

## SINOSI

<b>Nome dello sponsor/dell'azienda:</b> TESARO	
<b>Nome del prodotto sperimentale:</b> Dostarlimab (detto anche "TSR-042")	
<b>Nome del principio attivo:</b> Dostarlimab	
<b>Titolo dello studio:</b> Studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco su dostarlimab (TSR-042) più carboplatino-paclitaxel rispetto a placebo più carboplatino-paclitaxel in pazienti affette da cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato (RUBY)	
<b>Centri dello studio:</b> approssimativamente da 100 a 200 centri dello studio in circa 20 paesi	
<b>Periodo studiato (anni):</b> Data stimata dell'arruolamento del primo soggetto: terzo trimestre del 2019 Data stimata del completamento dello studio da parte dell'ultimo soggetto: terzo trimestre del 2025	<b>Fase di sviluppo:</b> 3
<b>Obiettivi:</b> <b>Primario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) con il trattamento a base di dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto a quella con il trattamento a base di placebo più carboplatino-paclitaxel, valutata dallo sperimentatore in base alla versione 1.1 dei criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST v.1.1), in: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tutti i soggetti con cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato</li> <li>– Soggetti con cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato che presenta elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)</li> </ul> </li> </ul> <b>Secondari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare le seguenti misure di beneficio clinico del trattamento con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al trattamento con placebo più carboplatino-paclitaxel in soggetti con cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato: <ul style="list-style-type: none"> <li>– PFS basata sulla valutazione centrale indipendente in cieco (BICR)</li> <li>– Sopravvivenza complessiva (OS)</li> <li>– Tasso di risposta obiettiva (ORR)</li> <li>– Durata della risposta (DOR)</li> <li>– Tasso di controllo della malattia (DCR)</li> </ul> </li> </ul>	

- Esiti riferiti dai pazienti (PRO): scala di valutazione europea della qualità della vita, in 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L) e questionari sulla qualità della vita (QLQ-C30 [Principale] e QLQ-EN24 [Modulo sul cancro endometriale]) dell'Organizzazione europea per la ricerca e la cura del cancro (EORTC)

- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al placebo più carboplatino-paclitaxel

**Esplorativi:**

- Caratterizzare i biomarcatori genomici circolanti nel sangue, che potrebbero essere predittivi della risposta a dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al placebo più carboplatino-paclitaxel
- Valutare nel tessuto tumorale i biomarcatori che potrebbero essere predittivi della risposta a dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al placebo più carboplatino-paclitaxel (per es. espressione del ligando 1 di morte cellulare programmata)
- Esplorare le variazioni dei biomarcatori (per es. cellule immunitarie, proteine immunitarie e firme immunitarie) nel sangue successivamente al trattamento con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al trattamento con placebo più carboplatino-paclitaxel
- Valutare la farmacocinetica (PK) e l'immunogenicità di dostarlimab

