

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Promoteur - numéro de protocole : UC-BCG-2309

Version (Numéro & date): 3.0 21 Novembre 2024

Titre de l'essai: Etude de phase III randomisée comparant la plateforme de télésurveillance numérique Cureety Techcare à la prise en charge standard chez 3 populations de patients atteints d'un cancer du sein métastatique: les patients triple négatif sous traitement systémique de première ligne, les patients HER2 + en progression après le T-Dxd et les patients RE/RP positif, HER2 faible ou négatif en progression après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineux.

Phase (essai sur un dispositif médical) : III

Titre abrégé : ALTERNATIVE

Investigateur coordonnateur: Dr Jérôme MARTIN-BABAU, Prof. Florence JOLY et Dr Frédéric FITENI.

Nombre de centres: 50.

Nombre de patients: 472.

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

Nom : **UNICANCER**
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
France

Personne à contacter: Dr Jérôme Lemonnier.
Responsable programme clinique du groupe UCBG
R&D Unicancer
101 rue de Tolbiac – 75654 PARIS Cedex 13
Téléphone: +33 (0) 6 18 38 96 17.
Email: j-lemonnier@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI CLINIQUE

Indication :

Patients atteints d'un cancer du sein métastatique triple négatif initiant un traitement systémique de première ligne.

Patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 + en progression après le T-Dxd

Patients atteints d'un cancer du sein métastatique RE and RP >10%, HER2 faible ou négatif en progression après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineux

Rationale:

Le cancer triple négatif représente 15 % à 20% des cancers du sein caractérisé par l'absence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à la protéine HER2. L'absence de ces récepteurs limite les options de traitement. Jusqu'à récemment, la chimiothérapie était le seul traitement de première ligne approuvé pour les adultes atteints de cancer du sein métastatique (m)TNBC. Cependant, l'immunothérapie, l'Atezolizumab (Tecentriq®) ou le Pembrolizumab (Keytruda®), associée à une chimiothérapie a récemment été approuvée par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou d'un cancer du sein mTNBC, chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 et n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable pour la maladie métastatique. La monothérapie avec des inhibiteurs de PARP, l'Olaparib (Lynparza®) ou Talazoparib (Talzenna®), a également été approuvée dans une petite sous-population de patients atteints de cancer du sein métastatique porteurs de mutations germinales BRCA, après un traitement antérieur par Anthracycline et Taxane, en situation néo(adjuvante) ou métastatique, ou considérés comme inéligibles à ces traitements. Après le traitement de première ligne, la monothérapie par le Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®), un conjugué anticorps-médicament de troisième génération, a récemment été approuvée pour les adultes atteints de cancer du sein non résécable ou mTNBC après au moins deux thérapies systémiques antérieures, dont au moins une à un stade avancé de la maladie. Ainsi, à l'heure actuelle, la stratégie thérapeutique standard pour les patients atteints de cancer du sein métastatique est une chimiothérapie de première ligne avec ou sans immunothérapie, suivie par le Sacituzumab Govitecan, suivie de lignes successives de chimiothérapie.

Compte tenu de la toxicité de ces traitements, il est nécessaire d'identifier et de surveiller les signes et les symptômes des effets indésirables (EI), en particulier les EI graves. L'identification précoce de ces signes et symptômes, accompagnée d'une prise en charge appropriée, peut permettre d'éviter des EI graves, voire mortels. La prise en charge précoce peut en effet réduire les retards de dose et les interruptions de traitement, ce qui permet d'optimiser le traitement et d'améliorer les chances de survie.

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif en progression après T-Dxd et les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RE et RP >10%, HER2 faible ou négatif en progression après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse sont 2 populations comparables à la population mTNBC initiant un traitement systémique de première ligne en termes de survie (environ 18 mois).

Cureety TechCare est une plateforme numérique de télésurveillance, spécialement conçue pour améliorer la surveillance des signes et symptômes d'EI spécifiques au traitement et de la progression de la maladie chez les patients atteints de cancer. Cureety TechCare, un dispositif médical de classe IIa selon le règlement sur les dispositifs médicaux (MDR) 2017/745, intègre un algorithme marqué CE.

