

Groupe UNICANCER : UCBG

PROTOCOLE

Version n° 2.1 – 09 Octobre 2024

Étude de phase II, visant à évaluer l'association CAPécitabine et Pembrolizumab en tant que thérapie post-opératoire Adjuvante pour le cancer du sein triple négatif avec maladie résiduelle après une chimio-immunothérapie néoadjuvante.

Titre abrégé : CAPPA

Protocole n°: UC-BCG-2211

EU-CT n°: 2023-505291-30-01

Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT05973864

Investigateur coordonnateur	Dr Delphine LOIRAT Institut Curie Medical Oncology Phone: + 33 (0) 1 56 24 55 00 Email: delphine.loirat@curie.fr
Co-investigateur coordonnateur	Pr Jean-Yves PIERGA Institut Curie Medical Oncology Phone: + 33 (0) 44 32 46 85 Email: jean-yves.pierga@curie.fr
Promoteur	Unicancer 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 (France) Phone: + 33 (0)1 44 23 04 04 – Fax: + 33 (0)1 44 23 55 69

Historique des versions		
Soumission	Version n°- date	Décision finale
Initial	V2.1 – 09 Octobre 2024	14 Novembre 2024

RÉSUMÉ DE PROTOCOLE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Promoteur – Numéro de code du promoteur : UC-BCG-2211	
Version (numéro & date) : 2.1 - 09 Octobre 2024	
Titre de l'essai:	
Étude de phase II, visant à évaluer l'association CAPécitabine et Pembrolizumab en tant que thérapie post-opératoire Adjuvante pour le cancer du sein triple négatif avec maladie résiduelle après une chimio-immunothérapie néoadjuvante.	
Phase (pour essais médicaments) : Phase II	
Titre de l'essai facilement compréhensible :	
Capecitabine plus pembrolizumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif après chimio-immunothérapie et chirurgie	
Titre abrégé : CAPPA	
Investigateur coordonnateur : Dr Delphine LOIRAT – Pr Jean-Yves PIERGA	
Nombre de centres: 25-30	Nombre de patients : 220

B) IDENTIFICATION PROMOTEUR	
Nom :	UNICANCER
	101, rue de Tolbiac
	75654 Paris Cedex 13
	France
Contact :	Telma ROQUE
	Chef de projet
	R&D UNICANCER
	Tel: +33 (0)1 1 80 50 12 92
	Email: t-roque@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

Indication:

Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localisé et présentant une maladie résiduelle (pas de réponse pathologique complète (pCR) définie par la classe RCB I, II et III) après un traitement néoadjuvant par pembrolizumab et chimiothérapie.

Rationnel:

Le cancer du sein triple négatif (CSTN), qui représente 10 à 15 % des cancers du sein, survient principalement chez les femmes de moins de 40 ans et a de moins bons résultats que les autres sous-types de cancer du sein. L'amélioration du pronostic du cancer du sein triple négatif reste un défi majeur et a été incluse dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030.

Le traitement du cancer du sein localisé, lorsque la taille de la tumeur est supérieure à 20 mm, repose sur une chimiothérapie néoadjuvante (NAC), suivie d'une chirurgie et d'une radiothérapie. La présence d'une maladie résiduelle après la NAC, définie comme une absence de pCR, est associée à un risque accru de rechute et de décès (Yau C et al, 2022).

L'essai randomisé CREATE-X a montré que la capécitabine en situation adjuvante améliorait la survie sans maladie (DFS) et la survie globale (SG) chez les patientes avec un CSTN sans pCR après un traitement par NAC. La capécitabine était jusqu'à récemment l'unique référence pour le traitement adjuvant compte tenu du mauvais pronostic des patients sans pCR (56% de DFS à 3 ans). Cependant, la capécitabine étant un médicament générique, aucune demande d'autorisation de mise sur le marché n'a été déposée pour cette indication.

