

SYNOPSIS V1.1 – 05/02/2025

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Numéro de code promoteur du protocole : UC-BCG-2401

Version (N° et date): 1.1 – 05/02/2025

Titre de l'essai :

OPTimiser la prescription adjuvante de PEMBROLizumab chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif au stade précoce ayant obtenu une réponse pathologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante standard et le pembrolizumab

Phase (pour les essais médicamenteux): III

Titre de l'essai facilement comprehensible :

Personnaliser l'utilisation du pembrolizumab pour les patientes qui ont une bonne réponse dans le cancer du sein triple négatif au stade précoce.

Titre abrégé : OPT-PEMBRO

Investigateur Coordonnateur : Dr Joana MOURATO RIBEIRO & Dr Olivier TREDAN

Nombre de centres: 120

Nombre de patients: 2454

B) SPONSOR IDENTIFICATION

PROMOTEUR : UNICANCER AUTRE, PRECISEZ :

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

Personne à contacter : Sonia MARDINIAN
Project Manager
R&D UNICANCER
Tel: +33 (0) 6 98 54 96 60
Email: s-mardinian@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION :

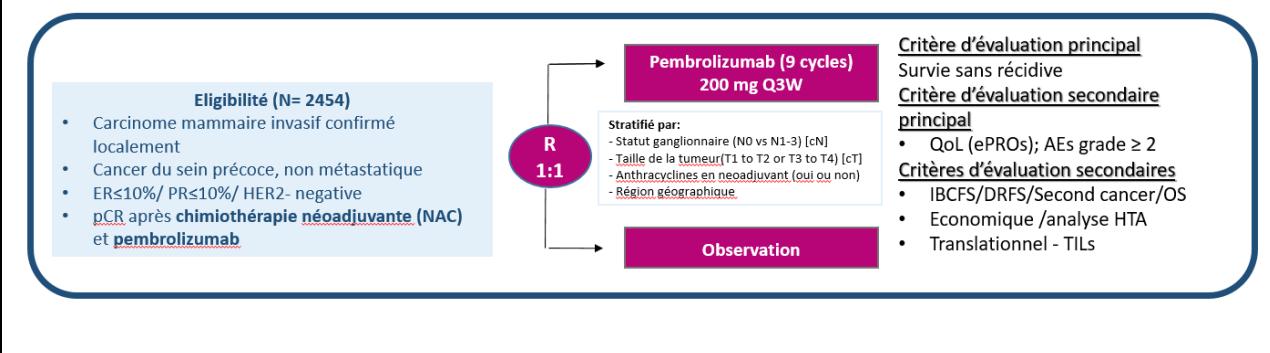
Patiente atteinte d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) au stade précoce qui obtient une réponse pathologique complète (pRC) après une chimiothérapie systémique néoadjuvante et le pembrolizumab.

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE) :

Récemment, l'ajout de l'inhibiteur PD-1 pembrolizumab à la chimiothérapie a montré une activité prometteuse à la fois en termes de réponse pathologique complète (pRC) et de survie sans événement (EFS), devenant ainsi la norme de soins pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) au stade précoce. Comme l'a établi l'essai clinique de phase III KEYNOTE-522, l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI) pembrolizumab doit être administré conjointement avec une chimiothérapie néoadjuvante (NAC ; c'est-à-dire un traitement systémique administré avant la chirurgie) pendant 6 mois et poursuivi pendant 6 mois supplémentaires - ce qui équivaut à neuf cycles - après la chirurgie chez toutes les patientes. L'ajout d'une extension de traitement postopératoire de 6 mois a été étudié par les fabricants de produits pharmaceutiques sans justification empirique et, en tant que tel, soulève des inquiétudes quant au risque de surtraitement, en particulier dans certaines populations à bon pronostic. Dans l'étude de phase III KEYNOTE-522, les patients ayant obtenu une pRC ont présenté d'excellents résultats (EFS à 3 ans et à 5 ans de 94,5 et 92,2 %, respectivement). Cependant, l'association ICI et chimiothérapie entraîne une toxicité supplémentaire par rapport à la chimiothérapie seule. Collectivement, ces résultats soulèvent la question de savoir si le pembrolizumab est nécessaire en situation adjuvante. Par conséquent, nous proposons d'étudier l'hypothèse selon laquelle, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce ayant obtenu une pRC après une chimiothérapie systémique néoadjuvante et du pembrolizumab, l'arrêt du pembrolizumab après la chirurgie est associé à des résultats de survie non inférieurs, en particulier la survie sans récidive (SSR), par rapport à la poursuite du traitement standard actuel de 6 mois par le pembrolizumab.