Actuellement, il existe une demande croissante et largement insatisfaite de la part des patients pour qu'ils soient activement impliqués dans la gestion de leur maladie. De nombreuses associations de patients ont développé des contenus numériques pour fournir aux patients des informations et du soutien. Une autre méthode pour impliquer les patients consiste à leur fournir des outils numériques pendant leur traitement.

Les outils numériques peuvent contribuer à motiver les patients, à renforcer leur autonomie et à améliorer leur la qualité de vie.

Nous émettons l'hypothèse que les patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique (mTNBC), les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif en progression après T-Dxd et les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RE et RP >10%, HER2 faible ou négatif présentant une progression de la maladie après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse pourraient bénéficier de la télésurveillance avec Cureety pendant leur traitement systémique. La télésurveillance permettra d'identifier les signes et symptômes des événements indésirables potentiellement graves et mortels à un stade précoce, ainsi que les symptômes précoces de la progression, ce qui permettra une prise en charge plus rapide. Cela permettra une gestion plus efficace des événements indésirables EI, réduisant le nombre et la durée des retards de traitement, diminuant le nombre de réductions de dose, et améliorant ainsi la qualité de vie et les résultats en termes de survie.

Schéma de l'essai :

Étude de phase III prospective, randomisée, multicentrique et comparative visant à évaluer l'efficacité de l'utilisation de la plateforme de télésurveillance Cureety en complément de la prise en charge standard, par rapport à la prise en charge standard seule, dans le suivi des patients atteints d'un cancer du sein métastatique triple négatif initiant un traitement systémique. (1:1 ratio):

- Prise en charge standard avec télésurveillance Cureety (groupe de télésurveillance). La télésurveillance comprendra des évaluations hebdomadaires des événements indésirables et leur analyse par l'algorithme Cureety TechCare.
OU
- Prise en charge standard (groupe Contrôle).

La randomisation sera stratifiée en fonction de :

- Le traitement de première lign (avec immunothérapie versus sans l'immunothérapie).
- ECOG PS (0 versus 1-2).
- Type de tumeur (mTNBC/ statut HER2 positif avec progression de la maladie après T-Dxd, ER et PR >10% / statut HER2 faible ou négatif avec progression de la maladie après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse)

Objectif principal :

Évaluer l'efficacité de la prise en charge standard avec la télésurveillance numérique (Cureety TechCare), par rapport à la prise en charge standard seule, pour le suivi des patients atteints de cancer du sein métastatique au cours de leur traitement systémique, les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif en progression après T-Dxd et les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RE et RP >10%, HER2 faible ou négatif présentant une progression de la maladie après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse.

Objectifs secondaires :

Évaluer le bénéfice de la prise en charge standard avec la télésurveillance numérique, par rapport à la prise en charge standard seule, pour le suivi des patients atteints de mTNBC au cours du traitement systémique, en termes de :

- Efficacité.
- Contribution à la Sécurité du patient.
- Qualité de vie.
- Observance du traitement et étendue de l'exposition.
- Adhérence à l'utilisation de la télésurveillance numérique de Cureety.
- La satisfaction des patients, des infirmières/attaché de recherche clinique et des médecins vis-à-vis de la télésurveillance Cureety.
- La satisfaction globale des patients vis-à-vis de leur prise en charge
- Données socio-économiques.

Critères d'inclusion :

Les critères suivants doivent être vérifiés lors de la phase de sélection avant la randomisation. Pour être éligibles, les patients doivent remplir tous les critères suivants :

1. Avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant de participer à l'étude.
Note : En cas d'incapacité physique, un représentant de confiance désigné par le patient, et qui ne peut être ni l'investigateur ni le promoteur, est autorisé à signer au nom de le patient.
2. Patients âgés de ≥ 18 ans.
3. Patient atteint d'un mTNBC documenté histologiquement (ER et PR $<10\%$, statut Her2 négatif).
 - Patient initiant à un traitement systémique de première ligne autorisé sur le marché

Patient atteint d'un cancer du sein métastatique HER2 positif histologiquement documenté et présentant une progression de la maladie après T-Dxd.

Patient atteint d'un cancer du sein métastatique histologiquement documenté avec ER et PR $>10\%$, HER2 faible ou négatif, présentant une progression de la maladie après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse.