Récemment, l'ajout d'un anticorps monoclonal anti-PD1 (pembrolizumab) à la NAC suivi d'une monothérapie au pembrolizumab comme traitement post-opératoire du cancer du sein localisé a été évalué dans un vaste essai de phase III (KEYNOTE-522, Schmid P et al, 2020). Cette association a amélioré de manière significative le taux de pCR et la survie sans événement (EFS) (Schmid P et al, 2022). Le bénéfice en termes d'EFS était indépendant du statut de la pCR. Le pembrolizumab associé à la NAC et suivi d'un traitement adjuvant par le pembrolizumab deviendra la nouvelle approche standard dans le traitement du TNBC.

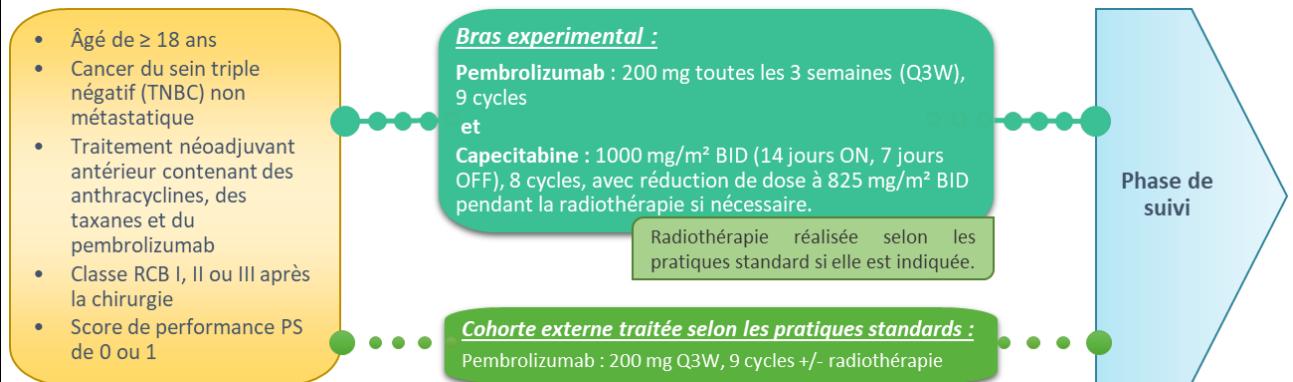
La capécitabine améliore la survie des patients sans pCR et le pembrolizumab améliore la survie indépendamment de la pCR. Le profil de tolérance de l'association est favorable ; cependant, le bénéfice de l'ajout de la capécitabine comme traitement post-opératoire pour les patients recevant un traitement à base de pembrolizumab et n'ayant pas de pCR n'a pas été évalué.

Nous proposons d'évaluer le bénéfice en termes d'iDFS à 2 ans et de tolérance de l'ajout de la capécitabine au pembrolizumab dans la phase post-opératoire d'un traitement à base de pembrolizumab, dans le sous-groupe des patients atteints de CSTN et présentant une maladie résiduelle.

Une cohorte externe de patients traités par pembrolizumab dans le cadre des soins standard après chirurgie, pour un cancer du sein localisé sans pCR après NAC, et avec des critères d'éligibilité similaires, sera enregistrée de manière ambispective, permettant des comparaisons entre le bras expérimental et cette cohorte externe. Tous les centres impliqués dans l'étude participeront à l'enregistrement des informations nécessaires concernant cette cohorte.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude de phase II ouverte, multicentrique, à simple bras.



Objectif principal :

Évaluer l'efficacité de la capecitabine post-opératoire ajoutée au pembrolizumab sur la survie sans maladie invasive (iDFS) telle qu'évaluée par l'investigateur chez les sujets atteints de cancer du sein triple négatif et présentant une maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante associée au pembrolizumab.

Objectifs secondaires:

1-Efficacité:

Évaluer l'impact clinique de la combinaison capécitabine plus pembrolizumab dans la population cible en termes de :

- Survie globale (SG)
- Survie sans maladie à distance (DDFS - Distant Disease Free Survival)
- L'efficacité (iDFS, OS et DDFS) du bras expérimental sera comparée à celle de la cohorte externe de patients traités par pembrolizumab dans le cadre des soins standard après chirurgie, pour un cancer du sein localisé sans pCR après NAC.

