

Progetto **CANOA**
CARCINOMA
MAMMARIO:

QUALI NOVITÀ PER IL 2013?

“Saper leggere” uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

Coordinatori scientifici:

Stefania Gori

Giovanni L. Pappagallo

Comitato Scientifico:

Emilio Bria

Massimo Di Maio

Jennifer Foglietta

Alessia Levaggi



Negrar - Verona 22-23 marzo 2013
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria

GLI STUDI DI NON INFERIORITA'

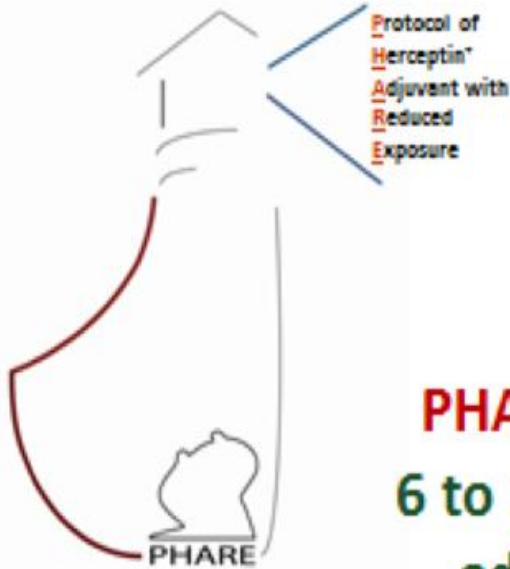
LO STUDIO PHARE

D. Amoroso
Dip. di Oncologia Medica
Ospedale Versilia
Lido di Camaiore (LU)





PHARE study
6 mo vs 12 mo Trastuzumab



PHARE* Trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer

Xavier Pivot, Gilles Romieu, Hervé Bonnefoi, Jean-Yves Pierga, Pierre Kerbrat, Thomas Bachelot, Alain Lortholary, Marc Espié, Pierre Fumoleau, Daniel Serin, Jean-Philippe Jacquin, Christelle Jouannaud, Maria Rios, Sophie Abadie-Lacourtoisie, Nicole Tubiana-Mathieu, Laurent Cany, Stéphanie Catala, David Khayat, Iris Pauporté, Andrew Kramar.



Background

- 1 year of adjuvant trastuzumab has been improving DFS/OS^(1, 2)
- 9 weeks of adjuvant trastuzumab provided similar magnitude of benefit⁽³⁾
- Concerns emerged with cardiac-toxicities following trastuzumab exposure

¹Piccart 2005 ; ²Romond 2005 ; ³Joensuu 2006



Objectives

- **Primary objective**
 - Compare the effect of 6 months versus 12 months of treatment with trastuzumab in terms of disease-free survival
 - Disease-Free Survival (DFS) from randomization to first event
 - local, regional, or distant recurrence, contralateral breast, second non-breast malignancies, or death from any cause
- **Secondary objectives**
 - Cardiotoxicity
 - Distant metastasis Free Survival
 - Overall survival

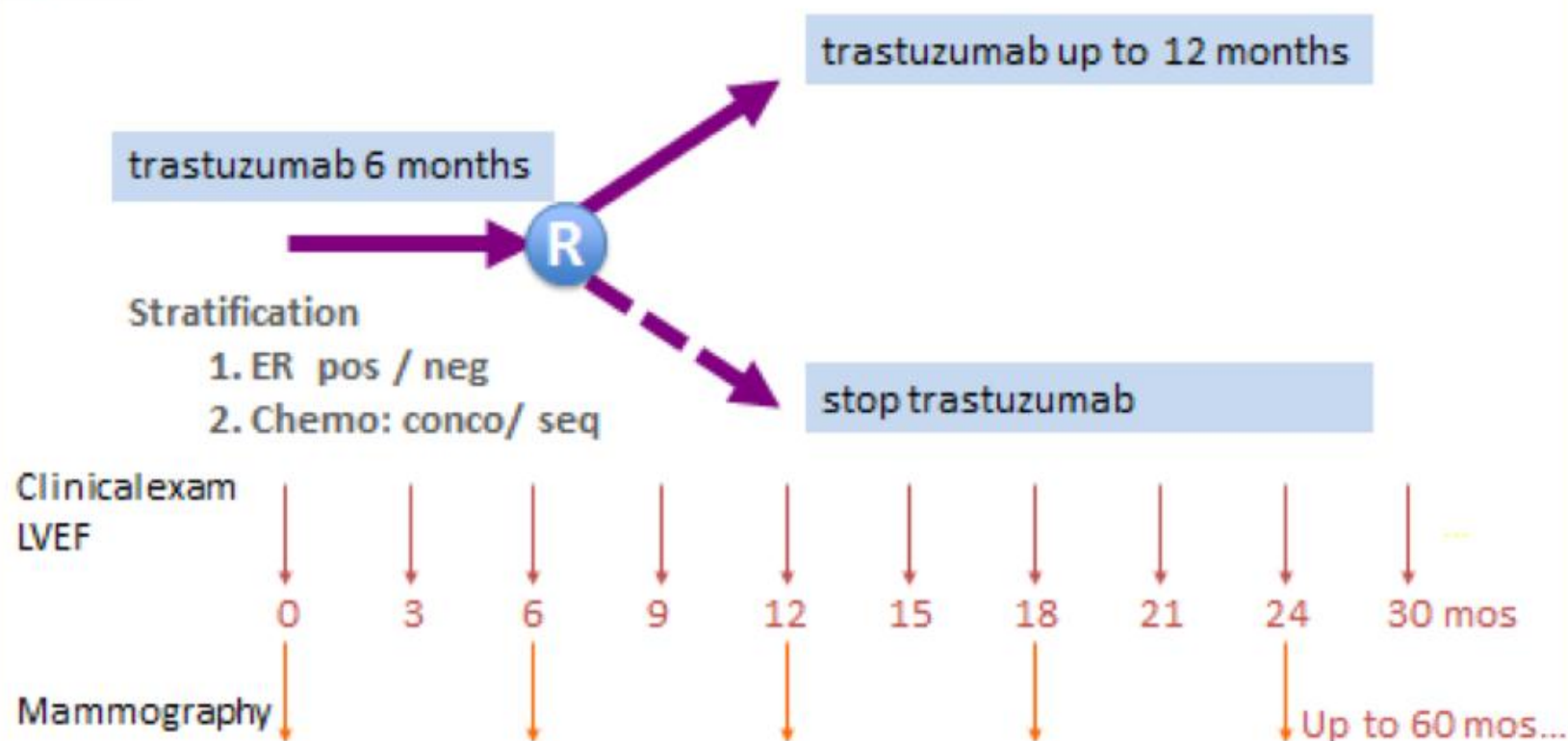


Eligibility

- Non metastatic operable, histologically confirmed adenocarcinoma of the breast
- Axillary nodes positive or negative and tumor size ≥ 10 mm
- At least four cycles of a chemotherapy for this breast cancer
- Patients for whom a 12-month adjuvant treatment with trastuzumab has been initiated
- Baseline LVEF value 3 months after initiation of treatment with trastuzumab allowing to pursue treatment
- Overexpression of HER2 in invasive component of primary tumor
- Signed informed consent
- Patients with history of other cancer eligible