4. Espérance de vie > 6 mois selon l'estimation de l'investigateur
5. Statut de performance (ECOG) ≤ 2 .
6. Patient ayant complété les questionnaires de qualité de vie ECOG QLQ-C30 et QLQ-BR45 au début de l'étude (les réponses aux question 29 et 30 du questionnaire ECOG QLQ-C30 sont obligatoires)

7. Patient affilié à un régime d'assurance maladie ou équivalent.
8. Patient capable et volontaire pour remplir des questionnaires auto-évaluation en ligne, dès le début du traitement de première ligne et pour toute la durée de l'étude (sur plusieurs lignes de traitement).
9. Patient disposant d'un ordinateur, d'une tablette ou d'un smartphone connecté à Internet.

Critères d'exclusion :

Les patients ne sont pas éligibles pour participer à l'essai s'ils répondent à l'un des critères suivants :

1. Participation à un autre essai clinique utilisant la télésurveillance.
2. Incapacité physique ou psychologique du patient à utiliser le système de télésurveillance numérique Cureety Techcare, à l'appréciation de l'investigateur.
3. Patient privé de liberté ou sous protection ou tutelle.

Critère d'évaluation principal :

L'efficacité de la prise en charge standard avec la télésurveillance numérique (Cureety TechCare), comparée à la prise en charge standard seule, pour le suivi des patients atteints de mTNBC pendant le traitement systémique, les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif en progression après T-Dxd et les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RE et RP >10%, HER2 faible ou négatif présentant une progression de la maladie après 2 lignes de chimiothérapie systémique intraveineuse seront mesurée **de manière séquentielle** à partir des critères d'évaluation suivants:

1. Temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie (TUDD) est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la première détérioration de ≥ 10 points sur 100 ou ≥ 2 points sur 14 du score de l'état de santé global GHS (items 29 et 30 du QLQ-C30) par rapport à la baseline sans amélioration supplémentaire ou en cas d'abandon du patient après une diminution ≥ 2 points, entraînant des données manquantes ou le décès. Les patients vivants ont été censurés lors du dernier suivi de la QVLS si une détérioration ≥ 2 points par rapport à l'état initial n'était pas observée ou si une diminution ≥ 2 points était présente mais était suivie d'une amélioration secondaire ≥ 2 points. Les réponses aux items 29-30 du QLQ-C30 seront notées à l'aide des guides utilisateurs. Ces deux items ont des valeurs possibles allant de 1 (très mauvais) à 7 (excellent), ce qui correspond à une somme de 2 à 14 points. Après conversion en pourcentages, le GHS sera compris entre 0 et 100 %. Plus la valeur est élevée, meilleure est la qualité de vie.
2. La survie sans hospitalisation (HFS): Définie comme l'intervalle de temps (en mois) entre la randomisation et l'hospitalisation ou le décès, quelle qu'en soit la cause.
3. La survie globale (OS): Définie comme l'intervalle de temps (en mois) entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.

Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation suivants seront comparés entre les deux groupes de l'essai :

- **Pour l'efficacité :**

- Les taux de survie sans hospitalisation (HFS) et de survie globale (OS) seront évalués tous les 6 mois, depuis la randomisation jusqu'à 24 mois au maximum après l'inclusion du dernier patient.
- Le temps jusqu'à l'échec du traitement (TTF), défini comme l'intervalle de temps (en mois) entre le début de la chimiothérapie de première ligne et son interruption prématurée, quelle que soit la raison de l'arrêt.
- La survie sans toxicité (TFS), définie comme l'intervalle de temps (en mois) entre la randomisation et le premier événement parmi un EI non hématologique de grade 3-4 (grade selon CTCAE version 5.0), une hospitalisation pour des raisons de sécurité, ou un décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'événement qui se produit en premier.
- Le temps jusqu'à la détérioration clinique, défini comme l'intervalle de temps à partir du moment de la randomisation jusqu'à la première date de la première détérioration rapportée d'au moins un point de l'ECOG.
- Le nombre de lignes de traitement administrées au patient.