METHODOLOGIE :

L'étude OPT-PEMBRO est une étude clinique pragmatique, multicentrique, internationale, prospective, de non-infériorité, à deux bras, randomisée (1:1), ouverte, de phase III. OPT-PEMBRO recruterà des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique à un stade précoce qui ont une pRC après une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement par pembrolizumab. Après l'intervention chirurgicale, le pathologiste local procédera à une évaluation approfondie de l'état du cancer du sein, de la stadification pathologique (selon la 8e édition de l'AJCC) et de l'évaluation des marges chirurgicales. Avant le recrutement, tous les sujets éligibles doivent signer un formulaire de consentement éclairé.



OBJECTIF PRINCIPAL :

Démontrer la non-infériorité de la surveillance active par rapport à 6 mois (9 cycles) de pembrolizumab adjuvant après la chirurgie en termes de survie sans événement chez les patients ayant obtenu une pRC après une chimiothérapie néoadjuvante associé à du pembrolizumab.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) PRINCIPAUX :

1. Expérience des patients

1.1. Sécurité et tolérance

1.1.1. Évaluer l'incidence des EI de grade ≥ 2 , en particulier des EI liés au système immunitaire, chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

1.1.2. Évaluer l'évolution du score PRO-CTCAE composé des événements sélectionnés (c'est-à-dire ballonnements, diarrhées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, anorexie, nausées, fatigue, dyspnée, dermatite radio-induite, myalgie, arthralgie, douleurs mammaires et neuropathie sensorielle périphérique) chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par le pembrolizumab en adjuvant pendant 6 mois après la chirurgie.

1.2. Qualité de vie liée à la santé et détresse émotionnelle

1.2.1. Évaluer l'impact de 6 mois de pembrolizumab en adjuvant sur la qualité de vie globale (QoL) par rapport au bras observation.

1.2.2. Décrire l'évolution de la qualité de vie au fil du temps chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

1.2.3. Évaluer l'impact de 6 mois de traitement adjuvant par pembrolizumab sur d'autres domaines de la qualité de vie, notamment la fatigue, la détresse émotionnelle, la douleur et la qualité du sommeil, tels que mesurés par l'EORTC QLQ-C30, l'EORTC-BR42 et l'EQ5D5L.

1.2.4. Comparer la peur d'une récidive du cancer (FCR) chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

1.3. Fertilité :

1.3.1. Comparer le taux de reprise du cycle menstruel chez les patientes dans le bras observation par rapport à celles traitées par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

1.3.2. Comparer le taux de grossesse chez les patientes dans le bras observation par rapport à celles traitées par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

1.3.3. Décrire les schémas de prescription des agonistes de la LH-RH.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

2. L'efficacité

2.1. Évaluer la survie sans cancer du sein invasif (IBCF) chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traitées par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

2.2. Évaluer la survie sans rechute à distance (DRFS) chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traitées par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

2.3. Évaluer le taux de second cancer chez les patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie.

2.4. Évaluer la survie globale (OS) des patients dans le bras observation par rapport à ceux traités par 6 mois de pembrolizumab en adjuvant après la chirurgie (en tant que traitement standard).