Study design



R: Randomization after informed consent



Statistical Methods

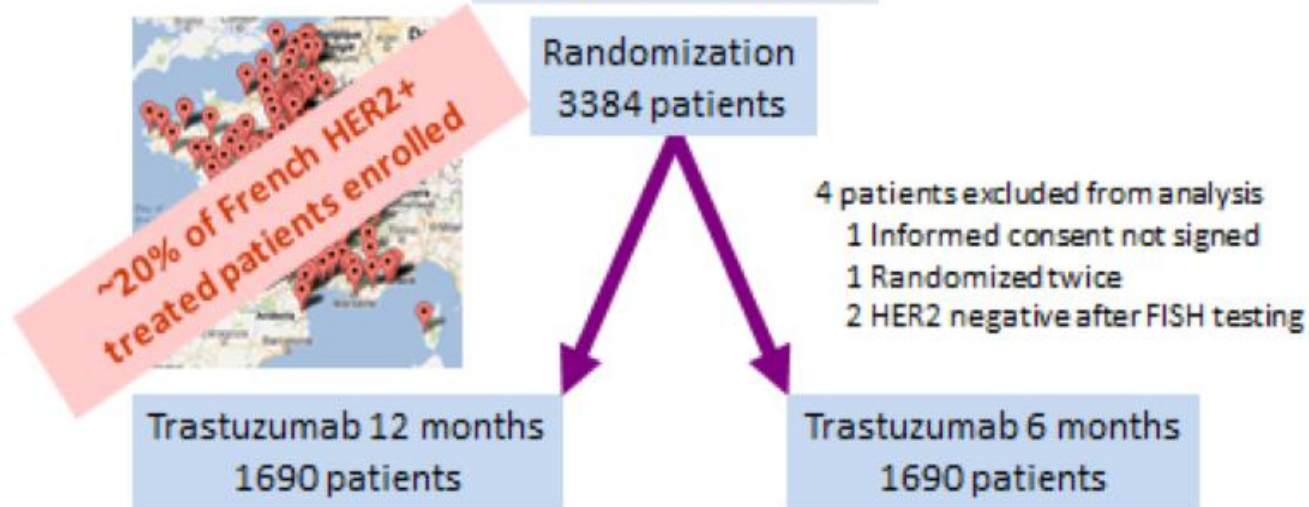
- **Non inferiority randomized trial**
 - 2% variation in terms of absolute difference of recurrence
 - The 95% CI HR margins should not cross the 1.15 boundary
 - 1040 DFS events required for 80% power at 5% level
 - 4 years of accrual and at least 2 years of follow-up
 - HR were estimated from the stratified Cox model

• **Accrual target: 3400 patients**



Study information

Activated: 30/05/2006



• May 28th 2010 – IDMC meeting

"After careful thought and lengthy debate we recommend that entry to the trial be suspended. We do not recommend, at this time, a crossover to a longer duration of intervention for the 6 month group but would reserve the option of such a recommendation for the future, dependent on how the data develop"

ESMO 2012



Patient Characteristics

	12 months n=1690	6 months n=1690
Age, median (range)	54 (21 – 86)	55 (23 – 85)
Tumor: 0 – 2 cm	54.7%	52.4%
2 – 5 cm	38.5%	39.8%
>5 cm	6.8%	7.8%
Nodes: negative	55.4%	54.7%
1 – 3 nodes	30.0%	30.2%
≥4 nodes	14.6%	15.1%
Positive Estrogen receptor	57.6%	58.8%
Inflammatory disease	3.5%	3.4%
SBR: I	3.1%	3.3%
II	41.0%	40.9%
III	55.6%	55.8%

Treatment Characteristics



	12 months n=1690	6 months n=1690
Type of Chemotherapy :		
No Anthracyclines	10.2%	11.8%
Anthracyclines no Taxanes	15.9%	15.5%
Anthracyclines and Taxanes	73.9%	72.7%
Concomitant Chemotherapy	57.8%	57.7%
Sequential Chemotherapy	42.2%	42.3%
Radiotherapy	87.7%	88.2%
Hormonotherapy	50.6%	50.2%
Trastuzumab duration, mean (sd)	11.8 (6.3)	6.3 (1.46)



Cardiac toxicity

	12 months (n=1690)	6 months (n=1690)	P
Cardiac events*	5.7%	1.9%	<0.0001
LVEF** < 50%	6.3%	4.7%	0.04
LVEF** < 50% and ↓ > 10%	4.8%	3.6%	0.071
LVEF** > 50% and ↓ > 15%	7.4%	7.0%	NS

- * Investigator reported events (composite with clinical and LFEV finding)
- ** Based on more than > 25,000 assessments