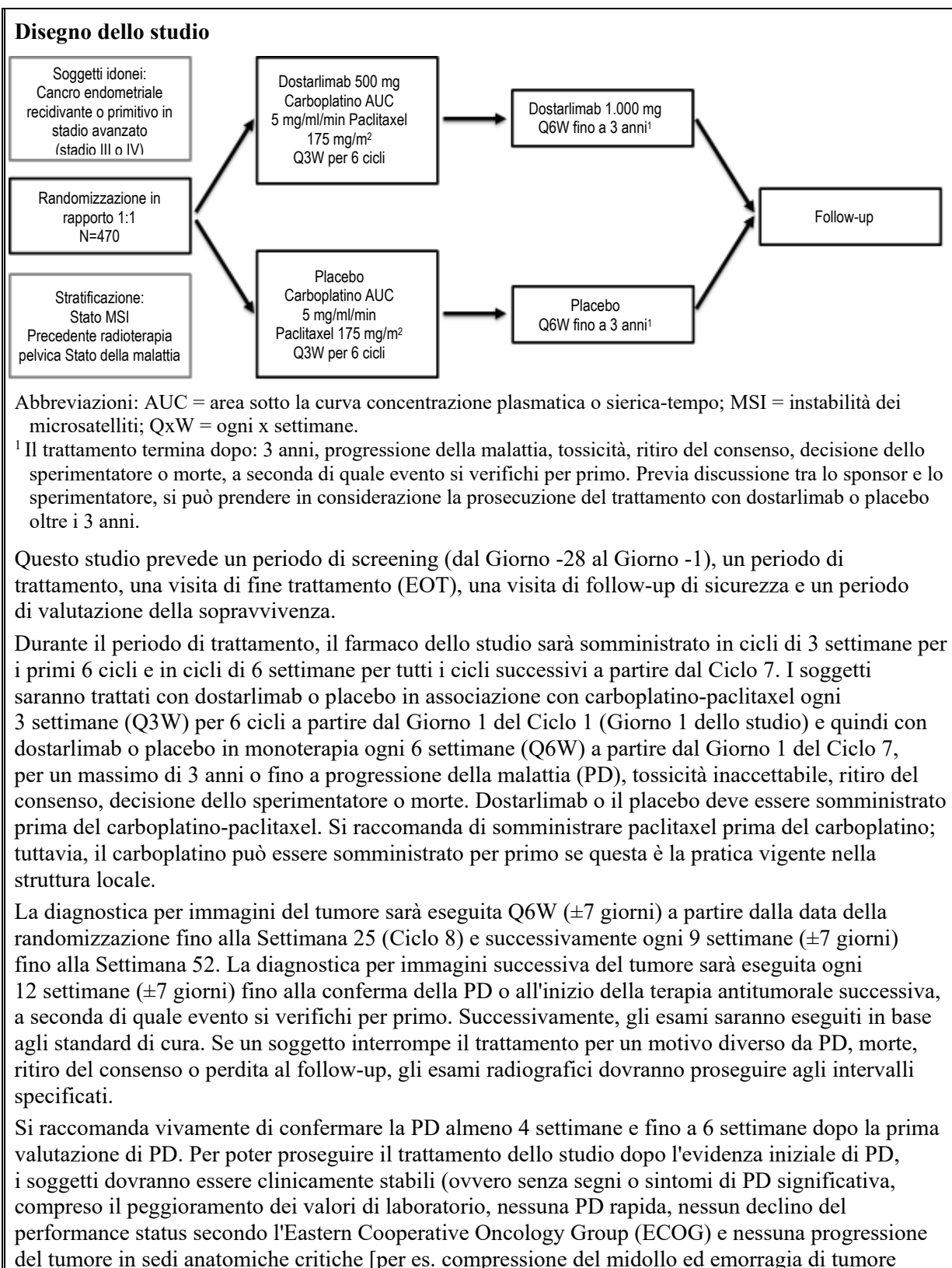
**Metodologia:**

**Disegno generale dello studio**

Questo è uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di dostarlimab più carboplatino-paclitaxel rispetto al placebo più carboplatino-paclitaxel in pazienti affette da cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato (stadio III o IV).

I soggetti idonei saranno randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel o con placebo più carboplatino-paclitaxel e saranno stratificati in funzione dello stato di instabilità dei microsatelliti (MSI) (MSI-H o microsatelliti stabili [MSS]), della precedente radioterapia esterna della zona pelvica (sì o no) e dello stato della malattia (recidivante, primitiva in stadio III o primitiva in stadio IV). È pianificato l'arruolamento nello studio di circa 470 soggetti.

Il disegno dello studio è descritto di seguito.



intracranico], che necessiti di un intervento medico d'urgenza). Si raccomanda vivamente di non interrompere il trattamento dei soggetti clinicamente stabili fino alla conferma di PD.

Le valutazioni dei PRO (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 ed EORTC-QLQ-EN24) saranno raccolte a ogni visita al centro e durante ogni valutazione di follow-up della sopravvivenza.