2-Sécurité:

Évaluer le profil de sécurité des combinaisons proposées (capécitabine + pembrolizumab avec ou sans radiothérapie dans la population cible).

- **CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LE BRAS EXPÉRIMENTAL :**

Critères d'inclusion (bras expérimental) :

Les patients éligibles pour cette étude doivent remplir **TOUS** les critères suivants :

1. Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient ;
2. Sujet ≥ 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé ;
3. Cancer du sein triple négatif histologiquement prouvé, défini comme suit :
 - a. Négativité pour HER2 (critères ASCO/CAP)
 - b. ET moins de 10% des cellules marquées par l'immunohistochimie (IHC) pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PgR) ;
4. Patients atteints de cancer du sein triple négatif précédemment traités par une chimiothérapie néoadjuvante standard avec un minimum de 6 cycles d'immunochimiothérapie contenant du pembrolizumab, conformément aux normes de soins (et à l'étiquetage du pembrolizumab), ainsi que des anthracyclines et/ou des taxanes (avec ou sans carboplatine). D'autres médicaments peuvent être acceptables après discussion avec le promoteur (à l'exclusion de la capécitabine) ;
5. Résection complète de la (des) tumeur(s) mammaire(s) (et de tout ganglion lymphatique envahi) ;
6. Absence de réponse pathologique complète, définie comme une classe RCB I, II ou III (selon l'évaluation locale) ;
7. Disponibilité d'un bloc tumoral représentatif fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) provenant de l'échantillon chirurgical, avec son rapport histologique ;
8. État de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 ;
9. Fonction organique et médullaire adéquate. Tous les tests de laboratoire de dépistage doivent être effectués dans les 28 jours précédent l'inclusion ;
10. Résolution d'au moins grade 1 de toutes les toxicités aiguës des traitements précédents, y compris la toxicité liée à l'immunothérapie due au pembrolizumab, sauf pour l'alopécie, et les endocrinopathies liées à l'immunothérapie de grade 2 contrôlées par un traitement hormonal, qui sont autorisées ;
11. Période minimale/maximale pour les traitements précédents (c'est-à-dire un délai minimal depuis la dernière dose du traitement précédent jusqu'au C1D1) : chirurgie

- mammaire (la plaie doit être cicatrisée avant le C1D1) \geq 2 semaines (maximum 10 semaines) ; dernière injection de pembrolizumab \geq 3 semaines ;
- 12. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédent le C1D1 ;
 - 13. Les femmes en âge de procréer et les patients masculins doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace depuis le moment du test de grossesse négatif jusqu'à 4 mois après la dernière dose des médicaments de l'étude ;
 - 14. Le patient doit être capable et disposé à se conformer aux visites et aux procédures de l'étude conformément au protocole ;
 - 15. Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale (ou équivalent).

Critères d'exclusion (bras expérimental) :

Les patients éligibles pour cette étude ne doivent pas répondre à **AUCUN** des critères suivants :

1. Preuve radiologique ou clinique de maladie métastatique documentée par imagerie ou examen clinique réalisé pendant la période de sélection ;
2. A reçu de la capecitabine ou un autre inhibiteur de checkpoint immunitaire que le pembrolizumab dans le cadre du traitement néoadjuvant ;
3. Présente une autre malignité connue, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau, du carcinome épidermoïde de la peau, du cancer du col de l'utérus *in situ* ou d'une malignité précédemment traitée sans preuve de maladie pendant ≥ 2 ans ;
4. Présente une contre-indication à la poursuite du traitement par pembrolizumab conformément au RCP respectif, y compris une hypersensibilité connue ;
5. Antécédent d'événement indésirable lié au système immunitaire de grade quelconque dû au pembrolizumab ayant conduit à l'arrêt permanent du pembrolizumab ;
6. Présente une contre-indication au traitement par la capecitabine conformément au RCP (voir le site web de l'EMA pour la dernière édition du RCP) ;
7. Déficience complète en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) (un dépistage systématique du déficit en DPD doit être effectué) ;
8. Patient atteint d'une infection active ;
9. Patients ayant des antécédents de maladie cardiaque non maîtrisée ou symptomatique ;
10. Patients ayant reçu de la brivudine dans les 4 semaines précédent l'inclusion ;
11. Patient devant prendre l'un des traitements interdits pendant la période de traitement de l'étude :
 - Toute thérapie anticancéreuse expérimentale autre que le traitement spécifié dans le protocole ;
 - Toute chimiothérapie concomitante, immunothérapie, biologique pour le traitement du cancer, autre que celles spécifiées dans le protocole ;
12. Femmes enceintes ou femmes qui allaitent ;
13. Patients qui refusent ou sont incapables de se conformer au suivi médical requis par l'essai en raison de raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques ;
14. Personnes privées de leur liberté ou sous garde à vue ou sous tutelle ;
15. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédent l'inclusion.