DFS Events

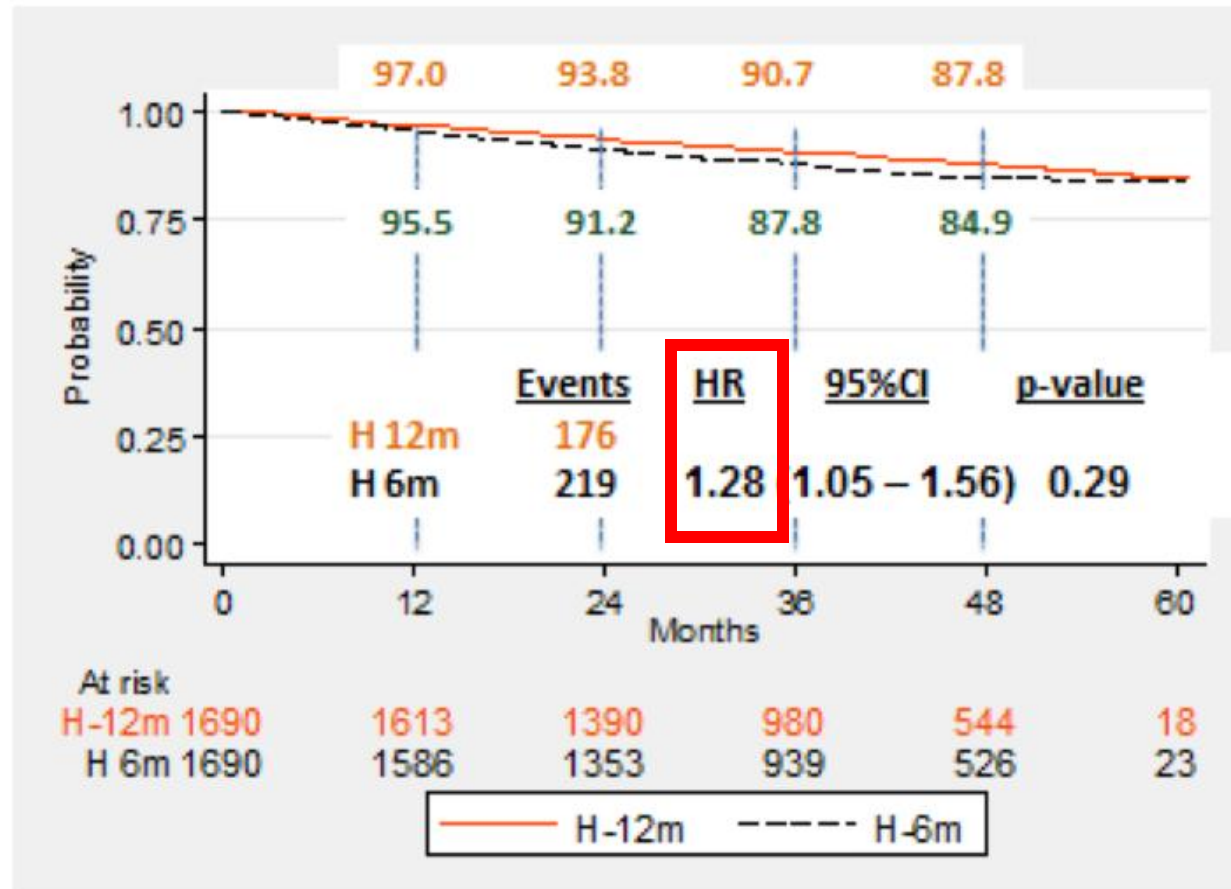
42.5mos. median Follow-up

	12 mos (n=1690)	6 mos (n=1690)
DFS Events (n=394)	10.4%	13.0%
Local Recurrence	1.1%	1.4%
Regional Recurrence	0.6%	0.5%
Distant Recurrence	6.4%	8.3%
Controlateral Breast Cancer	0.4%	0.7%
2 nd Primary Malignancy	1.5%	1.5%
Death	0.4%	0.5%