Saranno prelevati campioni di sangue di tutti i soggetti prima e dopo la somministrazione del trattamento, per la valutazione della PK e dell'immunogenicità. La PK e l'immunogenicità saranno analizzate solo nei soggetti trattati con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel. I campioni di sangue per l'analisi del DNA del tumore circolante e di altri biomarcatori saranno prelevati allo screening e insieme ai campioni prelevati per le misurazioni PK.

La raccolta e la registrazione di tutti gli eventi avversi (AE) di ogni soggetto avrà inizio il giorno della firma del modulo di consenso informato. Gli AE non gravi saranno raccolti fino al giorno della visita EOT (vedere la Sezione 7.1). Gli eventi avversi gravi (SAE) devono essere segnalati fino a 90 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio o fino a quando il soggetto inizierà una terapia antitumorale alternativa, a seconda di quale evento si verifichi per primo. I SAE correlati al farmaco dello studio saranno raccolti fino a 90 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio. Eventuali gravidanze dovranno essere registrate fino a 180 giorni dopo il trattamento.

Lo studio sponsorizzato da Tesaro sarà svolto in collaborazione con i gruppi accademici della European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups Model C (condotto dalla Nordic Society of Gynaecological Oncology Clinical Trial Unit [Studio ENGOT-EN6]) e dal Gynecologic Oncology Group. Sarà stabilito un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) per l'esame periodico dei dati di sicurezza non in cieco. La frequenza degli incontri e le informazioni relative ai dati da esaminare saranno descritte nello statuto dell'IDMC. Inoltre, in questo studio verrà utilizzato un Comitato direttivo; le informazioni dettagliate saranno riportate nello statuto del Comitato direttivo stesso.

**Numero di soggetti (pianificato): 470**

**Diagnosi e principali criteri di inclusione:**

1. Soggetti di sesso femminile di almeno 18 anni di età, che siano in grado di comprendere le procedure dello studio e acconsentano a partecipare allo studio fornendo il consenso informato scritto.
2. Soggetti con cancro endometriale recidivante o in stadio avanzato, comprovato istologicamente o citologicamente.
3. I soggetti dovranno fornire un campione di tessuto tumorale adeguato allo screening per la determinazione dello stato MSI.

Nota: la qualità del campione di tessuto tumorale deve essere confermata dal laboratorio centrale durante lo screening. I soggetti non dovranno essere randomizzati senza la conferma del laboratorio centrale.

4. I soggetti devono presentare malattia primitiva in stadio III o in stadio IV o primo cancro endometriale recidivante (vedere la stadiazione dell'International Federation of Gynecology and Obstetrics nell'[Appendice 4](#)) con un basso potenziale di cura mediante radioterapia o chirurgia, da sole o in associazione, e devono soddisfare almeno uno dei seguenti criteri:
  - a. Il soggetto presenta malattia primitiva in stadio da IIIA a IIIC1 con malattia valutabile o misurabile mediante i criteri RECIST v.1.1 in base alla valutazione dello sperimentatore. Le lesioni che sono dubbie o possono essere rappresentative di una variazione post-operatoria devono essere sottoposte a biopsia e deve essere confermata la presenza di tumore.

- b. Il soggetto presenta malattia primitiva in stadio IIIC1 con istologia carcinosarcomatosa, a cellule chiare, sierosa o mista (contenente  $\geq 10\%$  di istologia carcinosarcomatosa, a cellule chiare o sierosa) indipendentemente dalla presenza di malattia valutabile o misurabile mediante diagnostica per immagini.
- c. Il soggetto presenta malattia primitiva in stadio IIIC2 o in stadio IV.
- d. Il soggetto presenta prima malattia recidivante ed è naïve alla chemioterapia.
- e. Il soggetto è stato trattato precedentemente con chemioterapia sistemica neo-adiuvante/adiuvante e ha mostrato una recidiva o PD  $\geq 6$  mesi dopo aver portato a termine il trattamento (prima recidiva).

Nota: i soggetti con sarcoma uterino non sono ammessi.