- **CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LA COHORTE EXTERNE :**

Critères d'inclusion (cohorte externe) :

1. Information du patient avant l'entrée dans l'étude et non-opposition à la collecte des données ;
2. Sujet ≥ 18 ans ;
3. Cancer du sein triple négatif histologiquement prouvé, défini comme suit :
 - a. Négativité pour HER2 (critères ASCO/CAP)
 - b. ET moins de 10% des cellules marquées par l'immunohistochimie (IHC) pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PgR) ;
4. Patients atteints de cancer du sein triple négatif précédemment traités par une chimiothérapie néoadjuvante standard avec un minimum de 6 cycles d'immunochimiothérapie contenant du pembrolizumab, conformément aux normes de soins (et à l'étiquetage du pembrolizumab), ainsi que des anthracyclines et/ou des taxanes (avec ou sans carboplatine). D'autres médicaments peuvent être acceptables après discussion avec le promoteur (à l'exclusion de la capécitabine) ;
5. Résection complète de la (des) tumeur(s) mammaire(s) (et de tout ganglion lymphatique envahi) ;
6. Absence de réponse pathologique complète, définie comme une classe RCB I, II ou III (selon l'évaluation locale) ;
7. Le patient doit avoir reçu au moins une injection de pembrolizumab en traitement post-chirurgical (concomitamment ou après la radiothérapie).

Critères d'exclusion (cohorte externe) :

Les patients éligibles pour cette étude ne doivent pas répondre à **AUCUN** des critères suivants :

1. Preuve radiologique ou clinique de maladie métastatique documentée par imagerie ou examen clinique réalisé pendant la période de sélection ;
2. A reçu de la capécitabine ou un autre inhibiteur de checkpoint immunitaire que le pembrolizumab dans le cadre du traitement néoadjuvant ;
3. Présente une autre malignité connue, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau, du carcinome épidermoïde de la peau, du cancer du col de l'utérus *in situ* ou d'une malignité précédemment traitée sans preuve de maladie pendant ≥ 2 ans ;
4. Tout traitement anticancéreux expérimental (chimiothérapie, immunothérapie, produit biologique pour le traitement du cancer) autre que le pembrolizumab uniquement en tant que traitement adjuvant.

Critère d'évaluation principal :

Survie sans maladie invasive (iDFS) à 2 ans.

La survie sans maladie invasive (iDFS) est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et le premier des événements suivants : récurrence tumorale mammaire invasive ipsilatérale, récurrence invasive locale, récurrence invasive régionale ou récurrence à distance, ou second cancer primitif invasif (y compris un cancer du sein controlatéral invasif) ou carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ipsilatéral ou CCIS controlatéral ou décès dû à n'importe quelle cause. L'iDFS à 2 ans sera estimée lorsque toutes les patientes auront un suivi d'au moins 2 ans.

