

SYNOPSIS– PROTOCOLE N° UC-BCG-2103

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-BCG-2103	
VERSION (N° ET DATE) : V2.0 – 26-07-2022	
TITRE DE L'ESSAI : LESS : Étude à un seul bras de la désescalade de la durée d'hormonothérapie adjuvante chez des femmes présentant un cancer du sein HR+ HER2- à très faible risque de métastase	
TITRE ABREGE : LESS	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr. Elise DELUCHE	
CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : PR. FABRICE ANDRE	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 50	NOMBRE DE PATIENTS : 696

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
PROMOTEUR : <input checked="" type="checkbox"/> UNICANCER	
NOM DE L'ORGANISME :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER :	MME CLARA GUYONNEAU Chef de projet clinique Unicaner Tél : + 33 (0) 1 71 93 63 66 Email : c-guyonneau@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI	
INDICATION : Femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein localisé de type luminal A et considérées comme présentant un faible risque de rechute métastatique	
METHODOLOGIE : Étude prospective, nationale, multicentrique, à un seul bras, interventionnelle, sans franchissement de seuil, de phase II évaluant une désescalade thérapeutique qui limite l'hormonothérapie adjuvante à 2 ans d'inhibiteur de l'aromatase	
OBJECTIF PRINCIPAL : Démontrer, de manière prospective, qu'une durée de traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase limitée à 2 ans est associée à une survie élevée sans métastases à distance à 5 ans dans une population sélectionnée de patientes présentant un cancer du sein invasif à faible risque de récurrence métastatique.	
OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :	
<ul style="list-style-type: none">• Évaluer la survie sans maladie invasive (SSMi)• Évaluer la survie sans cancer du sein invasif (SSCSi)• Évaluer la survie spécifique au cancer du sein (SSCS)• Évaluer la survie globale (SG)• Évaluer la qualité de vie (QdV) à l'état initial et tous les ans jusqu'à 5 ans après le début de l'étude, en termes de QdV générale, de fatigue, des caractéristiques gériatriques (pour les patients \geq 75 ans), de fonctions psychologiques et cognitives• Comparer les critères d'évaluation de survie et de QdV avec les patientes atteintes de cancer du sein de la cohorte CANTO, qui ont reçu 5 ans d'hormonothérapie.• Évaluer la sécurité du traitement dans la population de l'étude	

CRITERES D'INCLUSION :

1. Femmes post-ménopausées : le statut post-ménopausique est défini par l'un des critères suivants :
 - Antécédent d'ovariectomie bilatérale
 - Âge ≥ 60 ans
 - Âge > 50 ans et < 60 ans et aménorrhée depuis au moins 12 mois, et concentrations d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'œstradiol incluses dans la plage post-ménopausique
2. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1
3. Femmes présentant un cancer du sein unilatéral invasif prouvé à l'histologie

Remarque : en cas de tumeur invasive multifocale, toutes les lésions (au maximum 3 lésions infiltrantes autorisées) doivent avoir le même phénotype et un risque biologique faible
4. M0 : absence de métastases détectables cliniquement ou en radiologie au moment de l'inclusion
5. Tumeur primitive entièrement réséquée et chirurgie axillaire adéquate réalisée, conformément aux normes en vigueur
6. Expression IHC du récepteur des œstrogènes et/ou de la progestérone ≥ 50 %
7. Tumeur HER2 négative selon les critères de l'ASCO à l'analyse immunohistochimique et/ou génomique (négativité HER2 définie comme IHC 0-1+, ou [IHC 2+ et non-amplifié par FISH ou CISH])
8. Pas d'indication pour une chimiothérapie adjuvante
9. Patiente considérée comme présentant un risque luminal A ultra-faible de récurrence métastatique (c'est-à-dire risque inférieur à 5 % de récurrence métastatique à 10 ans) d'après les tests MammaPrint® et Blueprint®.

Remarque 1 : le test MammaPrint est indiqué pour les patientes avec pT1c-2, pN0/pN1mic et grade 2, sans indication de chimiothérapie

Remarque 2 : jusqu'à 80 patientes de ≥ 65 ans et pT1 (tumeur ≤ 20 mm) et pN0 et grade 1 et Ki67 ≤ 10 % seront recrutées