3. Évaluation composite hiérarchique

Comparer l'observation avec le traitement standard sur les événements suivants et par ordre hiérarchique : décès, récidive à distance, récidive locale, EAI de grade 3-4, EAI de grade 2, qualité de vie globale.

4. Évaluation économique

4.1. Comparer le rapport coût-efficacité de l'observation par rapport au traitement standard.

4.2. Comparer l'impact budgétaire de l'observation par rapport au traitement standard

Objectif translationnel :

6.1. Comparer l'efficacité de l'observation par rapport au traitement standard en fonction des valeurs sTILS au départ (biopsie diagnostique).

CRITERES D'INCLUSION :

Les patients éligibles pour cette étude doivent répondre à TOUS les critères suivants :

1. Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit avant toute procédure liée 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. Âge ≥ 18 ans ;
3. Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2 ;
4. Cancer du sein de stade T1cN1-2 ou T2-4N0-2 triple négatif ou ER/PR faible (récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) $\leq 10\%$; HER2 négatif selon les directives ASCO/CAP), histologiquement documenté. Stadification selon les critères anatomiques de stadification de la tumeur primaire et des ganglions lymphatiques régionaux de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8e édition, tels que déterminés par l'investigateur lors de l'évaluation radiologique, clinique ou les deux ;
5. Patients précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante en association avec le pembrolizumab pour un minimum de 6 cycles (Toute la chimiothérapie systémique doit avoir été achevée en préopératoire) ;
6. Absence de maladie invasive résiduelle dans le sein ou les ganglions lymphatiques après l'achèvement du traitement néoadjuvant (c'est-à-dire ypT0 ypN0 dans le système de stadification actuel de l'AJCC) (un carcinome canalaire in situ [CCIS] résiduel est autorisé) ;
7. Avoir subi une exérèse adéquate du cancer du sein (ablation chirurgicale de toute la maladie cliniquement évidente dans le sein et les ganglions lymphatiques) :
 - a. Chirurgie mammaire : les patientes doivent avoir subi une chirurgie conservatrice du sein ou une mastectomie totale avec des marges histologiquement négatives pour les tumeurs invasives et le DCIS. Les patientes dont les marges sont positives pour le carcinome lobulaire in situ (LCIS) sont éligibles sans résection supplémentaire.
 - b. Chirurgie des ganglions lymphatiques : les patientes doivent avoir subi une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (SLNB) et/ou une dissection du ganglion lymphatique axillaire (ALND) pour évaluer le statut pathologique du ganglion ;
8. Patients ayant reçu une radiothérapie locorégionale adéquate ou ayant prévu une radiothérapie locorégionale adéquate ;
9. Les fonctions des organes et de la moelle osseuse sont adéquates. Tous les tests de laboratoire de dépistage doivent être effectués dans les 28 jours précédent la randomisation ;
 - a. Nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1\,000 / \mu\text{L}$
 - b. Plaquettes $\geq 100\,000 / \mu\text{L}$
 - c. Hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$
 - d. clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ ml/min}$ pour les patients dont le taux de créatinine est supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) de l'institution
 - e. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou bilirubine directe $\leq \text{LSN}$ pour les patients dont le taux de bilirubine totale est $> 1,5 \times \text{LSN}$ (les patients atteints de la maladie de Gilbert avec une bilirubine totale $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ et une bilirubine directe dans les limites normales sont autorisés).
 - f. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.

10. La randomisation doit avoir lieu au maximum 12 semaines après la chirurgie mammaire. La radiothérapie adjuvante est autorisée. Si elle est administrée, à la discréTION de l'investigateur, elle peut être administrée en même temps que le pembrolizumab ;
11. Les patientes ne doivent pas être enceintes ou allaitantes (pour les femmes en âge de procréer uniquement, un test de grossesse sanguin négatif doit être obtenu dans les 7 jours avant le jour 1 du cycle 1) ;
12. Les femmes en âge de procréer et les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une forme efficace de contraception jusqu'à 4 mois après la dernière dose des médicaments de l'étude ;
13. Les patients doivent être capables et désireux de se conformer aux visites et aux procédures de l'étude conformément au protocole ;
14. Les patients doivent être affiliés à un système de sécurité sociale (ou équivalent).