Secondary endpoint(s):

Critères d'évaluation secondaires :

1-Efficacité :

- La survie globale (SG) est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès dû à n'importe quelle cause. Pour les patients en vie, la SG sera censurée à la date du dernier contact.
- La survie sans maladie à distance (DDFS) est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de rechute à distance ou le décès dû à n'importe quelle cause. Pour les patients en vie sans rechute à distance, la DDFS sera censurée à la date du dernier contact.
- L'iDFS, l'OS et la DDFS seront également comparées à la cohorte externe de patients atteints de TNBC sans pCR après NAC et traités avec le pembrolizumab adjuvant dans le cadre des soins standards après la chirurgie.

2-Sécurité :

La sécurité et la tolérance seront évaluées par les événements indésirables (AE) selon les critères communs de toxicité du National Cancer Institute version 5.0 (CTCAE v5.0).

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Noms et administration des médicaments :

Nom du médicament (DCI)	Nom enregistré (1)	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
PEMBROLIZUMAB	Keytruda	Concentré pour solution à perfuser.	IV	dose de 200 mg Q3W, 9 cycles

CAPECITABINE	Capécitabine Biogaran	Film-coated tablets	ORAL	1000mg/m ² BID (14 jours actifs / 7 jours repos); 8 cycles
--------------	--------------------------	------------------------	------	--

(1) Quand il est possible d'utiliser n'importe quel médicament générique, indiquez seulement le nom INN. Le choix du nom enregistré ou du nom de la marque utilisé pendant l'essai relève de la décision du centre d'investigation

Schéma thérapeutique pour le bras expérimental :

1 cycle = 3 semaines (21 jours)

- Le pembrolizumab sera administré à une dose fixe de 200 mg Q3W, pour un total de 9 cycles lors de la phase adjuvante du traitement ;
- La capecitabine sera administrée à une dose de 1000 mg/m² BID (14 jours actifs / 7 jours de repos) pour un total de 8 cycles, avec une réduction de dose à 825 mg/m² deux fois par jour (BID) pendant la radiothérapie si nécessaire ;
- La radiothérapie locale sera réalisée conformément aux pratiques standard si elle est indiquée.

Durée du traitement : 27 semaines ~ 6 mois

Augmentation de la dose (le cas échéant): NA

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

Nombre de patients à dépister/inclure requis :

L'étude est basée sur un design de Fleming à une seule étape.

Il s'agit d'une étude de phase II à bras unique, avec des patients traités par pembrolizumab et capécitabine comme thérapie post-opératoire pour le cancer du sein triple négatif avec une maladie résiduelle après une chimio-immunothérapie néoadjuvante.

En supposant un taux de survie sans maladie invasive (iDFS) à 2 ans de 72% avec le pembrolizumab seul (p0) et en s'attendant à un taux de survie sans maladie invasive plus élevé avec l'association de pembrolizumab et capécitabine (p1=82%, HR=0.6), avec un taux d'erreur de type I alpha et un taux d'erreur de type II bêta de 5% chacun, 200 patients doivent être inclus dans ce bras expérimental. Pour prendre en compte un abandon de 10%, 220 patients seront inclus.

Analyse statistique:

- Population d'analyse

Population en intention de traiter (ITT) : la population de tous les patients randomisés, qu'ils aient initié ou non le traitement ou qu'ils aient présenté ou non une déviation majeure par rapport au protocole.

Population de sécurité : Les patients ayant reçu n'importe quelle quantité de traitement de l'étude (au moins une dose ou un cycle de Pembrolizumab ou de Capécitabine dans le bras expérimental). Les résultats de sécurité seront résumés en fonction du traitement réellement reçu par les patients. Si une autre analyse en protocole est effectuée, la population en protocole doit être clairement définie.

Tous les critères secondaires seront analysés dans la population ITT et dans la population en protocole ad hoc selon la définition pertinente de la population en protocole analysée.

- Analyses statistiques

Analyse primaire

Les analyses seront effectuées sur les 200 premiers patients évaluables, c'est-à-dire les 200 premiers patients avec un suivi d'au moins 2 ans depuis la date d'inclusion. En supposant un taux d'inclusion uniforme de 160 patients par an, une période d'inclusion de 18 mois, et un suivi minimal supplémentaire de 2 ans, cela permettra d'analyser les données 3,5 ans après le début de l'étude.

