

Numéro EudraCT : 2020-002918-41

Numéro de protocole du promoteur : IJB-EBC-Decrescendo-2020

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04675827

Numéro de protocole BIG : BIG 19-02

Désescalade de la chimiothérapie adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, à récepteurs aux œstrogènes négatifs, sans atteinte ganglionnaire, de stade précoce, ayant obtenu une réponse pathologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante et un double blocage HER2

DECRESCENDO

Directrice d'étude – Pr Dr Martine Piccart, PhD

N° de téléphone : +32 2 541 31 56

Fax : +32 2 541 33 39

e-mail : martine.piccart@bordet.be

Promoteur : Institut Jules Bordet

*Rue Héger-Bordetstraat 1, 1000 Bruxelles
Belgique*

Codirection : Breast International Group (BIG)

*Boulevard de Waterloo 76, 1000 Bruxelles
Belgique*

Version du résumé 1.1

Date d'émission : 28/05/2021

CONFIDENTIEL

Les informations et données contenues dans ce résumé constituent des secrets commerciaux et des informations protégées ou confidentielles appartenant à l'Institut Jules Bordet et à Breast International Group (BIG). Il est strictement interdit de les rendre publiques sans l'autorisation écrite de l'Institut Jules Bordet et BIG.

RÉSUMÉ

| | |
|---|---|
| TITRE DE L'ÉTUDE | Désescalade de la chimiothérapie adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, à récepteurs aux œstrogènes négatifs, sans atteinte ganglionnaire, de stade précoce, ayant obtenu une réponse pathologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante et un double blocage HER2 |
| TITRE ABRÉGÉ | DECRESCENDO |
| PROMOTEUR | Institut Jules Bordet (IJB) – Bruxelles, Belgique |
| Breast International Group (BIG) – aisbl | L'étude est réalisée en collaboration avec BIG, avec la participation des groupes membres de la société BIG de différents pays. |
| INDICATION | Cancer du sein HER2-positif, à récepteurs aux œstrogènes (ER) négatifs, récepteurs à la progestérone (PR) négatifs, sans atteinte ganglionnaire, de stade précoce |
| POPULATION CIBLE DE L'ÉTUDE | Patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif (score de 3+ en IHC ou amplification du gène constatée par résultat FISH/SISH), ER-négatif/PR-négatif, sans atteinte ganglionnaire, invasif, unilatéral, histologiquement confirmé, de stade précoce, candidats à un traitement néoadjuvant. |
| PLAN DE L'ÉTUDE | <p>DECRESCENDO est une étude ouverte de désescalade thérapeutique de phase II, multicentrique, à bras unique et 2 périodes, visant à évaluer un traitement néoadjuvant consistant en 12 administrations hebdomadaires de 80 mg/m² de paclitaxel intraveineux (IV) (ou 75 mg/m² de docétaxel IV) toutes les 3 semaines pendant 4 cycles) avec une association à dose fixe (ADF) en sous-cutané (SC) de pertuzumab et trastuzumab (dose de charge de pertuzumab 1 200 mg + trastuzumab 600 mg, puis pertuzumab 600 mg + trastuzumab 600 mg) toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.</p> <p>Une intervention chirurgicale sera réalisée selon les directives locales chez tous les patients après le traitement néoadjuvant. Après la chirurgie, les patients obtenant une réponse pathologique complète (RPC, définie comme suit : pT0/Tis pN0) recevront le traitement adjuvant par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC pendant 14 cycles supplémentaires. Les patients présentant une maladie résiduelle invasive recevront le traitement adjuvant de sauvetage trastuzumab emtansine (T-DM1, 3,6 mg/kg en IV toutes les 3 semaines) pendant 14 cycles. Chez les patients dont la maladie résiduelle invasive est classée selon un score de charge cancéreuse résiduelle (Residual Cancer Burden ; RCB) ≥ 2, 3 à 4 cycles de chimiothérapie standard à base d'anthracycline devront être administré avant les 14 cycles de T-DM1.</p> <p>Si l'analyse histopathologique révèle que l'échantillon obtenu par prélèvement chirurgical chez un patient présentant une maladie résiduelle est ER-positif et/ou PR-positif, un traitement endocrinien adjuvant pourra être administré parallèlement au traitement de l'étude, à la discrétion de l'investigateur et selon les directives locales.</p> <p>Une radiothérapie adjuvante sera obligatoire après une chirurgie conservatrice du sein, elle sera réalisée selon les directives locales après une mastectomie, et aura lieu lors du traitement par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC chez les patients ayant obtenu une RPC et pendant le traitement par T-DM1 chez les</p> |

patients présentant une maladie résiduelle invasive (après la chimiothérapie à base d'anthracycline chez les patients devant recevoir ce traitement).