ESMO e SABCS 2012

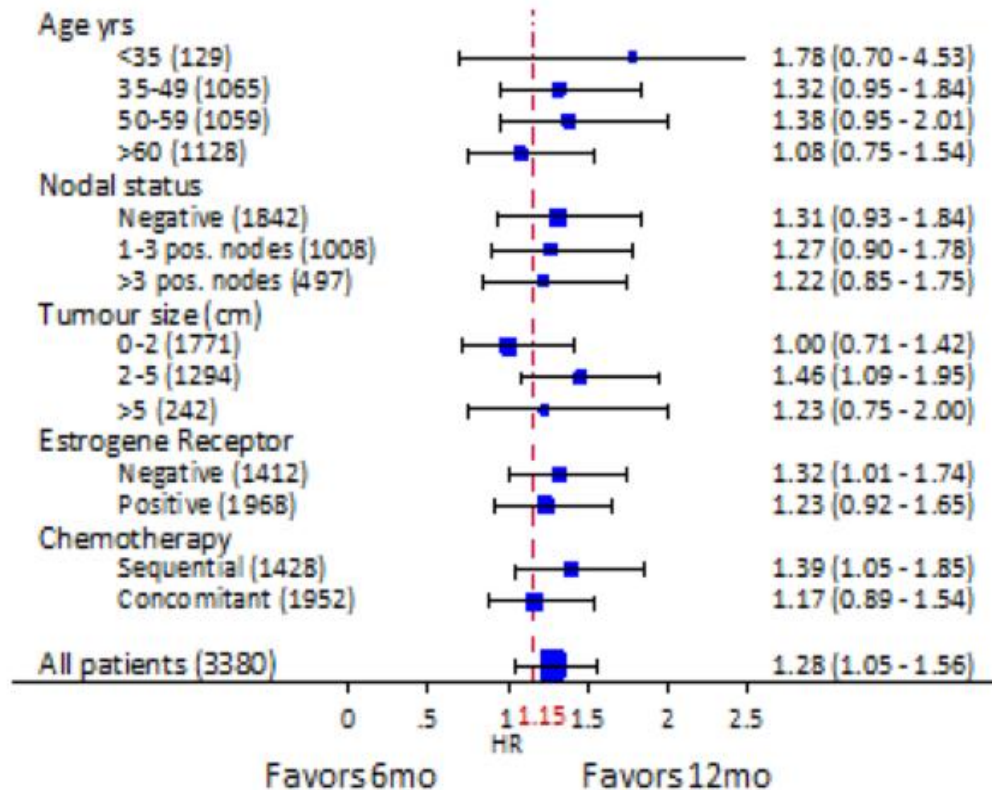


Disease Free Survival





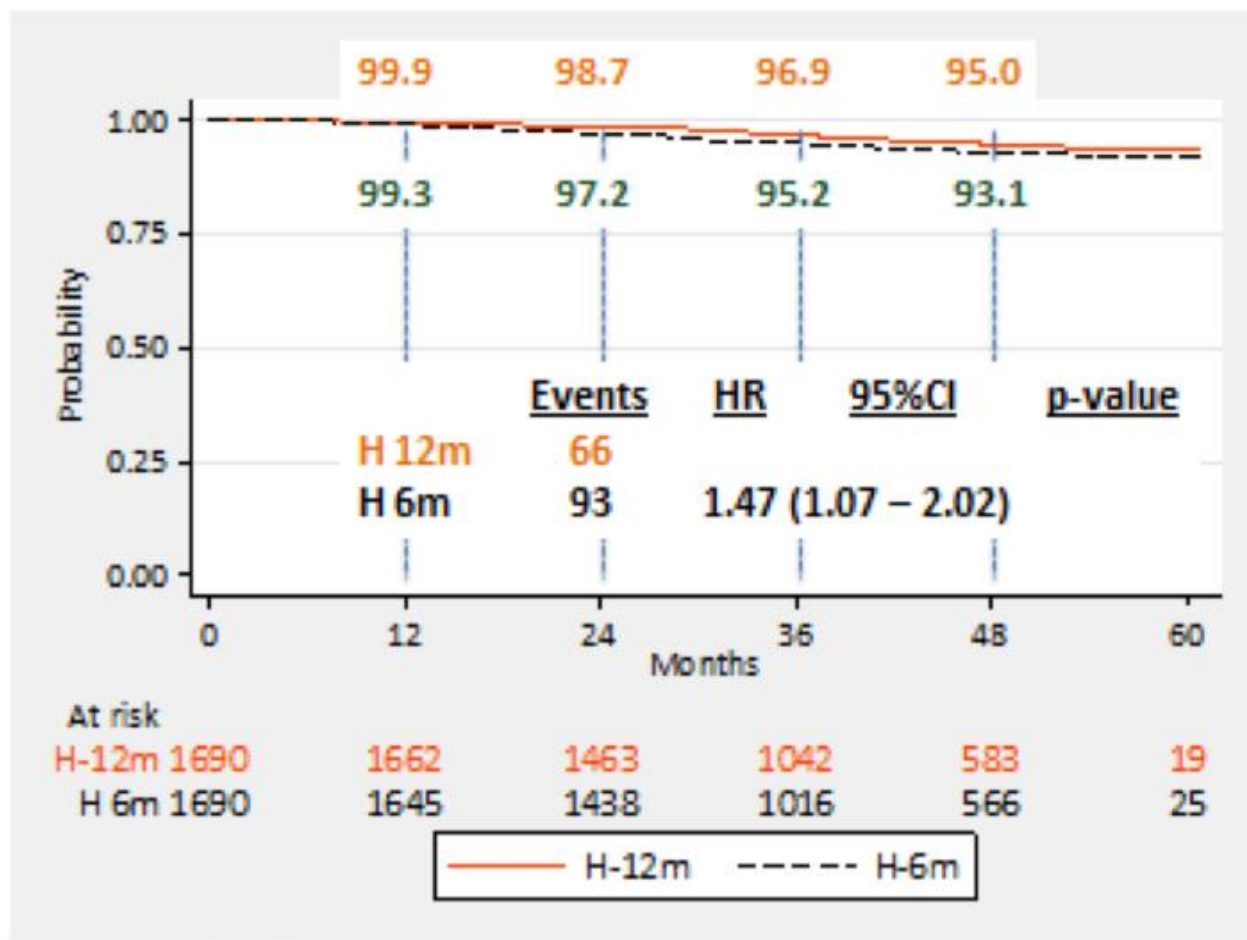
DFS Forest plot



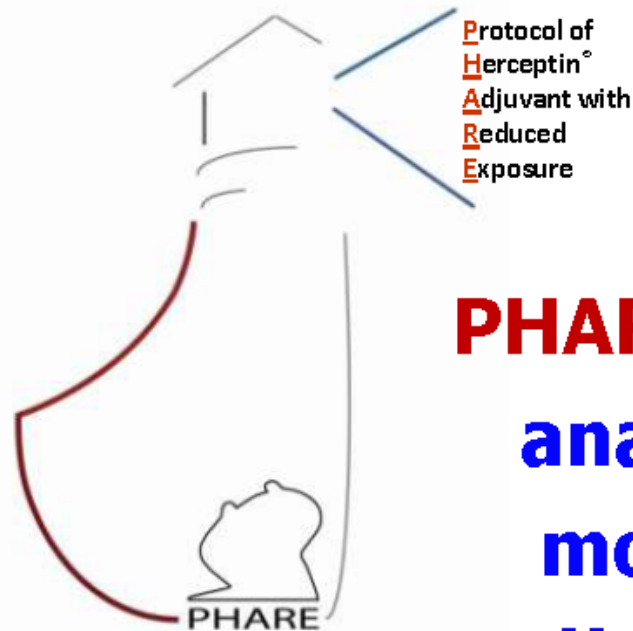


Overall Survival

42.5mos. median FU



SABCS 2012



PHARE* Trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer

Xavier Pivot, Gilles Romieu, Marc Debled, Jean-Yves Pierga, Pierre Kerbrat, Thomas Bachelot, Alain Lortholary, Marc Espié, Pierre Fumoleau, Daniel Serin, Jean-Philippe Jacquin, Christelle Jouannaud, Maria Rios, Sophie Abadie-Lacourtoisie, Nicole Tubiana-Mathieu, Laurent Cany, Stéphanie Catala, David Khayat, Iris Pauporté, Andrew Kramar.

*lighthouse in French

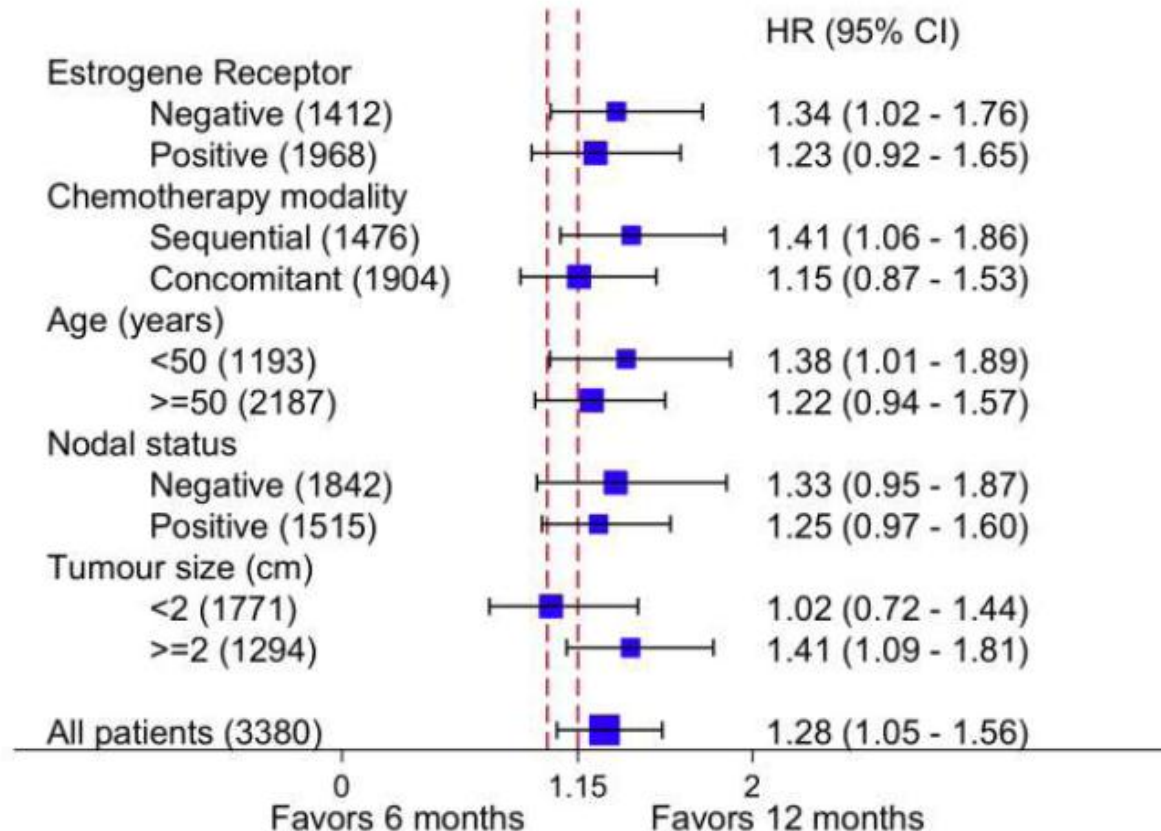


Objective and strategy of subgroup analysis

- The aim of this analysis was to assess the trastuzumab duration effects for specific subgroups
 - Identified by pre-defined stratification factors
 - Estrogen receptor status
 - Sequential or concomitant administration of trastuzumab with chemotherapy
- Assess heterogeneity by interaction tests
 - 0.10 significance level