Le critère principal est le taux de survie sans maladie invasive (iDFS) à 2 ans, qui sera estimé comme un taux brut. La survie sans maladie invasive (iDFS) est définie comme le temps depuis l'inclusion (date de la signature du consentement) jusqu'au premier des événements suivants : récurrence tumorale invasive ipsilatérale du sein, récurrence locale invasive, récurrence régionale invasive ou récurrence à distance, deuxième cancer primaire invasif (y compris cancer du sein controlatéral invasif), carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ipsilatéral, CCIS controlatéral, ou décès pour n'importe quelle cause.

L'analyse sera réalisée une fois que tous les patients auront complété au moins deux ans de suivi. La stratégie sera considérée efficace si 155 patients ou plus sur les 200 premiers patients évaluables sont exempts d'événements définissant l'iDFS.

Si tous les 200 premiers patients évaluables n'ont pas le suivi minimum requis de 2 ans, alors le taux d'iDFS sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier et comparé à la limite inférieure de rejet de Fleming.

Une estimation de l'iDFS sera réalisée sur tous les patients inclus (maximum 220 patients) en utilisant les méthodes de Kaplan-Meier, en censurant les patients vivants sans événement à leur date de dernier contact (quel que soit leur suivi).

L'analyse sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter. La survie sans maladie invasive (iDFS) sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Pour augmenter la puissance statistique de la détection d'un effet du traitement, un modèle de Cox, ajusté pour les facteurs de stratification, c'est-à-dire le score RCB, le carboplatine néoadjuvant et l'intention de traitement par radiothérapie adjuvante, sera utilisé.

Le carboplatine néoadjuvant est défini comme au moins un cycle de chimiothérapie contenant du carboplatine toutes les 3 semaines, ou au moins 3 injections de carboplatine hebdomadaire.

Aucune analyse intermédiaire du critère d'évaluation principal n'est prévue.

Au moment estimé de l'analyse, c'est-à-dire à 3,5 ans après le début de l'étude, les données de suivi de tous les patients inclus seront mises à jour, même si le suivi observé est plus long que la durée prévue de participation.

Analyses secondaires

En tant qu'objectif secondaire, les courbes d'iDFS du bras expérimental et de la "cohorte externe traitée selon les pratiques standards" seront obtenues à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Un score de propension sera calculé pour tous les patients, et un modèle de Cox estimera le Hazard Ratio d'iDFS entre les deux groupes en utilisant différentes méthodes basées sur le score de propension comme analyses sensibles : les méthodes IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting) et l'utilisation du score de propension en tant qu'ajustement de variable, stratification et appariement par paires.

La survie globale (SG) et la survie sans maladie à distance (DDFS) seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées à la cohorte externe traitée selon la pratique standard à l'aide d'un modèle de Cox utilisant les mêmes facteurs avec les mêmes méthodes que celles décrites ci-dessus pour le critère d'évaluation principal.. Les analyses de la SG et de la DDFS seront effectuées au moment de l'analyse du critère d'évaluation principal, c'est-à-dire lorsque 124 événements auront été observés.

En cas d'arrêt du traitement ou des procédures de l'étude, en dehors du retrait du consentement, les critères d'évaluation, en particulier le critère d'évaluation principal (analyse en intention de traiter) et les critères de toxicité secondaire et les critères de jugement à long terme, seront enregistrés.

Les toxicités aiguës et tardives, conformément au CTCAE v5.0, seront décrites et comparées entre les groupes. Ces analyses seront réalisées sur la population de sécurité.

Au moment de la dernière visite du dernier patient (LPLV), les données de suivi de tous les patients inclus seront mises à jour, même si le suivi observé est plus long que la durée prévue de participation.

Lorsque 30 patients ayant reçu au moins deux cycles de traitement expérimental associé à la radiothérapie seront inclus et suivis pendant au moins 6 mois, le taux d'événements indésirables de grade 3 et 4 survenant au cours des 6 premiers mois sera évalué.