5. Il soggetto presenta un performance status secondo l'ECOG di 0 o 1.
6. Il soggetto ha una funzionalità adeguata degli organi, definita come:
  - a. Conta assoluta dei neutrofili  $\geq 1.500$  cellule/ $\mu$ l
  - b. Piastrine  $\geq 100.000$  cellule/ $\mu$ l
  - c. Emoglobina  $\geq 9$  g/dl o  $\geq 5,6$  mmol/l
  - d. Creatinina sierica  $\leq 1,5$  volte il limite superiore della norma (ULN) o clearance della creatinina calcolata  $\geq 50$  ml/min utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault per i soggetti con livelli di creatinina  $> 1,5$  volte l'ULN del centro
  - e. Bilirubina totale  $\leq 1,5$  volte l'ULN e bilirubina diretta  $\leq 1$  volta l'ULN
  - f. Aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi  $\leq 2,5$  volte l'ULN, con l'eccezione della presenza di metastasi del fegato, nel qual caso i valori devono essere  $\leq 5$  volte l'ULN
  - g. Rapporto internazionale normalizzato o tempo di protrombina (PT)  $\leq 1,5$  volte l'ULN e tempo di tromboplastina parziale attivata  $\leq 1,5$  volte l'ULN. I soggetti sottoposti a terapia anticoagulante devono presentare un PT o una tromboplastina parziale che rientri nell'intervallo terapeutico dell'uso previsto degli anticoagulanti.
7. Il soggetto deve presentare un test di gravidanza sierico negativo eseguito nelle 72 ore precedenti alla prima dose del farmaco dello studio, a meno di non essere più in età fertile. L'età non fertile è definita come segue:
  - a. Il soggetto ha  $\geq 45$  anni di età e non ha avuto cicli mestruali da  $> 1$  anno.
  - b. Valore dell'ormone follicolo-stimolante nell'intervallo post-menopausale alla valutazione di screening in caso di soggetto amenorroidico da  $< 2$  anni senza isterectomia e ovariectomia.
  - c. Soggetto sottoposto a isterectomia, a ooforectomia bilaterale o legatura delle tube.
    - L'isterectomia o l'ooforectomia documentata deve essere confermata dalle cartelle cliniche della procedura effettiva o confermata mediante ecografia, risonanza magnetica (RM) o tomografia computerizzata (TAC).
    - La legatura delle tube deve essere confermata dalle cartelle cliniche della procedura effettiva, altrimenti il soggetto deve soddisfare il criterio di inclusione 8.
    - Si devono recuperare correttamente le informazioni tra i documenti di origine del centro.

8. I soggetti in età fertile devono acconsentire a utilizzare 2 metodi contraccettivi adeguati con i propri partner a partire dalla visita di screening e fino a 180 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio. Nota: l'astinenza è accettabile solo se è il metodo contraccettivo abituale e preferito del soggetto.

**Criteri di esclusione:**

1. Il soggetto è stato sottoposto a chemioterapia sistemica neo-adiuvante/adiuvante per la malattia primitiva in stadio III o IV e:
  - a. non ha presentato una recidiva o PD prima dell'arruolamento nello studio

OPPURE

  - b. ha mostrato una recidiva o PD entro 6 mesi dal completamento del trattamento chemioterapico prima dell'arruolamento nello studio