- **Pour sa contribution à la sécurité des patients,** les incidences des événements indésirables suivants seront évaluées :

- Événements indésirables non hématologiques et hématologiques de grade ≥ 3 .
- Événements indésirables graves (EIG).
- Événements indésirables non-graves.
- Événements indésirables garves liés au traitement.
- Événements indésirables garves (garde3/4) liés au traitement.
- Événements indésirables entraînant l'interruption du traitement.
- Événements indésirables liés au traitement entraînant l'interruption du traitement.
- Événements indésirables entraînant le décès.
- Événements indésirables liés au traitement entraînant le décès.

- **Qualité de vie (QoL) :**

La qualité de vie (QoL) sera évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR45. Le score de l'état de santé global (GHS) correspond aux items 29-30 du QLQ-C30. Les critères d'évaluation suivants seront utilisés pour évaluer la QoL dans l'essai :

- Les taux de TUDD (baisse ≥ 2 points sur 14 ou ≥ 10 points sur 100 dans le GHS) seront évalués tous les 3 mois.
- Le TUDD (baisse ≥ 4 points sur 14 ou ≥ 20 points sur 100 dans le GHS) correspondra à l'intervalle de temps entre la randomisation et la première détérioration de ≥ 4 points dans le GHS, par rapport à baseline.
- TUDD (baisse ≥ 10 points sur 100 dans chaque échelle QLQ-C30), défini comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la première détérioration de ≥ 10 points sur 100 dans chacune des 13 échelles du QLQC30, par rapport à la base line.
- TUDD (baisse ≥ 10 points sur 100 dans chaque échelle QLQ-BR30), défini comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date de la première détérioration de ≥ 10 points sur 100 dans chacune des 9 échelles du QLQBR45, par rapport à la base line.
- Évolution de la qualité de vie, en utilisant les données de chaque échelle du QLQ-C30 et du QLQ-BR45.
- Les altérations/déficiences cognitives seront évaluées à l'aide de l'échelle fonctionnelle cognitive du QLQ-C30.
- L'observance du traitement et l'étendue de l'exposition, y compris l'intensité de la dose, les retards de traitement et les réductions de dose seront évalués.

Note : l'observance ne sera déterminée que pour les patients du groupe ayant bénéficié d'une télésurveillance.

- Adhérence à l'utilisation de la télésurveillance de Cureety
- La satisfaction des patients, du personnel infirmier/attaché de recherche Clinique et des médecins vis-à-vis de la télésurveillance Cureety.
- La satisfaction globale des patients vis-à-vis de leur prise en charge évaluée par le questionnaire OUT-PATSAT-35
- L'impact socio-économique de la télésurveillance sera évalué en utilisant les critères suivants:
 - Le nombre de jours d'hospitalisation au cours des 24 premiers mois après la randomisation.
 - Le nombre d'hospitalisations non programmées et de consultations d'urgence, à chaque période de 3 mois, de la randomisation jusqu'à 24 mois au maximum après l'inclusion du dernier patient.

D) DISPOSITIF MÉDICAL EXPÉRIMENTAL

Cet essai porte sur l'utilisation de la Plate-forme numérique Cureety de suivi et de surveillance des patients.

Cette plateforme comprend le dispositif médical, l'algorithme Cureety TechCare, qui sera considéré comme le dispositif expérimental dans le cadre de cette étude.

Cureety, une plateforme de télésurveillance numérique destinée à la surveillance des signes et des symptômes des effets indésirables spécifiques au traitement et de la progression de la maladie. La plateforme intègre un algorithme marqué CE, Cureety TechCare, est un dispositif médical de classe I selon la directive 93/42/CEE et de classe IIa selon le règlement sur les dispositifs médicaux (MDR) 2017/745.

Au cours de l'étude, les patients affectés à la prise en charge avec la télésurveillance rempliront, via la plateforme, un questionnaire spécifiquement conçu pour la classe de traitement ou le traitement spécifique qui leur est administré.

L'algorithme CUREETY TECHCARE fait la somme des points associés à chacune des réponses de la patient et établit un score total qui détermine la « classification clinique » de l'état de la patient selon des intervalles de points prédéfinis. En fonction, il génère des alertes envoyées à l'équipe chargée de la télésurveillance : « état correct » = code couleur vert, « état fragilisé » = code couleur jaune, « état à surveiller » = code couleur orange

, « état critique » = code couleur rouge. (**Note** : le code couleur n'est pas visible par le patient).