CRITERES DE NON INCLUSION :

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

1. Preuve radiologique ou clinique d'une maladie métastatique (stade IV) documentée par imagerie ou examen clinique ;
2. Preuve de la récurrence de la maladie après un traitement préopératoire et une intervention chirurgicale ;
3. Tout antécédent de cancer du sein invasif (ipsi- ou controlatéral) ;
4. Patients ayant des antécédents d'une autre tumeur maligne sans rémission complète depuis plus de 5 ans, à l'exception du carcinome cervical in situ correctement traité et du cancer de la peau sans mélanome.;
5. Les patients pour lesquels le pembrolizumab a été définitivement interrompu pendant la phase néoadjuvante du traitement en raison d'un EI lié au pembrolizumab ;
6. Antécédents d'intolérance, y compris réaction à la perfusion de grade 3 ou 4, ou hypersensibilité au pembrolizumab, aux protéines murines ou à tout composant du produit ;
7. Conditions médicales nécessitant des stéroïdes systémiques chroniques (>10 mg de prednisone ou équivalent) ou toute autre forme de médicament immunosuppresseur au cours des 2 dernières années. La thérapie de remplacement (par exemple, la thyroxine, l'insuline, la thérapie de remplacement des corticostéroïdes physiologiques en cas d'insuffisance surrénale ou hypophysaire) n'est pas considérée comme une forme de traitement systémique ;
8. Maladie hépatique active connue, par exemple due au VHB, au VHC, à des troubles hépatiques auto-immuns ou à une cholangite sclérosante ;
9. Patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral efficace avec une charge virale détectable dans les 6 mois précédent l'inscription ;
10. Les patients ayant des antécédents connus ou des symptômes actuels de maladie cardiaque, ou des antécédents de traitement par des agents cardiotoxiques, doivent faire l'objet d'une évaluation du risque clinique de la fonction cardiaque à l'aide de la classification fonctionnelle de la New York Heart Association. Pour être éligibles à cet essai, les patients doivent être en classe 2B ou mieux ;
11. Les patients qui ne veulent pas ou ne peuvent pas se conformer au suivi médical requis par l'essai pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques ;
12. Les personnes privées de liberté ou placées sous protection ou tutelle ;
13. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédent la randomisation.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

La survie sans récidive est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la récidive invasive loco-régionale ou à distance ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Les patientes qui sont en vie au moment de l'analyse sans récidive documentée du cancer du sein seront censurées au moment de la dernière évaluation de leur maladie.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

Principaux critères d'évaluation secondaires :

1. Expérience des patients
 - 1.1. Sécurité et tolérance
 - 1.1.1. EI de grade ≥2 (classés selon CTCAE version 5.0), en particulier les effets indésirables de grade ≥2 liés au système immunitaire.
 - 1.1.2. Score composite PRO CTCAE des événements sélectionnés (ballonnements, diarrhées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, démangeaisons, anorexie, nausées, fatigue, dyspnée, dermatite radique, myalgie, arthralgie, douleurs et neuropathie sensorielle périphérique).
 - 1.2. Qualité de vie liée à la santé (QoL) et détresse émotionnelle
 - 1.2.1. Qualité de vie globale mesurée par le score résumé du questionnaire EORTC QLQ-C30
 - 1.2.2. Scores individuels de tous les domaines des questionnaires EORTC QLQ-30, EORTC-BR42 et EQ5D5L
 - 1.2.3. La peur de la récidive sera mesurée par l'item 11 du questionnaire « Impact of Cancer » (IOC).
 - 1.3. Fertilité et toxicité pour la reproduction
 - 1.3.1. Taux de reprise du cycle menstruel
 - 1.3.2. Taux et issue de la grossesse
 - 1.3.3. Modes d'utilisation des agonistes de la LH-RH pendant le traitement adjuvant par le pembrolizumab