Le sous-type intrinsèque de la tumeur sera déterminé d'après l'analyse de la signature de gènes PAM50. La signature de gènes PAM50, qui mesure l'expression de 50 gènes permettant de classer les tumeurs dans l'un des 4 sous-types intrinsèques (luminal A, luminal B, HER2-enrichi, de type basal), sera évaluée à partir d'échantillons fixés dans le formol et inclus en paraffine (FFPE) obtenus à l'entrée dans l'étude. Tandis qu'un échantillon tumoral prélevé par biopsie devra être disponible avant le recrutement, les résultats de l'analyse PAM50 seront générés de façon centralisée après le recrutement et serviront ensuite à évaluer le critère d'évaluation primaire de l'étude, à savoir la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans au sein d'une sous-population de patients présentant des tumeurs de sous-type HER2-enrichi ayant obtenu une RPC après la période de traitement néoadjuvant de l'étude.

RÉSUMÉ DU PLAN DE L'ÉTUDE

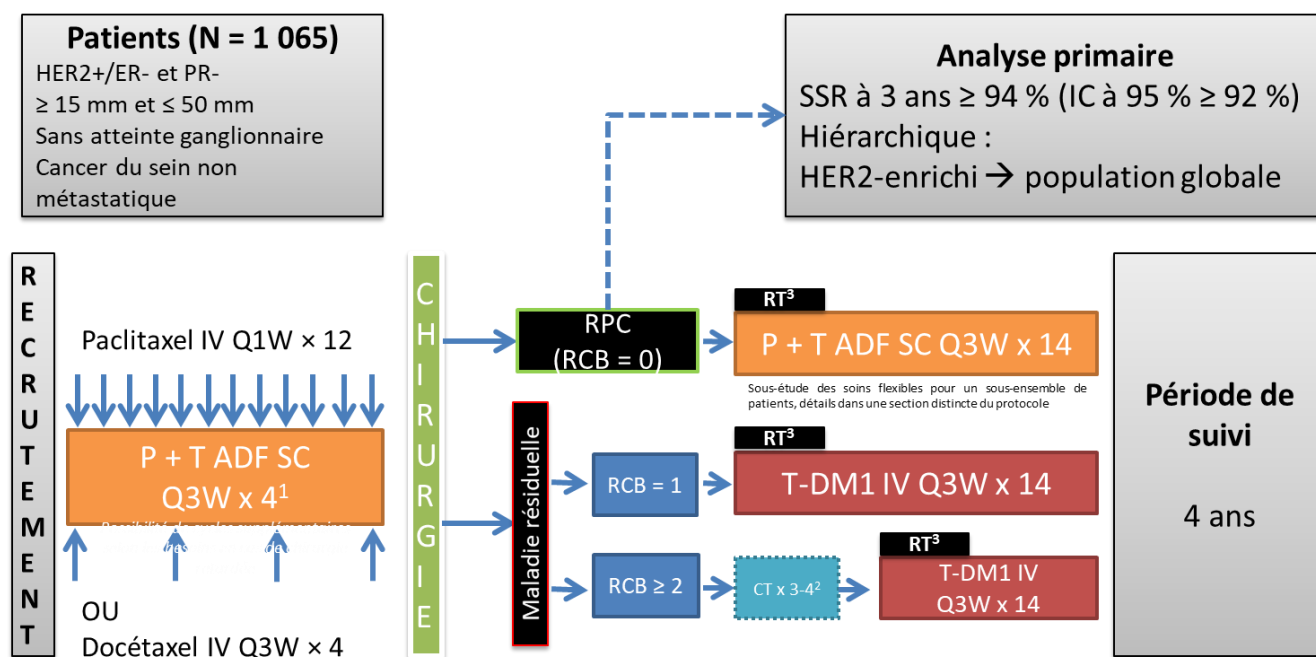


Schéma de l'étude

Abréviations : **CT**, chimiothérapie ; **ADNtc**, ADN tumoral circulant ; **ADF**, association à dose fixe ; **FFPE**, formalin-fixed paraffin-embedded (fixé dans le formol et inclus en paraffine) ; **HER2**, human epidermal growth factor receptor 2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) ; **P**, pertuzumab ; **RPC**, réponse pathologique complète ; **Q1W**, toutes les semaines ; **Q3W**, toutes les 3 semaines ; **RCB**, residual cancer burden (charge cancéreuse résiduelle) ; **SSR**, survie sans récurrence ; **RT**, radiothérapie ; **SC**, sous-cutanée ; **T**, trastuzumab ; **T-DM1**, trastuzumab emtansine.

¹ Si la chirurgie est retardée de façon significative (> 42 jours depuis la dernière administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC), un cycle supplémentaire de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC pourra être administré à la discrétion de l'investigateur avant la chirurgie afin de maintenir des concentrations sériques adéquates de pertuzumab et de trastuzumab. Le traitement de l'étude ne devra pas être interrompu plus de 60 jours consécutifs.