Subgroup effects

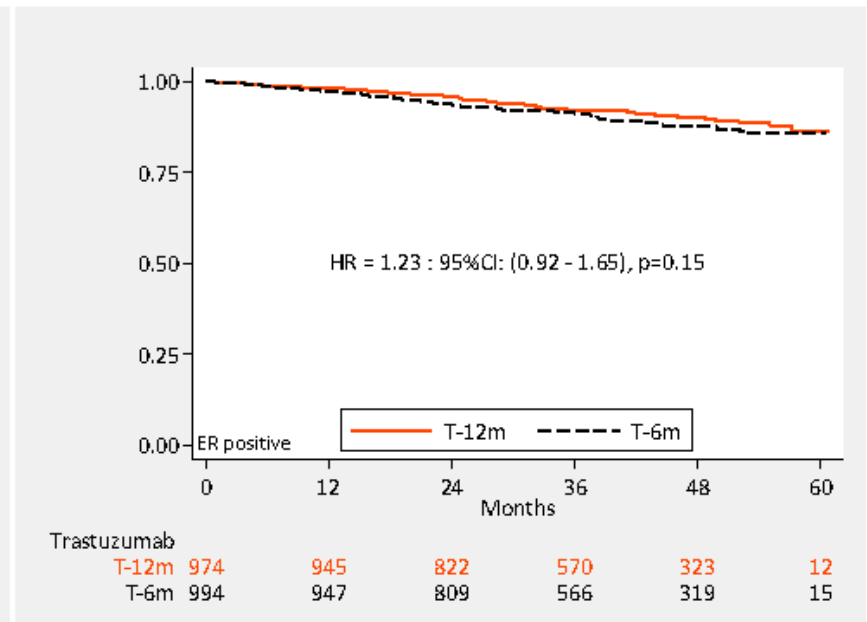
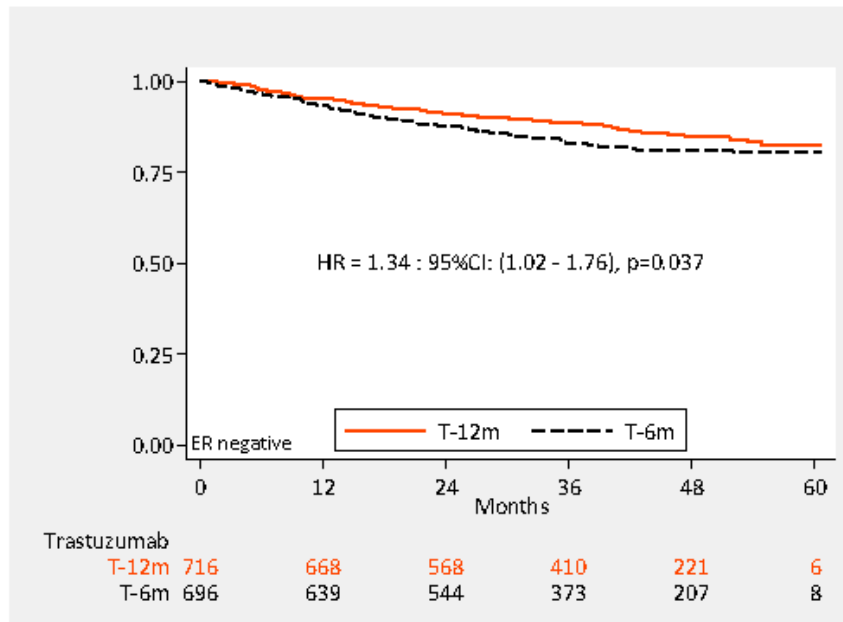




Trastuzumab duration effect: according to ER

ER negative

ER positive



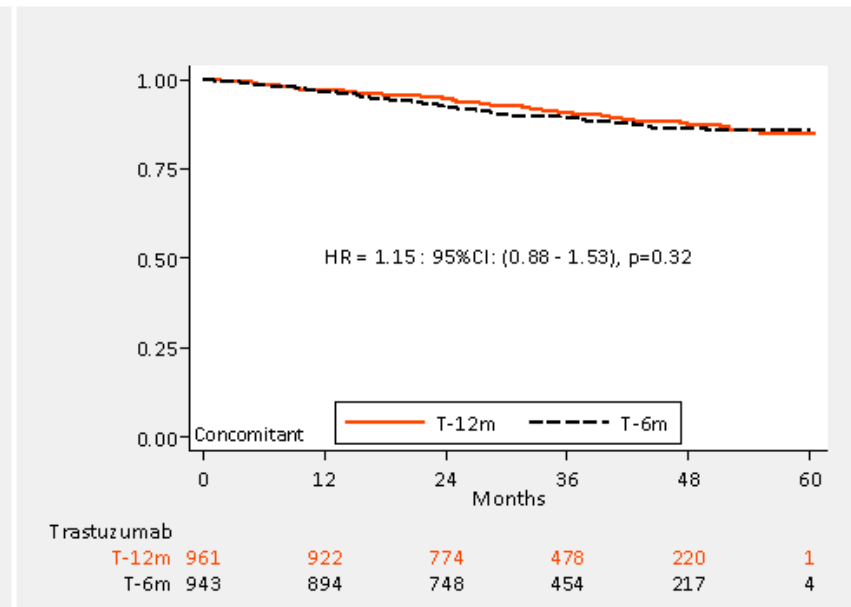
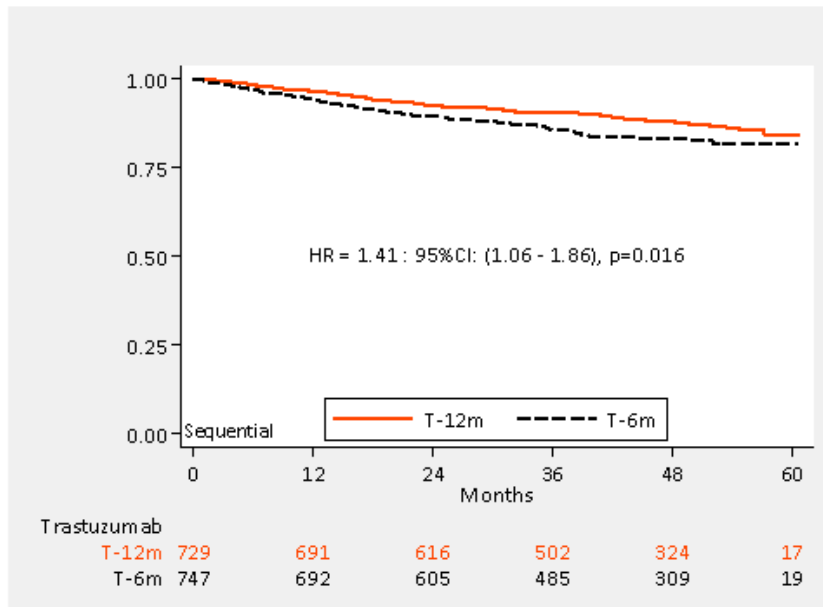
	Trastuzumab 12 months			Trastuzumab 6 months		
	Events	N	DFS-3	Events	N	DFS-3
ER negative	92	716	0.888	117	696	0.829
ER positive	83	974	0.920	102	994	0.912