Critère(s) d'évaluation secondaire(s) :

2. Efficacité
 - 2.1. La survie sans cancer du sein invasif (IBCF) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la récidive de la tumeur du sein invasive ipsilatérale ou contra-latérale, la récidive invasive loco-régionale, la récidive à distance et le décès par cancer du sein, le décès par cancer non mammaire ou le décès de cause inconnue. Les patientes vivantes ne présentant aucune preuve d'un événement IBCFS au moment de leur dernière visite seront censurées au moment du dernier examen.
 - 2.2. La survie sans rechute à distance (SSRD) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la récidive à distance, le décès dû à un cancer du sein autre que le cancer du sein ou à une cause inconnue. Les patientes en vie sans preuve d'un événement de SSRL au moment de leur dernière visite seront censurées au moment du dernier examen.
 - 2.3. Incidence d'un second cancer primaire, dans un modèle de risque concurrent avec décès. Les patients en vie sans preuve d'un second cancer lors de leur dernière visite seront censurés au moment du dernier examen.
 - 2.4. La survie globale est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès. Les patients dont on sait qu'ils sont encore en vie ou perdus de vue seront censurés.

3. Evaluation composite hiérarchique

Résultat hiérarchique des décès, récidive à distance, récidive locale, EAI de grade 3-4, EAI de grade 2, qualité de vie globale (score résumé de l'EORTC QLQ-C30).

4. Évaluation économique

- 4.1. Coût différentiel par QALY sur la durée de vie du patient ; probabilité de rentabilité
- 4.2. Impact budgétaire total au niveau du pays pour une population réelle

6. Critères d'évaluation translationnels :

- 6.1. Résultats de survie (RFS, iBCFS, DRFS, OS) dans l'analyse des sous-groupes en fonction des sTILs au départ (biopsie diagnostique) dans les deux bras de l'essai.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Nom des médicaments et administration :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
PEMBROLIZUMAB	Keytruda®	Concentré de solution pour perfusion	IV	- Dose de 200 mg Q3W, 9 cycles Ou - Dose de 400 mg Q6W pour 5 cycles

(1) Dans le cas de possibilité d'utilisation de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

FOURNITURE DU (DES) MEDICAMENTS PAR LE(s) INDUSTRIEL(s) OUI NON

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

OPT-PEMBRO est une étude de désescalade, dans le bras contrôle, l'un des deux schémas présentés ci-dessous est possible selon les pratiques standard et locales :

- Tous les 3 semaines - 1 cycle = 3 semaines (21 jours)

- Le pembrolizumab sera administré à une dose fixe de 200 mg trois fois par semaine, pour un total de 9 cycles pendant la phase adjuvante du traitement ;

Ou

- Tous les 6 semaines - 1 cycle = 6 semaines (42 jours)

- Le pembrolizumab sera administré à une dose fixe de 400 mg Q6W pendant 5 cycles pendant la phase adjuvante du traitement :

DUREE DE TRAITEMENT :

27 semaines ~ 6 mois

RYTHME D'ESCALADE DES DOSES SI APPLICABLE : NON APPLICABLE

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :
 2454 PATIENTS A INCLURE

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

OPT-PEMBRO est conçu comme un essai de non-infériorité avec un niveau de signification unilatéral de 2,5 %. La survie sans récidive dans le groupe de contrôle à 3 ans devrait être de 94 % d'après l'étude KEYNOTE-522. La marge de non-infériorité à considérer comme inacceptable est de 91,5 %, ce qui correspond à un rapport de risque (HR) de 1,44. Un modèle de Cox stratifié sera utilisé pour calculer le rapport de risque (HR), en utilisant les facteurs de randomisation pour la stratification (à l'exception de la région géographique). Un total de 285 événements fournira une puissance de 85 % à un niveau de signification unilatéral de 2,5 %, en supposant un HR de 1 dans l'hypothèse alternative.