L'équipe de télésurveillance utilise le tableau de bord pour la surveillance quotidienne des patients et supervise les alertes associées à la "classification clinique" de l'état du patient (le traitement des alertes rouges dans les 24 heures suivant leur réception et des alertes orange dans les 48 heures est recommandé).

Après filtrage des alertes, en fonction des données recueillies, le médecin en charge de la télésurveillance les interprète et son analyse médicale, modifie le traitement si nécessaire, et propose des soins de support lors de la consultation de soins standard du patient. En parallèle, le patient reçoit un message en fonction du type d'alerte l'informant de la conduite à tenir :

- En cas d'une « alerte rouge », état critique, l'application conseille au patient de contacter les services d'urgence (15) ou la ligne d'urgence de l'hôpital (les coordonnées de l'équipe médicale de télésurveillance et les procédures à suivre pendant et en dehors des horaires ouvrables du centre hospitalier sont expliquées au patient).
- En cas « d'alerte orange », état à surveiller, le patient est sensibilisé sur la nécessité de d'avoir un avis médical dans des délais raisonnables (24 à 48 heures) auprès d'un professionnel de santé.
- En cas « d'alerte jaune », état fragilisé, le patient reçoit un message rassurant avec des conseils thérapeutiques et une alerte est envoyée à l'équipe de télésurveillance.

L'équipe médicale peut appeler le patient en fonction des symptômes et, lors de la consultation, le médecin peut également prescrire au patient des soins de support pour le soulager des événements indésirables reportés.

L'utilisation de CUREETY TECHCARE doit être effectuée par le patient lui-même via son application "patient". Un aidant peut également aider le patient. Il est recommandé de remplir le questionnaire une fois par semaine. La fréquence de complétion peut être ajustée par l'équipe de télésurveillance. Le dispositif « CUREETY TECHCARE » envoie un rappel SMS au patient pour l'encourager à remplir son questionnaire.

Cureety est un outil innovant qui permet de suivre les patients, de recueillir des données sur la sécurité et la qualité de vie, d'éduquer les patients et de leur donner les moyens de gérer leur maladie.

Les investigateurs du site recevront des instructions sur l'utilisation de Cureety Techcare lors de la visite d'installation.

Schémas thérapeutiques:

Les patients seront traités par un traitement systémique de première ligne conformément aux standards de soins. Le choix du traitement de première ligne est laissé à la discrétion de l'investigateur.

Les patients éligibles seront assignés de manière aléatoire à l'un des deux groupes suivants :

- Groupe expérimental/télésurveillance): prise en charge standard avec la télésurveillance Cureety (Cureety techcare).
- Groupe de contrôle : prise en charge standard seule.