Trastuzumab duration effect: Treatment modalities

Sequential

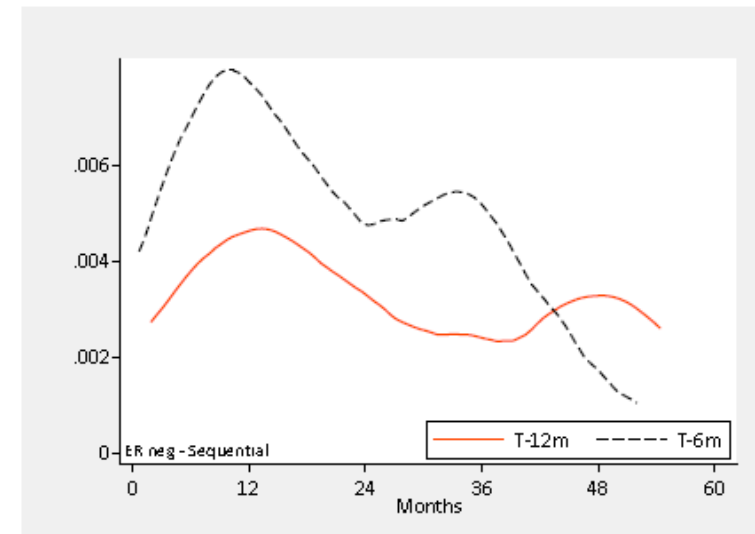
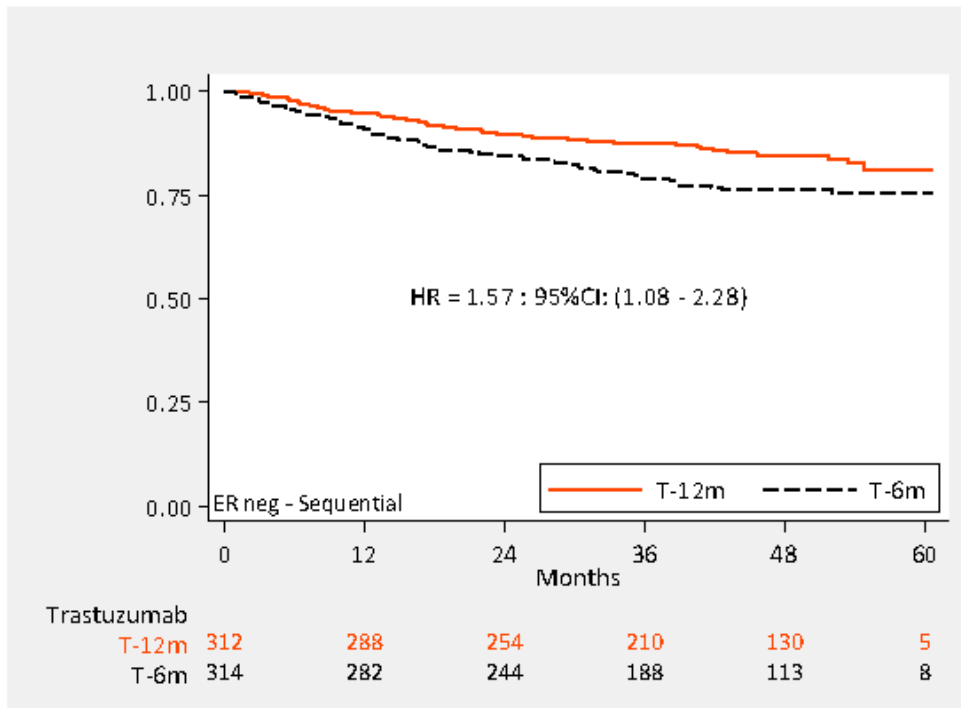
Concomitant



	Trastuzumab 12 months			Trastuzumab 6 months		
	Events	N	DFS-3	Events	N	DFS-3
Sequential	84	729	0.904	117	747	0.857
Concomitant	91	961	0.907	102	943	0.896



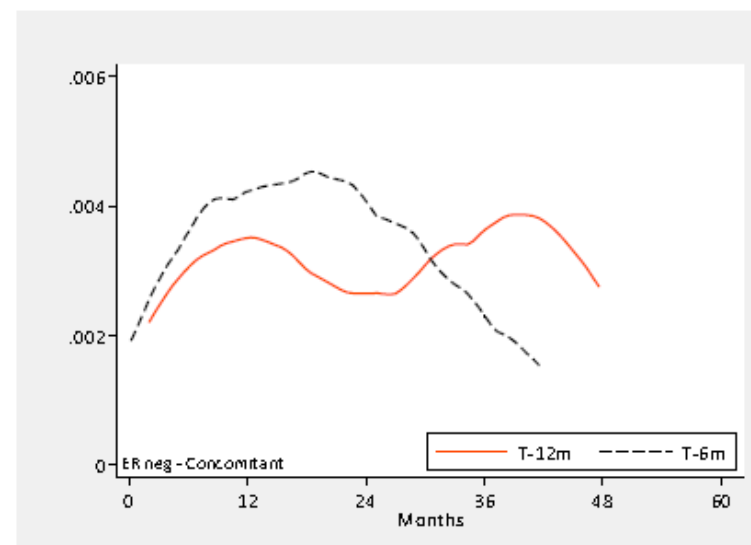
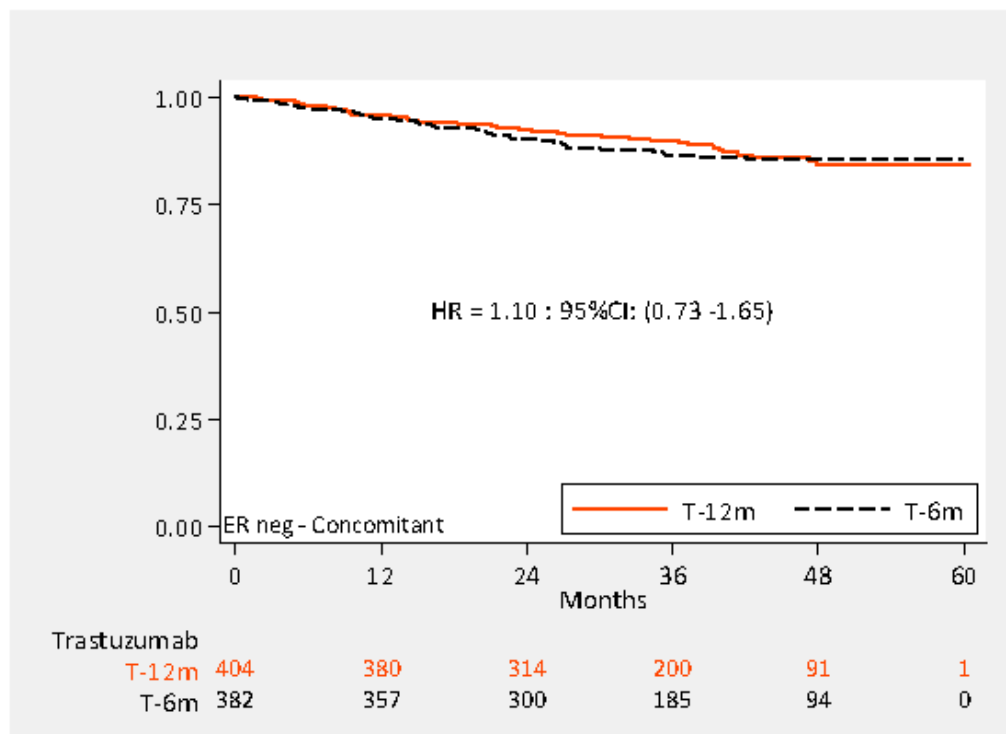
Trastuzumab duration effect: ER negative – Sequential modality