Au total, 2454 patients devraient être recrutés en 4 ans, avec une analyse prévue 4 ans plus tard. L'analyse sera axée sur les événements et déclenchée par le nombre d'événements ou lorsque le dernier patient atteindra 4 ans de suivi. Deux analyses intermédiaires contraignantes de futilité sont prévues à 33% et 66% de la fraction d'information des événements en utilisant une règle d'O'Brien Fleming. Ces analyses de futilité sont prévues lorsque 94 et 188 événements sont atteints, et utiliseront une statistique Z de futilité avec des limites de futilité respectives de 0,499 et -1,022.

En outre, une méta-analyse prospective est prévue avec une étude de conception similaire OptimICE-PCR (recrutement aux États-Unis, NCT05812807). Dans cette méta-analyse, la marge de non-infériorité à considérer comme inacceptable est prédéfinie à 92 %, ce qui correspond à un rapport de risque de 1,35. Le nombre total attendu de 426 événements fournira une puissance de 88 % à un niveau de signification unilatéral de 2,5 %, en supposant un HR de 1 dans l'alternative. Pour contrôler l'erreur globale de type 1, l'hypothèse de non-infériorité dans la méta-analyse prospective sera testée en utilisant une procédure de test hiérarchique, c'est-à-dire uniquement lorsque l'hypothèse nulle a été rejetée dans l'essai OPT-PEMBRO à un niveau de signification unilatéral de 2,5 %.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Échantillon de tumeur : bloc archivé, fixé au formol et enrobé de paraffine (FFPE), provenant d'une biopsie effectuée avant le traitement néoadjuvant.

QUANTITE COLLECTEE :

- 1 bloc FFPE archivé provenant d'une biopsie effectuée avant le traitement néoadjuvant.

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 4 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 6 MOIS

PERIODE DE SUIVI : 4 ans

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 8 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 14.5 ANS

TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Sélection	Suivi pendant la phase de traitement	Visite de fin de traitement ⁽⁴⁾	Suivi Selon les pratiques standards Tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 4 ans												Suivi à long terme Tous les ans pendant 6 ans ⁽⁶⁾				
				M3 ⁽⁵⁾	M6 ⁽⁵⁾	M9 ⁽⁵⁾	M12 ⁽⁵⁾	M18 ⁽⁵⁾	M24 ⁽⁵⁾	M30 ⁽⁵⁾	M36 ⁽⁵⁾	M42 ⁽⁵⁾	M48 ⁽⁵⁾	M60 ⁽⁵⁾	M72 ⁽⁵⁾	M84 ⁽⁵⁾	M96 ⁽⁵⁾	M108 ⁽⁵⁾	M120 ⁽⁵⁾	
Dates des visites	J-28 to J-1 (avant randomisation)	Jour 1 de tous les cycles (\pm 3 jours) dans le bras pembrolizumab ⁽²⁾ 12 semaines (\pm 3 jours) après la randomisation dans le bras observation																		
TRAITEMENT		X																		
Vérification des critères d'inclusion/non-inclusion	X																			
Signature du consentement éclairé	X																			
EXAMEN PHYSIQUE																				
Age, Taille	X																			
Signes vitaux, Poids, ECG PS	X	X	X	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	
Historique médical (y compris concernant le diagnostic complet de cancer du sein)	X																			
Traitements antérieurs et concomitants	X	X	X																	
Sécurité, Toxicité	X	X	X	X	X	X	X	X												
EXAMEN PARACLINIQUE																				
Mammographie/échographie mammaire ⁽¹⁾	Au diagnostic			X ⁽⁷⁾					X ⁽⁷⁾			X ⁽⁷⁾			X ⁽⁷⁾		X ⁽⁷⁾	X ⁽⁷⁾	X ⁽⁷⁾	X ⁽⁷⁾
EVALUATIONS BIOLOGIQUES																				
Hématologie ⁽⁸⁾	X	X	X	X	X	X	X	X												
Ionogramme	X	X	X	X	X	X	X	X												
Fonction hépatique ⁽⁹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X												

