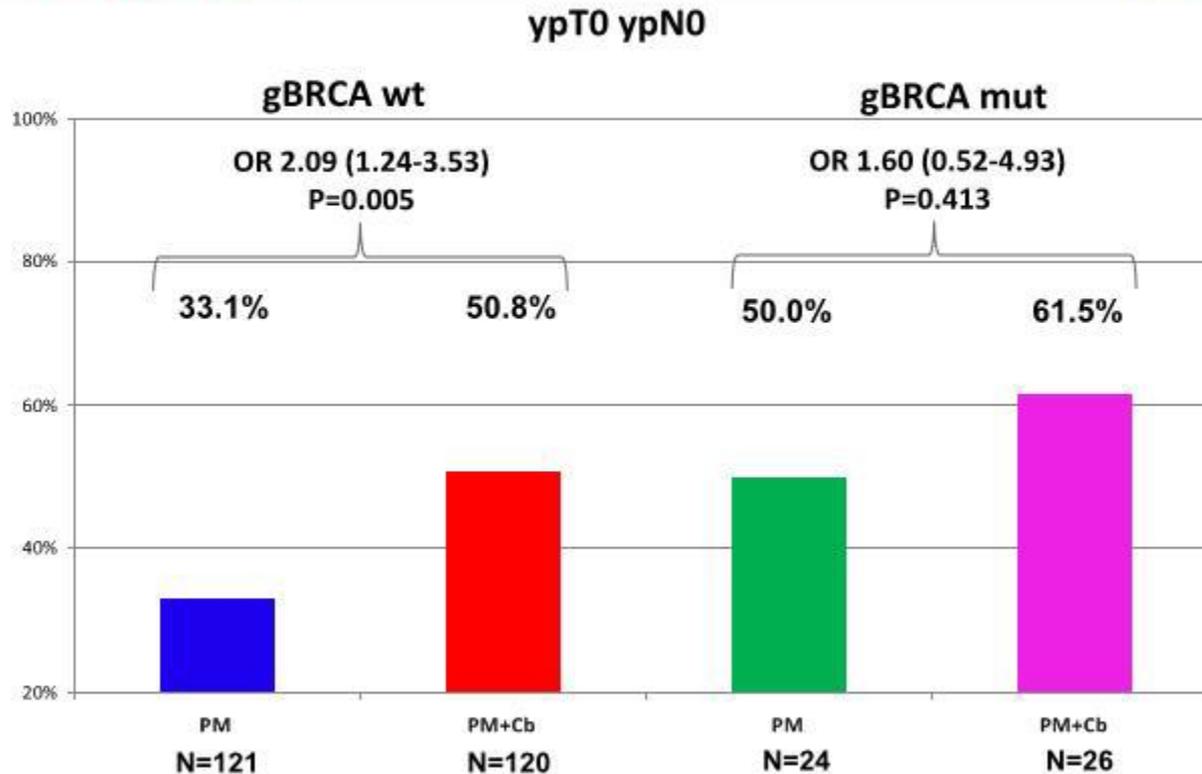


# GeparSixto

San Antonio Breast Cancer Symposium December 12, 2015

GBG  
GERMAN  
BREAST  
GROUP

## pCR Rates by gBRCA Status and Carboplatin in TNBC



AGO-B  
BREAST STUDY GROUP

von Minckwitz G et al., ASCO 2014, updated data; E. Hahnen in prep.

# GeparSixto

## RISULTATI

- pCR nella popolazione totale trattata
  - 36,9% trattamento standard senza carboplatino
  - 43,7% trattamento standard con carboplatino
  - OR 1.33, 95% CI 0,96-1,85,  $p=0,107$
- **pCR nella popolazione tripla-negativa trattata**
  - 36,9% trattamento standard senza carboplatino
  - 53,2% trattamento standard con carboplatino
  - $p=0,005$

# GeparSixto

## RISULTATI

- Gli effetti tossici ematologici e non-ematologici sono stati significativamente più frequenti nel gruppo trattato anche con carboplatino, includendo:
  - Neutropenia G3-4 (65% vs. 27%)
  - Anemia G3-4 (15% vs. <1%)
  - Piastrinopenia G3-4 (14% vs. <1%)
  - Diarrea G3-4 (17% vs. 11%)
- Nel gruppo trattato con carboplatino si è osservato un maggior tasso di *dose discontinuations* rispetto al gruppo non trattato con carboplatino (48% vs. 39%,  $p=0.031$ ).
- Nel gruppo trattato con carboplatino, quando la dose è stata ridotta da 2 AUC a 1.5 AUC, la frequenza della tossicità ematologica di grado 3-4 si è ridotta dall'82% al 70%, mentre la tossicità non ematologica G3-4 si è ridotta dal 78% al 59%.

# GeparSixto

## DISEGNO STATISTICO

- Assumendo un tasso di pCR del 40% nel braccio senza carboplatino
- E prevedendo un tasso di pCR del 49% nel braccio con carboplatino (OR 1.44)
- Necessità di arruolare 592 pazienti ( $\alpha$  level = 0.20 e  $\beta$  level = 0.20)
- Livello di significatività
  - Two-sided  $\alpha = 0.20$  per endpoint primario
  - Two-sided  $\alpha = 0.05$  per gli altri endpoint