Trastuzumab 12 months			Trastuzumab 6 months		
Events	N	DFS-3	Events	N	DFS-3
46	312	0.875	69	314	0.786
			HR = 1.57	(1.08 – 2.28)	



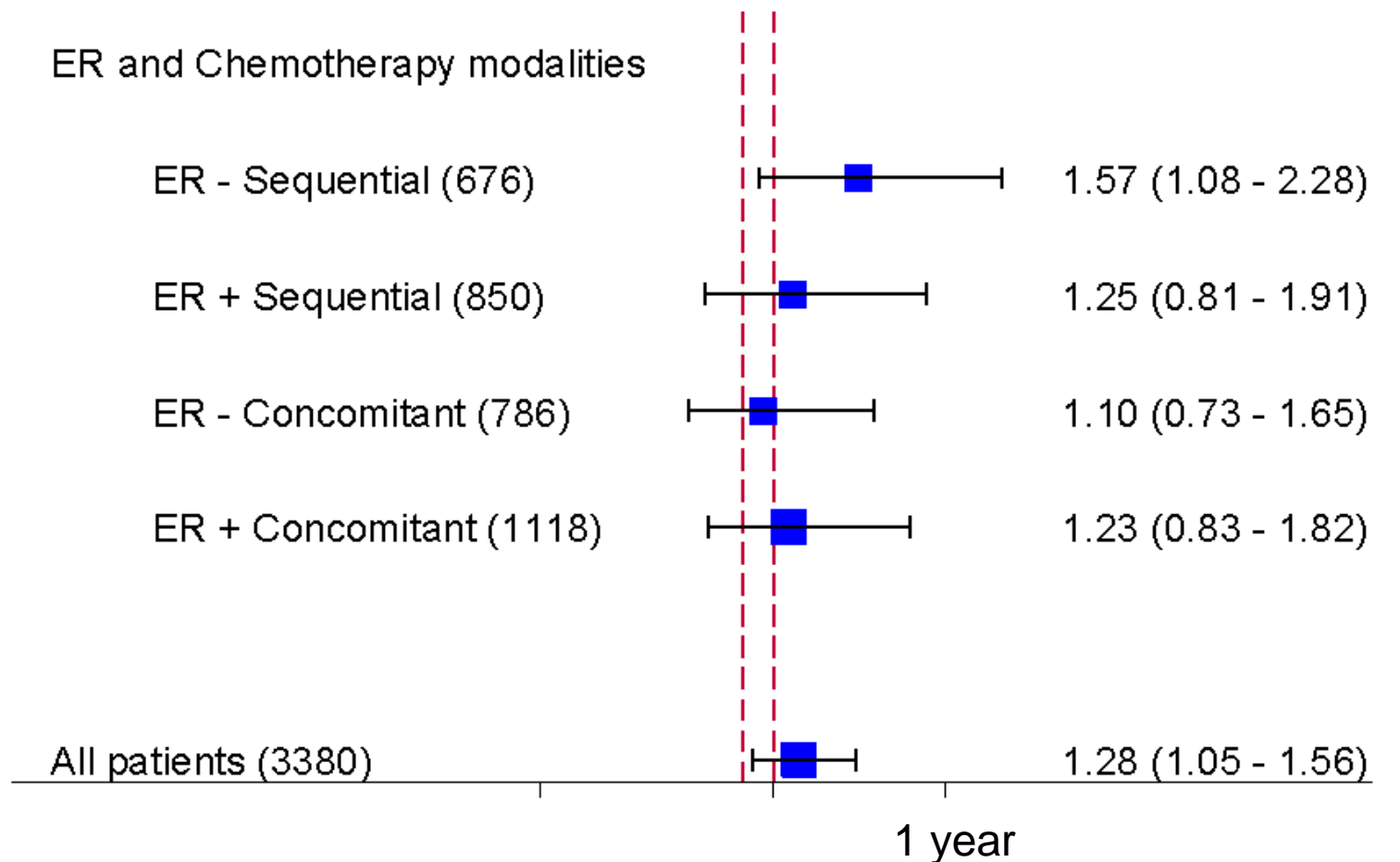
Trastuzumab duration effect: ER negative – concomitant modality



Trastuzumab 12 months			Trastuzumab 6 months		
Events	N	DFS-3	Events	N	DFS-3
46	404	0.898	48	382	0.866
			HR = 1.10	(0.73 - 1.65)	



Conclusion





Conclusion

- PHARE failed to show that 6 months of trastuzumab is non inferior to 12 months
- Subgroups analysis suggested
 - Sequential modality for ER negative tumors impacted the overall results
 - Results in other groups seemed compatible with non-inferiority hypothesis
- PHARE longer FU & PERSEPHONE, SHORTHER & SOLD trial results are expected

Conclusioni, mie...

- “Further exploration of the data, especially in selected subgroups is ongoing; further results will be presented in a couple of months.
- The results probably won’t give a black and white answer, and the researchers will probably need to look at subsets of patients to see who benefits from six months of treatment and who should get a full year,” Prof Pivot said.

- Appunto, che conclusioni possiamo trarre dallo Studio Phare ?
- Aggiunge qualcosa, o modifica, o rinforza lo standard attuale di trattamento ?
- Possiamo utilizzare, e se sì come, i dati per sottogruppi (ancorchè pre-pianificati)?
- O, più semplicemente, continuiamo a ritenere che 1 anno di trattamento sia comunque ed indipendentemente dai sottogruppi, lo standard di trattamento ?