Remarque 3 : pour que la patiente soit éligible, le score à l'index MammaPrint doit être $> +0,355$
10. Patientes éligibles pour recevoir ou ayant récemment commencé (avec au maximum 4 mois d'hormonothérapie adjuvante avant l'inclusion) une hormonothérapie adjuvante (létrozole, anastrozole ou exémestane)
11. Patiente disposée à et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris en ce qui concerne les visites prévues, le plan de traitement, les tests biologiques et toute autre procédure de l'étude
12. Affiliation à un régime de sécurité sociale (ou équivalent)
13. La patiente doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant la réalisation de toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque la patiente n'est pas en mesure physiquement de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, sans lien avec l'investigateur ni le promoteur, peut confirmer par écrit le consentement de la patiente.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Patientes ayant reçu une hormonothérapie néo-adjuvante, une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ou un traitement médical pré-opératoire
2. Toute récurrence locale ou régionale ou atteinte métastatique
3. Carcinome non invasif
4. Cancer du sein bilatéral (sauf en cas de CCIS controlatéral) ou antécédent d'autre cancer du sein invasif ipsi- ou controlatéral
5. Patientes avec antécédent d'autre tumeur maligne, sauf carcinome du col de l'utérus *in situ* traité de manière appropriée et cancer de la peau non mélanique
6. Femmes avec cancer du sein à haut risque prédisposant à des mutations délétères de la lignée germinale
7. Contre-indications à l'administration d'inhibiteurs de l'aromatase
8. Patientes participant à une autre étude thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion
9. Patientes présentant d'autres maladies nécessitant une hospitalisation ou incompatibles avec le traitement à l'essai
10. Patientes non désireuses ou incapables de se conformer aux obligations de l'essai pour des raisons géographiques, sociales, physiques ou psychologiques, ou incapables de comprendre l'objectif et les procédures de l'essai
11. Personnes privées de liberté, en détention préventive ou sous tutelle

CRITERE D'ÉVALUATION PRINCIPAL :

Survie sans métastases à distance (SSMD), définie comme le temps écoulé entre la date d'enregistrement et la date de premier événement de récurrence à distance, de décès ou de cancer invasif primitif autre que du sein.

CRITERES D'ÉVALUATION SECONDAIRES :

- Survie sans maladie invasive (SSMi)
- Survie sans cancer du sein invasif (SSCSi)
- Survie spécifique au cancer du sein (SSCS)
- Survie globale (SG)
- Qualité de vie, évaluée avec les questionnaires suivants :
 - QdV (EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BR23/45),
 - Fatigue (EORTC QLQ-FA12),
 - Dimension psychologique (HADS anxiété et HADS dépression)
 - Les signes cognitifs seront évalués par la patiente avec le questionnaire validé FACT-Cog (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function*, évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer - fonction cognitive), version 3
 - Version 2 du questionnaire IOCV2 (*Impact of Cancer Questionnaire*, questionnaire sur l'impact du cancer) (43 items) (incluant la crainte de la récurrence)
 - État gériatrique basé sur le questionnaire G-CODE
- Pour tous les paramètres indiqués ci-dessus, les patientes de l'essai LESS seront comparées aux patientes traitées par 5 ans d'hormonothérapie pour le même type histologique de cancer dans l'étude CANTO
- Sécurité : Les effets indésirables seront évalués selon la norme NCI-CTCAE v5.0.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

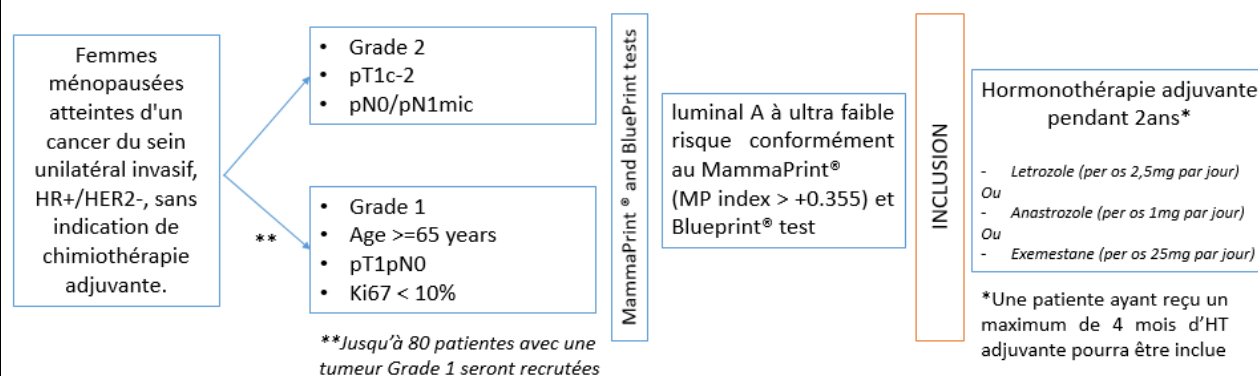
SCHEMA THERAPEUTIQUE :

La patiente recevra un traitement hormonal standard (inhibiteurs de l'aromatase en monothérapie) pendant un maximum de 2 ans :

Le traitement sera soit :

- Letrozole, administré per os, 2,5 mg par jour.
- Anastrozole, administré per os, 1 mg par jour.
- Exémestane, administré per os, 25 mg par jour.