² La chimiothérapie à base d'anthracycline devra être administrée pendant 3 à 4 cycles chez les patients n'ayant pas obtenu de RPC et dont les tumeurs présentent un score RCB ≥ 2.

Une radiothérapie (RT) adjuvante sera obligatoire après une chirurgie conservatrice du sein, alors qu'elle sera réalisée selon les directives locales après une mastectomie, et aura lieu lors du traitement par pertuzumab + trastuzumab chez les patients ayant obtenu une RPC et pendant le traitement par T-DM1 chez les patients présentant une maladie résiduelle invasive (après la chimiothérapie à base d'anthracycline chez les patients devant recevoir ce traitement).

⁴ Étant donné que seuls des patients atteints d'un cancer HER2-positif, ER-négatif et PR-négatif à l'entrée dans l'étude seront recrutés, le traitement endocrinien ne sera pas l'un des médicaments expérimentaux. Si l'analyse histopathologique révèle que l'échantillon obtenu par prélèvement chirurgical chez un patient présentant une maladie résiduelle est ER-positif et/ou PR-positif, un traitement endocrinien adjuvant pourra être administré parallèlement au traitement de l'étude, à la discrétion de l'investigateur et selon les directives locales.

**JUSTIFICATION
L'ÉTUDE**

DE

Grâce à l'évolution des traitements anti-HER2, d'excellents résultats au regard de la survie ont été obtenus chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif. Dans ce cas de figure, la survie constitue clairement une priorité, les effets indésirables de la chimiothérapie, en particulier les réactions à long terme irréversibles, demeurant une préoccupation majeure.

Étant donné que la RPC est un bon facteur pronostique chez les patients atteints d'un cancer HER2-positif, ER-négatif, PR-négatif et compte tenu des excellents résultats à long terme observés lors de l'étude APT (« adjuvant paclitaxel and trastuzumab »), laquelle comprenait principalement des patients atteints d'un cancer ER-positif, le principal objectif de l'étude DECRESCENDO vise à étendre la désescalade de la chimiothérapie aux patients présentant des tumeurs ER-négatives/PR-négatives de 15 à 50 mm de diamètre, sans atteinte ganglionnaire, avec un traitement consistant en l'administration hebdomadaire de paclitaxel pendant 12 semaines (ou 4 cycles de docétaxel toutes les 3 semaines) et en un double blocage HER2 par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC pendant un an. L'analyse primaire sera réalisée sur la sous-population de patients présentant des tumeurs de sous-type HER2-enrichi selon la signature PAM50 et ayant obtenu une RPC. Une analyse sera ensuite réalisée sur l'ensemble des patients ayant obtenu une RPC.

Par ailleurs, après les résultats de l'étude KATHERINE, l'étude DECRESCENDO fournira des données supplémentaires sur les résultats associés à l'administration du traitement adjuvant par T-DM1 chez des patients présentant des tumeurs ER-négatives et une maladie résiduelle invasive après le traitement néoadjuvant. Il est à noter que dans l'étude KATHERINE, près de 18 % de ces patients n'ont pas reçu de traitement de sauvetage par T-DM1.

Si l'étude DECRESCENDO donne des résultats positifs, la future adoption de ces stratégies permettra aux patients d'éviter les effets indésirables associés aux anthracyclines, aux agents alkylants et aux sels de platine, tous ces agents étant souvent administrés dans le cadre de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante prescrite actuellement à cette population de patients. Ces agents peuvent induire des effets indésirables sévères à long terme, notamment une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance ovarienne, une leucémie et des syndromes myélodysplasiques.

De plus, l'impact du T-DM1 et de l'association pertuzumab + trastuzumab sur la fonction ovarienne n'est pas bien décrite. Cette étude explorera l'incidence du traitement systémique sur les menstruations et la fertilité chez les femmes non ménopausées après la fin de ce dernier.

Le but de l'étude DECRESCENDO étant de réduire encore davantage le fardeau thérapeutique pour les patients, le traitement pertuzumab + trastuzumab sera administré en ADF SC plutôt qu'en intraveineuse (IV). En outre, les bénéfices potentiels des soins flexibles par l'administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors du cadre hospitalier seront explorés lors d'une sous-étude prévue d'être menée dans un certain nombre de pays. Pour cette sous-étude, 121 patients seront recrutés en vue d'une évaluation croisée des mesures en termes de préférence des patients, de qualité de vie (QV), de sécurité et de santé relativement à