ADJUVANT TRASTUZUMAB

< 1 Year =

6 Months



2 Years

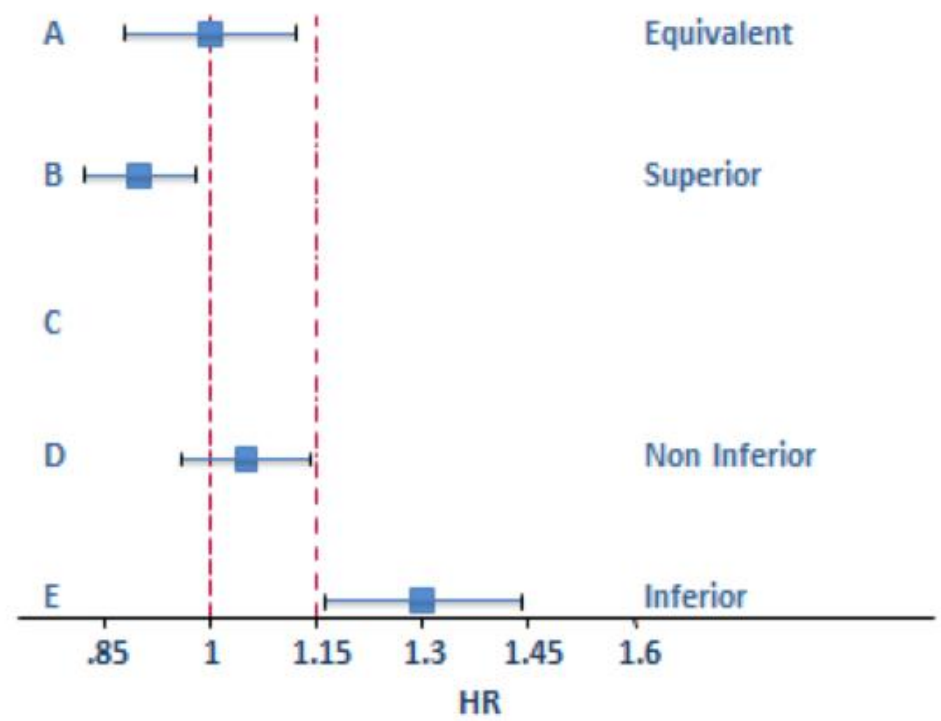
**ONE YEAR ADJUVANT TRASTUZUMAB
REMAINS STANDARD**

La parola al Metodologo....

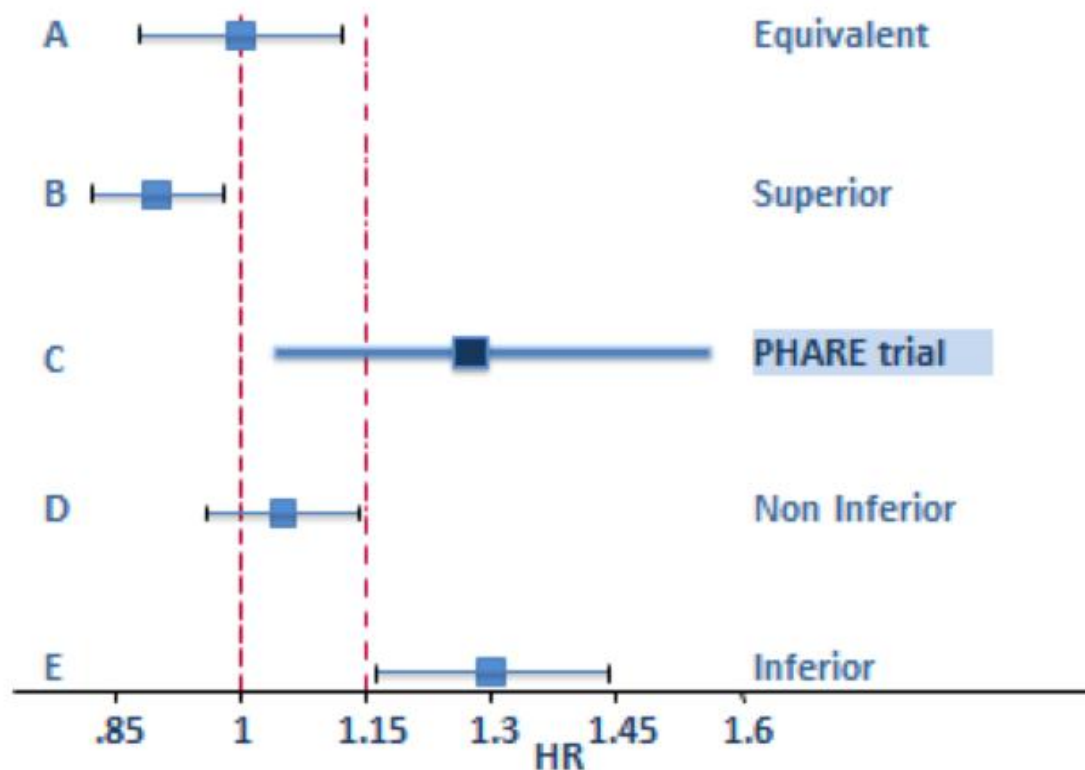
Back Up



Primary endpoint scenarii



Primary endpoint scenarii



- Attualità
- Registrazione
- Qualità
- Prezzi
- Comunicazioni
- Assicurazione e rimborsabilità
- Costi e spesa farmaceutica e attività HTA
- Informazione scientifica
- Sperimentazione e ricerca
- Cooperazioni internazionali
- Procedimenti amministrativi
- Centri studi
- Farmaci contraffatti
- Terapie avanzate
- Trasparenza, valutazione e merito
- Amministrazione Aperta

Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità

L'incertezza del trattamento come fondamento del trial

La sperimentazione clinica randomizzata e controllata (Randomized Controlled Trial, RCT) è universalmente accettata come gold standard della ricerca medica, prevede il confronto di due trattamenti per verificare se essi si equivalgono oppure se uno dei due risultati migliore.

Nel progettare qualsiasi trial clinico non si può prescindere da un principio etico e scientifico fondamentale: il "principio di incertezza". Infatti uno **studio clinico** è giustificato unicamente se il paziente e il medico sono incerti circa il trattamento da adottare tra quelli disponibili. In questa condizione il trial consente di superare l'incertezza e rappresenta il modo migliore per scegliere il trattamento per il paziente. Peraltro, nell'incertezza il trial rappresenta anche l'unico modo eticamente corretto di trattare il paziente: somministrare il trattamento sperimentale senza controllarne l'efficacia significherebbe esporre il paziente a un potenziale rischio ancora non noto; viceversa decidere di non intraprendere il nuovo trattamento significherebbe negare al paziente un potenziale beneficio clinico. Affinché il "principio di incertezza" sia realmente rispettato si devono verificare contemporaneamente due condizioni: che l'impiego del nuovo intervento sia eticamente giustificato e che la scelta del trattamento di confronto sia appropriata.

Il processo di pianificazione di un trial clinico comincia con il riconoscimento e la definizione delle "incertezze" circa il valore relativo dei trattamenti da testare, la traduzione delle "incertezze" in ipotesi di ricerca e la formulazione del testo dell'informazione destinata al paziente.

I tipi di studio

I tipi di studio A seconda del disegno pianificato si parla di studi di superiorità, di non inferiorità e di equivalenza. Scopo di uno studio di superiorità è dimostrare che il nuovo trattamento sia superiore a quello di confronto, attraverso la formulazione di due ipotesi: l'ipotesi nulla della non differenza tra i due interventi testati, e quella alternativa di superiorità del nuovo trattamento. Nella formulazione delle due ipotesi viene stabilita una differenza (D) tra i due interventi, rilevante dal punto di vista clinico, che, se dimostrata, implica la superiorità del nuovo trattamento. Obiettivo degli studi di non inferiorità è quello di dimostrare che un nuovo trattamento non sia peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza limite (-D - 0), che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico, che permetta di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto.

Analogamente, attraverso uno studio di equivalenza si vuole verificare se i due interventi indagati presentino lo stesso profilo di efficacia e di sicurezza, definendo la massima differenza (-D e +D) clinicamente accettabile, che consente di ritenere i