Nota: il cisplatino a basso dosaggio somministrato come sensibilizzante della radioterapia o le terapie ormonali non escludono i soggetti dalla partecipazione allo studio.
2. Il soggetto ha presentato >1 recidiva di cancro endometriale.
3. Il soggetto è stato sottoposto precedentemente a terapia con un agente anti-morte cellulare programmata 1 (anti-PD-1), ligando 1 anti-morte cellulare programmata o ligando 2 anti-morte cellulare programmata.
4. Il soggetto è stato sottoposto a precedente terapia antitumorale (chemioterapia, terapie mirate, terapia ormonale, radioterapia o immunoterapia) nei 21 giorni o <5 emivite precedenti alla terapia più recente prima del Giorno 1 dello studio, a seconda di quale sia il periodo più breve. Nota: può essere ammessa la radioterapia palliativa su un campo ridotto somministrata  $\geq 1$  settimana prima del Giorno 1 del trattamento dello studio.
5. Il soggetto presenta neoplasia concomitante o una precedente neoplasia invasiva non endometriale ed è libero dalla malattia da <3 anni o è stato sottoposto a qualsiasi trattamento attivo negli ultimi 3 anni per tale neoplasia. È ammesso il cancro della cute non melanomatoso.
6. Il soggetto presenta metastasi del sistema nervoso centrale note non controllate, meningite carcinomatosa o entrambe. Nota: i soggetti con metastasi cerebrali trattate in precedenza possono partecipare purché siano in condizioni stabili (senza evidenza di PD alla diagnostica per immagini [utilizzando modalità di diagnostica per immagini identiche per ogni valutazione, RM o TAC] per almeno 4 settimane prima della prima dose del trattamento dello studio e con i sintomi neurologici regrediti a livello basale), non mostrino evidenza di metastasi cerebrali nuove o in accrescimento e non abbiano utilizzato steroidi da almeno 7 giorni prima del trattamento dello studio. La meningite carcinomatosa preclude al soggetto la partecipazione allo studio indipendentemente dalla stabilità clinica.
7. Il soggetto presenta anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV; anticorpi anti-HIV 1/2).
8. Il soggetto presenta epatite B (per es. reattivo all'antigene di superficie del virus dell'epatite B) o epatite C (per es. con acido ribonucleico del virus dell'epatite C rilevato [qualitativamente]) in atto nota.

9. Il soggetto presenta una malattia autoimmune in atto che abbia richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni. La terapia sostitutiva non è considerata una forma di trattamento sistemico (per es. ormone tiroideo o insulina).
10. Il soggetto presenta una diagnosi di immunodeficienza o è in trattamento con terapia steroidea o con altra forma di terapia sistemica con immunosoppressori nei 7 giorni precedenti alla prima dose del trattamento dello studio.
11. Il soggetto che non è ristabilito (cioè fino a Grado  $\leq 1$  o basale) da AE indotti da terapia citotossica. Nota: fanno eccezione a questo criterio i soggetti con neuropatia di Grado  $\leq 2$ , alopecia di Grado  $\leq 2$  o stanchezza di Grado  $\leq 2$ , che potrebbero essere idonei per lo studio.
12. Il soggetto che non si è adeguatamente ristabilito da AE o complicanze da qualunque intervento chirurgico importante prima dell'inizio della terapia.
13. Il soggetto presenta ipersensibilità nota ai componenti carboplatino, paclitaxel o dostarlimab oppure agli eccipienti.
14. Il soggetto sta attualmente partecipando e ricevendo il trattamento dello studio o ha partecipato a uno studio su un agente sperimentale e ha ricevuto il trattamento dello studio o ha utilizzato un dispositivo sperimentale nelle 4 settimane precedenti alla prima dose del trattamento dello studio.
15. Il soggetto è considerato clinicamente a rischio a causa di un disturbo medico grave, non controllato, di una malattia sistemica non maligna o di un'infezione in atto che richieda una terapia sistemica. Esempi specifici includono, ma non solo, polmonite non infettiva in atto; aritmia ventricolare non controllata; infarto miocardico recente (negli ultimi 90 giorni); disturbo convulsivo maggiore non controllato; compressione del midollo spinale instabile; sindrome della vena cava superiore; o qualsiasi disturbo psichiatrico o abuso di sostanze che interferirebbe con la collaborazione relativamente ai requisiti dello studio (incluso l'ottenimento del consenso informato).
16. Il soggetto è in gravidanza, in allattamento o prevede di concepire un figlio entro la durata stimata dello studio, a partire dalla visita di screening fino a 180 giorni dopo l'ultima dose del trattamento dello studio.