VISITES	Sélection	Suivi pendant la phase de traitement	Visite de fin de traitement ⁽⁴⁾	Suivi Selon les pratiques standards Tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 4 ans										Suivi à long terme Tous les ans pendant 6 ans ⁽⁶⁾				
				M3 ⁽⁵⁾	M6 ⁽⁵⁾	M9 ⁽⁵⁾	M12 ⁽⁵⁾	M18 ⁽⁵⁾	M24 ⁽⁵⁾	M30 ⁽⁵⁾	M36 ⁽⁵⁾	M42 ⁽⁵⁾	M48 ⁽⁵⁾	M60 ⁽⁵⁾	M72 ⁽⁵⁾	M84 ⁽⁵⁾	M96 ⁽⁵⁾	M108 ⁽⁵⁾
Dates des visites	J-28 to J-1 (avant randomisation)	Jour 1 de tous les cycles (\pm 3 jours) dans le bras pembrolizumab ⁽²⁾ 12 semaines (\pm 3 jours) après la randomisation dans le bras observation																
Fonction rénale (creatinine)	X	X	X	X	X	X	X	X										
TSH, T4 libre	X	X (seulement à 12 semaines)	X	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾										
Cortisol	X	X (seulement à 12 semaines)	X	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾										
HCG urinaire ou sanguin ⁽³⁾	X	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾															
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE																		
Bloc FFPE b	X ⁽¹²⁾																	
QUESTIONNAIRE																		
QLQC30 QLQBR42, EQ5D5L, Impact of Cancer (item 11)	X	X (à 12 semaines)	X					X		X		X						
PRO CTCAE Immune symptoms	X	X (à 12 semaines)	X					X		X		X						

(1) Dans le cadre du dépistage, l'examen paraclinique est obligatoire et peut avoir été effectué avant le début du traitement. La mammographie et l'échographie mammaire bilatérale peuvent être remplacées par l'IRM mammaire. La mammographie et l'échographie mammaire bilatérale seront réalisées annuellement (premier examen six mois après la randomisation selon les pratiques en vigueur), et l'IRM mammaire si elle est indiquée dans le cadre de la pratique courante.

(2) Les patientes sous pembrolizumab 200 mg Q3W recevront 9 cycles de 21 jours. Les patientes sous pembrolizumab 400 mg Q6W recevront 4 cycles de 42 jours suivis d'un cycle de 200 mg, avec un total de 5 cycles en phase adjuvante du traitement.

(3) Pour les femmes en âge de procréer. Doit être fait \leq 7 jours avant la randomisation.

(4) Dans les 3 à 9 semaines suivant le dernier cycle de traitement.



Groupe UNICANCER - UCBG
Protocole n°: UC-BCG-2401
EudraCT n°: 2024-515787-31-00



- (5) Mois après la visite de fin de traitement.
- (6) Le contact téléphonique est acceptable ainsi que l'examen du dossier médical ; seules les informations relatives à la survie et à la progression seront recueillies.
- (7) Selon les pratiques courantes
- (8) Numération leucocytaire, numération des globules rouges, hémoglobine, hématocrite, numération plaquettaires, numération des lymphocytes, numération des neutrophiles.
- (9) Bilirubine totale et conjuguée, ALAT, ASAT, GGT ; PAL
- (10) Si indiqué
- (11) sera effectuée par l'investigateur et comprendra une palpation de la paroi du sein/de la poitrine, des aisselles, de la région sus- et infraclaviculaire.
- (12) Prélèvement avant le traitement néoadjuvant