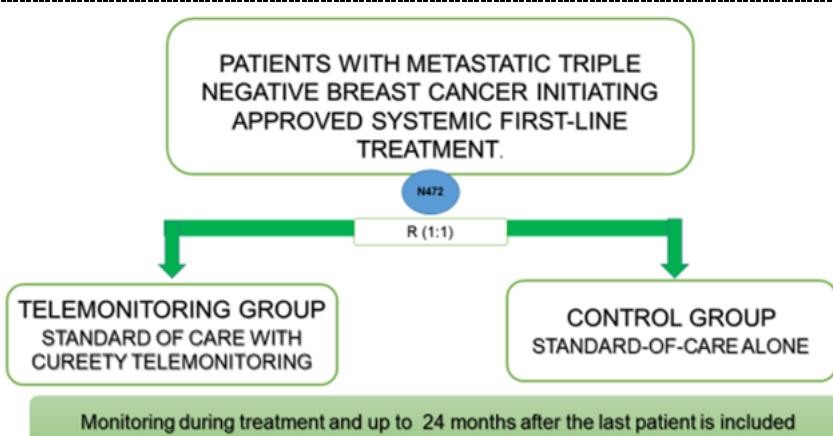


Figure 1 : SCHEMA DE L'ESSAI

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

Nombre de patients à inclure requis: 472

Pour évaluer le TUDD, un test de log-rank séquentiel bilatéral sera utilisé. L'échantillon total de l'étude sera de 472 sujets, (soit 236 dans chaque groupe). L'objectif est d'observer 384 événements, pour atteindre une puissance de 90% à un seuil de significatif bilatéral de 5% pour détecter un HR (Hazard Ratio) de 0,72. Cette évaluation sera basée sur les médianes du TUDD 4.3 mois sans télésurveillance et 6 mois avec télésurveillance. La durée prévue de l'étude est de 24 mois (18 mois de recrutement pour un nombre de 315 patients par an et 6 mois de suivi). Le taux de sortie d'étude dans chaque groupe est de 5 % par an.

Le protocole prévoit une analyse intermédiaire de futilité à 12 mois, après la survenue de 157 événements TUDD. Cette analyse intermédiaire permettra d'ajuster au besoin les hypothèses de départ utilisant une technique de dépense du risque alpha utilisant la méthode d'O'Brien-Fleming. Pour contrôler l'erreur de type I globale à 5 %, une fois que la supériorité avec le TUDD sera établie et que l'étude est concluante, le HFS puis le OS seront également testés à un niveau de signification de 5 % selon un ordre hiérarchique. Si l'étude n'est pas concluante pour le TUDD, ces critères seront toujours analysés mais seront interprétés comme des critères exploratoires.

Pour évaluer la survie globale (OS) : Avec 472 patients et un test logrank séquentiel bilatéral pour 293 événements, on observe une puissance de plus de 80 % à un niveau de signification bilatéral de 5 % pour détecter un rapport de risque (HR) de 0,72. Cela se produit lorsque le groupe Soins standard a une durée médiane de survie de 18 mois et que le groupe Télésurveillance a une durée médiane de survie de 25 mois.

La durée de l'étude est de 42 mois, comprenant une période de recrutement de 18 mois avec une période de suivi de 24 mois. Le taux de sortie d'étude dans chaque groupe est de 5 % par an. La puissance sera supérieure à 80 % pour HFS en considérant le même HR et le même calendrier pour l'analyse statistique avec un plus grand nombre d'événements.

Après l'amendement n°2, la période d'accumulation a été étendue de 18 à 26 mois, mais la taille de l'échantillon reste la même avec une puissance accrue de plus de 90%.

ANALYSE STATISTIQUE :

L'analyse principal estimand est définie comme suit :

- **Population** : patients âgés de ≥ 18 ans, atteints de mTNBC (cancer du sein triple négatif métastatique) et initiant un traitement systémique de première ligne autorisé sur le marché, randomisées, traitées et ayant rempli le questionnaire EORTC QLQ-C30 au début de l'étude. Les patients non randomisés, non traités ou sans évaluation du questionnaire EORTC QLQ-C30 au début de l'étude seront exclus des analyses relatives au critère principal.
- **Variable** : Le TUDD a été défini comme l'intervalle entre la randomisation et la première diminution du score GHS ≥ 2 points sur 14 par rapport au score GHS initial, sans autre amélioration ou en cas d'abandon du patient après une diminution ≥ 2 points, entraînant des données manquantes ou le décès. Les patients vivants ont été censurés lors du dernier suivi de la QVLS si une détérioration ≥ 2 points par rapport à l'état initial n'était pas observée ou si une diminution ≥ 2 points était présente, mais était suivie d'une amélioration secondaire ≥ 2 points. Les réponses aux items 29-30 du QLQ-C30 seront notées à l'aide du manuel de notation du QLQ. Ces deux items ont des valeurs possibles de 1 (très mauvais) à 7 (excellent) correspondant à une somme de 2 à 14 points. Plus la valeur est élevée, meilleure est la qualité de vie.
- **Critères d'analyse** : Un test logrank bilatéral, stratifié en fonction des facteurs de stratification de la randomisation, sera utilisé pour comparer le TUDD entre les deux groupes d'étude.
- **Evènements concomitants** :
 - L'interruption du traitement en raison d'un événement indésirable ou du début d'une nouvelle ligne de traitement systémique sera analysée en utilisant une "Treatment Policy". Cette approche a été choisie pour cette étude compte tenu de l'objectif de l'étude qui est d'observer l'évolution de la qualité de vie des patients initiant un traitement systémique de première ligne quelle que soit l'évolution des traitements futurs ou de la sécurité de ces traitements.
 - L'arrêt de l'étude avant 6 mois incluant l'arrêt de l'outil de telemonitoring Cureety sera analysé en utilisant une stratégie "Treatment Policy".
 - Le décès sera analysé selon la stratégie "Durant le traitement". Cette stratégie prendra en considération la réponse de l'événement TUDD au traitement avant l'événement du décès. En tant qu'analyse de sensibilité, une "stratégie composite" considérant le décès comme un événement sera proposée en tant que critère secondaire.