**Prodotto sperimentale/non sperimentale, dosaggio e modalità di somministrazione:**

**Tabella 1: Prodotto sperimentale/non sperimentale**

Nome del prodotto	Dostarlimab	Paclitaxel	Carboplatino
Forma farmaceutica	Infusione	Infusione	Infusione
Dose unitaria	500 mg Q3W (Cicli da 1 a 6) e 1.000 mg Q6W (Ciclo 7 e successivi)	175 mg/m <sup>2</sup> Q3W	AUC 5 mg•ml/min Q3W
Via di somministrazione	EV	EV	EV

<b>Descrizione fisica</b>	Soluzione per infusione EV in flaconcino monodose	Soluzione per infusione EV	Soluzione per infusione EV
<b>Approvvigionamento</b>	Sponsor	Fornito localmente o dallo sponsor	Fornito localmente o dallo sponsor

Abbreviazioni: AUC = area sotto la curva concentrazione plasmatica o sierica-tempo; EV = endovenoso; QxW = ogni x settimane.

**Durata del trattamento:**

Il trattamento con dostarlimab o placebo potrà continuare fino a un massimo di 3 anni o fino a PD, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso, decisione dello sperimentatore o decesso. Previa discussione tra lo sponsor e lo sperimentatore, si può prendere in considerazione la prosecuzione del trattamento con dostarlimab o placebo oltre i 3 anni.

**Terapia di riferimento, dosaggio e modalità di somministrazione:**

Placebo: infusione di 30 minuti Q3W (Cicli da 1 a 6) e Q6W (Ciclo 7 e successivi).

**Criteri di valutazione:**

**Efficacia:**

**Endpoint primario:**

L'endpoint primario di efficacia è la PFS, definita come il periodo di tempo trascorso dalla data della randomizzazione alla prima data di valutazione di PD o decesso per qualsiasi causa in assenza di PD, a seconda di quale evento si verifichi per primo. La risposta del tumore sarà valutata utilizzando i criteri RECIST v.1.1 in base al giudizio dello sperimentatore.

**Endpoint secondari:**

Gli endpoint secondari di efficacia sono:

- PFS, definita come il periodo di tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima data di valutazione di PD secondo i criteri RECIST v.1.1 in base a BICR o alla data del decesso per qualsiasi causa in assenza di PD secondo i criteri RECIST v.1.1, a seconda di quale evento si verifichi per primo
- OS, definita come il periodo di tempo trascorso dalla randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa
- ORR, definita come la percentuale di soggetti con una risposta complessiva migliore (BOR) di risposta completa (CR) o risposta parziale (PR)
- DOR, definita come il periodo di tempo trascorso dalla prima documentazione di CR o PR alla data della prima documentazione di PD successiva secondo i criteri RECIST v.1.1 in base alla valutazione dello sperimentatore o alla data del decesso per qualsiasi causa in assenza di PD secondo i criteri RECIST v.1.1, a seconda di quale evento si verifichi per primo
- DCR, definito come la percentuale di soggetti che hanno ottenuto una BOR di CR, PR o la malattia stabile (SD) secondo i criteri RECIST v.1.1 in base alla valutazione dello sperimentatore
- Valutazione dei PRO del trattamento mediante EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 ed EORTC QLQ-EN24



**Sicurezza:**

I parametri di sicurezza includeranno gli AE emergenti dal trattamento, le variazioni di parametri clinici di laboratorio (incluse analisi ematologiche, ematochimiche, esame delle urine, coagulazione e funzionalità tiroidea), segni vitali, risultati dell'esame fisico orientato ai sintomi, performance status secondo l'ECOG, parametri dell'elettrocardiogramma e uso di farmaci concomitanti.

**Metodi statistici:****Ipotesi**

Le ipotesi per il parametro di efficacia primaria di PFS sono:

Ipotesi 1: dostarlimab più carboplatino-paclitaxel, rispetto al solo carboplatino-paclitaxel, prolunga la PFS secondo i criteri RECIST v.1.1, in base alla valutazione dello sperimentatore, nei soggetti con cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato.