FLOWCHART :



E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

696 patientes à risque ultrafaible devraient être incluses.

L'hypothèse nulle selon laquelle, dans la population à l'étude, après 2 ans de traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase, la survie sans métastases à distance (SSMD) à 5 ans est inférieure ou égale à 94,5 % sera testée contre l'hypothèse alternative qui est que la SSMD à 5 ans est supérieure à 94,5 %. Pour une SSMD attendue de 96,7 % selon l'hypothèse alternative, au total 37 événements de SSMD sont nécessaires afin de fournir une puissance d'au moins 85 % à un niveau de significativité unilatéral de 0,05 pour rejeter l'hypothèse nulle en utilisant un test logarithmique par rangs. Pour une inclusion d'une durée estimée de 2 ans et un suivi de 5 ans, 696 patientes sont nécessaires. L'analyse primaire sera menée lorsque la dernière patiente aura atteint 5 ans de suivi, ou plus tôt si le nombre requis d'évènements de la SSMD a été atteint.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

L'estimation de Kaplan-Meier pour la SSMD sera calculée et un intervalle de confiance bilatéral de 95 % sera construit (formule de Greenwood). Les courbes de Kaplan-Meier seront construites. D'autres critères d'évaluation de la survie seront analysés de manière similaire.

Pour la sous-étude de la qualité de vie et de la cognition, nous étudierons principalement l'impact physique (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23/45), psychologique (IOCv2, HADS anxiété et HADS dépression) et neuropsychologique (FACT-Cog), la fatigue (EORTC QLQ-FA12) et le questionnaire G-CODE (pour les patients âgés) à l'état initial et pendant les années suivantes jusqu'à 5 ans.

Pour la comparaison à la cohorte historique de l'étude CANTO, des techniques de pondération de probabilité inverse sur un score de propension dans un modèle de Cox ou dans un modèle mixte seront utilisées.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Avant l'inclusion dans l'étude, 1 bloc de tissu tumoral FFPE (de préférence) ou 10 lames sont requis pour réaliser les tests BluePrint® et MammaPrint®.

Ce prélèvement fait partie de la prise en charge standard des patientes atteintes de tumeur de grade 2 mais fait partie de la recherche pour les patientes atteintes de tumeur de grade 1.

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 2 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : CHAQUE PATIENT RECEVRA UNE HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE STANDARD JUSQU'A 2 ANS D'INHIBITEUR D'AROMATASE.

PERIODE DE SUIVI : 10 ANS (INCLUANT LA PERIODE DE TRAITEMENT)

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 7 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 12 ANS

H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Sélection/ Pré-inclusion (seulement pour les tumeurs de Grade 1)	Bilan inclusion	Suivi pendant 10 ans
Visites n°		V0 (Baseline)	V1 à V15
Dates des visites			Conformément au soin courant
Time window			Tous les 6 mois les 5 premières années puis annuellement les 5 années suivantes
			+/- 2 mois
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X	
Consentement éclairé signé	X	X	
Enregistrement du traitement HT adjuvant		X	X
Envoi d'un bloc FFPE pour réaliser les tests MammaPrint et Blueprint (seulement pour la population avec une tumeur de grade 1)	X		
Collecte des résultats des tests MammaPrint/Blueprint (*cette collecte sera effectuée dans les 10 jours suivant le dépistage pour la population étudiée de grade 1).		X*	
EXAMEN CLINIQUE			
Taille, Poids, PS (OMS)		X	X
Signes vitaux		X	X
Antécédents médicaux		X	X
Statut ECOG		X	X
Traitements concomitants		X	X
Tolérance, Toxicité,		X	X
EXAMEN PARACLINIQUE ^a			
Mammographie		x	X (annuellement)
Ostéodensitométrie (Dual-energy X-ray absorptiometry [DXA])		X (si cliniquement indiqué)	X (si cliniquement indiqué)
QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE			
EORTC QLQ-C30 ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
Questionnaire cancer du sein (EORTC-QLQ- BR23/45) ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
Questionnaire de fatigue (EORTC QLQ FA-12) ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
Questionnaire HADS (HADS Anxiety and HADS Depression) ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
IOCV2 (Impact of Cancer Questionnaire version 2) ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
FACT-Cog (évaluation de la fonction cognitive) ^b		X	Une fois par an jusqu'à 5ans
Evaluation gériatrique (G-CODE) pour les patients de plus de 75 ans.		X	Une fois par an jusqu'à 5ans

^a Les examens paracliniques doivent être réalisés conformément aux normes de soins.

^b Les questionnaires seront à compléter en ligne à l'aide de l'application mobile développée par Betterise-Resilience. Les meilleurs efforts devront être faits pour permettre la collecte de données en ligne. Si le patient refuse, les questionnaires peuvent être remplis sur papier.