Les patients ayant obtenu au moins un score QLQ-C30 GHS complété pour les items 29 & 30 seront inclus dans l'analyse TUDD. Les patients n'ayant pas de score à baseline seront exclus de l'analyse et les patients n'ayant pas connu de détérioration avant leur sortie de l'étude seront censurés au moment du dernier suivi ou de la dernière évaluation de la qualité de vie. '

Le TUDD sera analysé comme décrit dans Anota et al. et résumé à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et présentés sous forme de graphiques. La médiane et les Q1, Q3 de la TUDD pour chaque bras et les intervalles de confiance (IC) bilatéraux à 95 % correspondants seront fournis. Un test log-rank bilatéral stratifié en fonction des facteurs de stratification de la randomisation sera utilisé pour comparer les TUDD entre les deux groupes d'étude.

Le modèle de régression de Cox, stratifié selon les mêmes facteurs de stratification, sera ajusté, et le HR estimé ainsi que les IC à 95 % seront fournis. Le HR, tel qu'estimé dans ce modèle de régression de Cox, sera également présenté avec ses IC à 95 % sur le graphique de Kaplan-Meier. Afin de maintenir le risque alpha à 5 % pour les deux analyses (le pourcentage d'alpha dépensé lors de l'analyse intermédiaire sera de 1 %), la valeur p sera de 0,00325 lors de la première analyse et de 0,0492 lors de l'analyse finale.

Les taux de TUDD seront estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et un IC bilatéral à 95 % pour le log [-log(probabilité de survie à 6 mois)] sera calculé à l'aide d'une approximation normale, puis transformé à posteriori pour donner des IC pour les taux de TUDD proprement dits.

Pour contrôler l'erreur de type I globale à 5 %, une fois que la supériorité avec le TUDD est établie et que l'étude est concluante, le HFS puis le OS seront également testés à un niveau de signification de 5 % selon un ordre hiérarchique. Si l'étude n'est pas concluante pour le TUDD, ces critères seront toujours analysés mais seront interprétés comme des critères exploratoires.

La Survie sans hospitalisation (HFS) est définie comme l'intervalle de temps (en mois) sans hospitalisation entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. Ainsi, le temps écoulé entre la randomisation et le décès, moins les périodes d'hospitalisation, exprimé en mois, sera censuré à la date limite de l'analyse. HFS sera analysé comme décrit pour TUDD, mais en utilisant un modèle de fragilité conjoint pour les événements récurrents et le décès, en utilisant une estimation de vraisemblance pénalisée maximale pour tenir compte de la récurrence des hospitalisations. Afin de préserver le risque alpha à 5 % pour les deux analyses, la valeur p sera de 0,0035 lors de la première analyse et de 0,0465 lors de l'analyse finale.

La survie Globale (OS) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès, exprimé en mois, et sera censurée à la date limite de l'analyse. Par exemple, un patient dont les dernières nouvelles = vivant après la date limite sera censuré à cette date, un patient dont le décès survient après la date limite sera compté comme vivant (mais censuré) à la date limite. Un patient entrant dans une autre étude clinique pendant le suivi sera censuré à la fin du suivi. La SG sera analysée de la même manière que pour l'étude TUDD. Pour préserver le risque alpha à 5% pour les deux analyses, la valeur p sera de 0,0035 pour la première analyse et de 0,0465 pour l'analyse finale.