F) ÉCHANTILLONS RECUEILLIS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Uniquement pour les patients inclus dans le bras expérimental :

- Échantillon tumoraux : échantillon de tumeur archivé en bloc FFPE (fixé au formol et inclus en paraffine) et éventuellement congelé, provenant de la biopsie réalisée avant le traitement néoadjuvant, ainsi que de la chirurgie. Les échantillons de tumeur seront collectés pour l'analyse du sous-type histologique du cancer du sein triple négatif (TNBC) et la recherche de biomarqueurs spécifiques (par exemple, Ki67 %, TILs, PD-L1...).

- Échantillon sanguins : 40 ml (4x10 ml) de sang seront prélevés dans des tubes EDTA K2 (10 ml) pour obtenir un concentré de globules blancs (buffy coat) et du plasma.

Le sang sera prélevé au début de l'étude, à J1 du cycle 1 et du cycle 2, lors de la visite de fin de traitement, ainsi que pendant le suivi, lors de la visite de suivi correspondant à 12 mois et 24 mois après l'inclusion. Les échantillons de sang seront collectés pour des analyses de ctDNA et pour identifier des biomarqueurs liés aux événements indésirables liés au système immunitaire.

G) DURÉE DE L'ESSAI

Période d'inclusion : 1,5 ans (18 mois)

Période du traitement de l'essai : 27 semaines

Suivi : 24 mois

Durée jusqu'à l'évaluation du critère principal : 42 mois

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

CALENDRIER DES VISITES ET DES ACTIVITÉS POUR LE BRAS EXPÉRIMENTAL

	Sélection	Période de traitement	Visite de fin de traitement	Suivi
VISITES		Toutes les 3 semaines, pendant 9 cycles (semaines 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25)	Dans les 28 jours suivant la dernière dose de traitement	Tous les 4 mois jusqu'à 2 ans (après l'inclusion), puis tous les 6 mois
Visite du patient				
Critères d'inclusion/non-inclusion	X			
Formulaire de consentement éclairé signé	X			
Examen physique	X	X		X
État des performances	X	X	X	X
Signes vitaux	X	X	X	X
Antécédents médicaux	X			
Traitements concomitants	X	X	X	X
Sécurité, toxicité	X	X	X	X
Examen paramédical				
Imagerie		X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾
Test biologique : NFS, plaquettes	X	X	X	X ⁽²⁾
Test biologique : Ionogramme	X	X	X	X ⁽²⁾
Test biologique : Fonction hépatique et rénale	X	X	X	X ⁽²⁾
Test biologique : Hémostase	X	X	X	X ⁽²⁾
Test spécifique pour la surveillance des EI liés à l'immunité	X	X	X si indiqué	X ⁽²⁾
Test de grossesse	X	X ⁽⁵⁾	X	

Électrocardiogramme	X	X		
Traitement				
Capecitabine		X		
Pembrolizumab		X		
Étude ancillaire				
Échantillons de sang	X	X ⁽³⁾	X ⁽³⁾	X ⁽³⁾
Échantillon de tumeur archivé	X ⁽⁴⁾			

(1) Une mammographie et une échographie bilatérale des seins seront effectuées chaque année (premier examen six mois après l'inclusion), et une IRM mammaire si cela est indiqué dans le cadre des soins standards.

(2) Des analyses biologiques seront réalisées tous les 12 mois.

(3) Des échantillons de plasma et de buffy coat pour des études complémentaires seront collectés au début de l'étude, à J1C1 (jour 1 du cycle 1), à J1C2 (jour 1 du cycle 2), lors de la visite de fin de traitement, ainsi qu'à la visite de suivi correspondant à 12 mois et à 24 mois après l'inclusion.

(4) Des échantillons de tumeur archivés en bloc FFPE (fixé au formol et inclus en paraffine) et éventuellement congelés, provenant de la biopsie réalisée avant le traitement néoadjuvant, ainsi que de la chirurgie, seront conservés.

(5) Un test de grossesse doit être effectué à chaque cycle pendant la période de traitement et chaque mois (post-traitement) pendant au moins 6 mois après la dernière dose de capecitabine.