Ipotesi 2: dostarlimab più carboplatino-paclitaxel, rispetto al solo carboplatino-paclitaxel, prolunga la PFS secondo i criteri RECIST v.1.1, in base alla valutazione dello sperimentatore, nei soggetti con cancro endometriale recidivante o primitivo in stadio avanzato MSI-H.

**Determinazione della dimensione del campione**

I soggetti saranno randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel o placebo più carboplatino-paclitaxel.

Il calcolo della dimensione del campione si basa sui seguenti presupposti:

- Popolazione di soggetti indipendentemente dallo stato MSI (tutti i soggetti inclusi): hazard ratio (HR) di 0,67, corrispondente a un aumento della PFS mediana da 10 mesi con placebo più carboplatino-paclitaxel a 15 mesi con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel
- Popolazione di soggetti MSI-H: HR di 0,50, corrispondente a un aumento della PFS mediana da 10 mesi con placebo più carboplatino-paclitaxel a 20 mesi con dostarlimab più carboplatino-paclitaxel
- Distribuzione dei soggetti in funzione dello stato MSI: 25% con MSI-H e 75% con MSS
- Randomizzazione in rapporto 1:1
- Alfa = 0,025 (a 1 coda)
- Potenza = 90%
- Numero di eventi in un periodo di 22 mesi
- Periodo di follow-up di 4 mesi dopo la randomizzazione dell'ultimo soggetto
- Distribuzione esponenziale della PFS

Tenendo conto dei suddetti presupposti, è stata pianificata una dimensione totale del campione di 470 soggetti per avere 260 eventi di PFS per tutti i soggetti inclusi e 65 eventi di PFS per i soggetti con cancro endometriale MSI-H. Questa dimensione offrirà una potenza complessiva dello studio del 90% (almeno una delle due ipotesi nulle rifiutate presumendo che entrambe le ipotesi alternative siano vere). Per mantenere la distribuzione naturale di soggetti con MSI-H (25%) e MSS (75%) nella popolazione generale con cancro endometriale di questo studio, il numero di soggetti arruolati con cancro endometriale MSI-H o MSS sarà limitato rispettivamente a 120 e 350. Inoltre, il numero totale di soggetti con carcinosarcoma sarà limitato a 50 (circa il 10%) per evitare una sovrarappresentazione di questa popolazione di pazienti.

**Analisi statistica**

Tutte le analisi includeranno statistiche riassuntive comprensive di numero e percentuale per le variabili categoriche e di numero di soggetti, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo per le variabili continue. Le analisi delle variabili di tempo all'evento saranno effettuate con i metodi Kaplan-Meier. Ove appropriato saranno riportati gli intervalli di confidenza al 95% a due code. Ulteriori dettagli saranno forniti nel piano di analisi statistica dello studio.

Per l'endpoint primario di efficacia, PFS, determinato con la valutazione dello sperimentatore, la distribuzione sarà stimata utilizzando il metodo Kaplan-Meier, tenendo conto degli strati di randomizzazione (stato MSI [MSI-H o MSS], della precedente radioterapia esterna della zona pelvica [sì o no] e dello stato della malattia [recidivante, primitiva in stadio III o primitiva in stadio IV]).

La PFS mediana con gli intervalli di confidenza al 95% sarà presentata per gruppo di trattamento.

Verrà utilizzata la regressione stratificata di Cox per stimare l'HR della PFS con l'intervallo di confidenza al 95%. Tutti i valori  $p$  dell'analisi finale della PFS (tutti i soggetti inclusi e i soggetti MSI-H) saranno sottoposti alla procedura Hochberg per controllare l'errore complessivo di tipo I. Si considererà che lo studio abbia soddisfatto il proprio obiettivo primario se i valori  $p$  a 1 coda saranno  $<0,025$  o almeno uno sia  $<0,0125$  dopo la procedura Hochberg.

I parametri secondari di efficacia sono i dati relativi a PFS (in base a BICR), OS, ORR, DOR, DCR e PRO.