Les analyses suivantes sont prévues au cours de l'étude :

- A 12 mois ou après 157 événements TUDD : Analyse intermédiaire pour un estimand principal : TUDD

- A 24 mois ou 6 mois après la dernière inclusion ou après 384 événements TUDD : Analyse finale pour l'estimand principal et analyse intérimaire pour OS et HFS
- A 42 mois : Analyse finale de la OS et de la HFS et analyse actualisée de la TUDD.

F) DURÉE DE L'ESSAI

Période d'inclusion: 26 mois.

Suivi: 24 mois au maximum après l'inclusion du dernier patient.

Durée jusqu'à l'évaluation du critère principal: Une fois que 384 événements TUDD se sont produits.

Évaluation des critères d'évaluation primaires :

- A 24 mois (6 mois après la dernière inclusion ou après 384 événements TUDD): TUDD Analyse finale.
- À 42 mois: Analyses finales OS/HFS.

Durée totale de l'essai (y compris le suivi): 42 mois.

La date approximative de début de l'étude : Avril 2024.

La date approximative de fin de l'étude : Septembre 2027.

CALENDRIER DES VISITES

POINTS TEMPORELS	BASELINE VISITE (V1)	À CHAQUE VISITE PROGRAMMÉE
INTERVALLE DE TEMPS À PARTIR DE LA VISITE DE SÉLECTION (BASELINE)	DAY 0	VISITES SELON LE STANDARD DE SOIN
PROCEDURES SPECIFIQUES A L'ETUDE (TOUS LES PATIENTS)		
Formulaire de consentement éclairé	X	
Vérification des critères d'inclusion / Exclusion criteria	X	
Randomisation ⁽¹⁾	X	
Formation à l'outil CUREETY TECHCARE (GROUPE DE TÉLÉSURVEILLANCE)	X	
DONNEES PATIENT (TOUS LES PATIENTS)		
Données démographiques (baseline uniquement) et relatives au cancer du sein	X	X
Antécédents médicaux / traitements concomitants	X	
Examen clinique et physique, poids et taille (baseline), signes vitaux, ECOG	X	X
Données de Survie		X
DONNÉES SUR LE TRAITEMENT (TOUS LES PATIENTS)		
Type et ligne de traitement (y compris les dates)	X	X
Observance du traitement (doses, retards, réductions de doses et/ou arrêts)		X
Durée du (des) traitement(s) : Début et arrêt du traitement (avec raison)		X
Progression de la maladie (oui/non)		X
DONNÉES DE SÉCURITÉ (TOUS LES PATIENTS)		
Incidence des événements indésirables (CTCAE-version 5.0)	X	X
Incidence des événements indésirables graves		X
Hospitalisations (y compris le motif de l'hospitalisation, la durée, etc.)		X
DONNÉES SUR LA QUALITÉ DE VIE (TOUS LES PATIENTS)		
QLQ-BR45 et EORTC QLQ-C30 , toutes les 3 semaines (±1 semaine)	X	X ⁽⁴⁾
DONNÉES CUREETY (GROUPE DE TÉLÉSURVEILLANCE) ⁽²⁾		
Événements indésirables détectés		X
Données d'observance de CureetyTechcare, fin de l'étude ⁽³⁾		X
SATISFACTION DE LA TÉLÉSURVEILLANCE CUREETY		
GROUPE DE TELESURVEILLANCE, A 3 mois (±2 semaines) après (v1)		X
ÉQUIPE DE RECHERCHE MÉDICALE ET INVESTIGATEURS, un an après l'activation du centre		X
SATISFACTION GLOBALE DE LA PRISE EN CHARGE (TOUS LES PATIENTS)		
OUT-PATSAT-35, A 6 mois (± 2 semaines) après (v1)		X

(1) Les patients doivent être randomisés dans les 14 jours suivant la signature de l'ICF et dans les 7 jours suivant la visite (V1).

(2) Les patients débuteront l'utilisation de la plateforme de télésurveillance numérique cureety techcare a dans les 7 jours suivant leur inclusion dans l'étude.

(3) L'observance est mesurée par la fréquence des réponses des patients aux questionnaires de télésurveillance de Cureety

(4) First questionnaire of the treatment period must be completed 3 weeks after the first administration of treatment for triple-negative metastatic breast cancer.