| | |
|------------------|---|
| | l'administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital. |
| OBJECTIFS | <p>Objectif primaire : Évaluer la SSR à 3 ans chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2-enrichi, ER-négatif/PR-négatif, sans atteinte ganglionnaire d'après l'examen clinique, et ayant obtenu une RPC après un traitement néoadjuvant par administration hebdomadaire de paclitaxel (ou administration de docétaxel toutes les 3 semaines) et un double blocage HER2 par administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <p><u>Objectif secondaire principal :</u> Évaluer la SSR à 3 ans chez tous les patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, ER-négatif/PR-négatif, sans atteinte ganglionnaire d'après l'examen clinique, et ayant obtenu une RPC après le traitement néoadjuvant par administration hebdomadaire de paclitaxel (ou administration de docétaxel toutes les 3 semaines) et un double blocage HER2 par administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC.</p> <p><u>Autres objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer les taux de RPC parmi la population globale et selon la taille de la tumeur primaire ; • Évaluer, par groupe d'obtention d'une RPC (RCP et maladie résiduelle invasive), les résultats suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ SSR à 3 ans ; ○ Intervalle sans récurrence (ISR) ; ○ Survie sans maladie invasive (SSMI) à 3 ans ; ○ Survie sans maladie distante (SSMD) à 3 ans ; ○ Survie globale (SG) à 3 ans ; Tous ces résultats seront analysés chez l'ensemble des patients et stratifiés selon la taille de la tumeur (T1 ou T2) ; • Évaluer la sécurité d'emploi à court terme et long terme du paclitaxel, du docétaxel, du pertuzumab + trastuzumab en ADF SC ainsi que du T-DM1. Tous les objectifs (primaire et secondaires) évalués à 3 ans le seront également à 5 ans. <p>Objectifs exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer les taux de RPC selon les sous-types PAM50 ; • Évaluer, selon les groupes d'obtention d'une RPC (RCP et maladie résiduelle invasive), les résultats suivants stratifiés selon les résultats PAM50 (HER2-enrichi ou non HER2-enrichi) : <ul style="list-style-type: none"> ○ SSR à 3 ans ; ○ Intervalle sans récurrence (ISR) ; ○ Survie sans maladie invasive (SSMI) à 3 ans ; ○ Survie sans maladie distante (SSMD) à 3 ans ; ○ Survie globale (SG) à 3 ans ; • Répertoire les biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs dans les tissus et les échantillons sanguins obtenus à l'entrée dans l'étude, lors de la chirurgie et lors de la récurrence de la maladie ; Cet objectif pourrait inclure les points suivants, sans s'y limiter : <ul style="list-style-type: none"> ○ Évaluer la valeur pronostique des taux d'ADN tumoral circulant (ADNtc) à l'entrée dans l'étude, avant la chirurgie et lors de la récurrence de la maladie ; |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Caractériser, sur le plan moléculaire, le paysage de l'ADNtc au moment de la récurrence ; ○ Analyser les critères d'évaluation de la survie parmi les sous-groupes de patients selon le taux de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) dans le stroma à partir des échantillons prélevés par biopsie avant le traitement. L'évaluation des TIL devra être réalisée selon les recommandations de l'International TILs Working Group ; ○ Caractériser, sur le plan moléculaire, les échantillons tumoraux prélevés chez les patients présentant une maladie résiduelle invasive afin d'explorer les mécanismes de résistance au traitement néoadjuvant et les biomarqueurs de la réponse au T-DM1 ; ● Explorer l'impact des traitements administrés après la chirurgie (pertuzumab + trastuzumab en ADF SC et T-DM1) sur la fonction ovarienne et la fertilité des femmes non ménopausées au moment du recrutement dans l'étude. |
| <p>CRITÈRES D'ÉVALUATION</p> | <p>Critère d'évaluation primaire : SSR à 3 ans, définie comme étant le délai entre le recrutement et la première apparition de l'un des événements suivants : récurrence ipsilatérale invasive de la tumeur mammaire, récurrence locale ou régionale invasive, récurrence à distance, décès dû au cancer du sein, décès dû à toute cause autre que le cancer du sein, décès dû à une cause inconnue, chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2-enrichi, ER-négatif/PR-négatif, sans atteinte ganglionnaire d'après l'examen clinique, et ayant obtenu une RPC après le traitement néoadjuvant.</p> <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <p><u>Critère d'évaluation secondaire principal :</u> SSR à 3 ans chez tous les patients ayant obtenu une RPC.</p> <p><u>Autres critères d'évaluation secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● RPC (parmi la population globale), définie comme étant l'absence de tumeur résiduelle invasive dans le sein et les ganglions lymphatiques axillaires (pT0/Tis pN0) lors de la chirurgie d'après le compte-rendu anatomopathologique établi localement ; ● RPC (par groupe d'obtention d'une RPC) : <ul style="list-style-type: none"> ○ SSR à 3 ans parmi la population globale de l'étude ; ○ ISR, défini comme étant le délai entre le recrutement et l'apparition de l'un des événements suivants : récurrence ipsilatérale invasive de la tumeur mammaire, récurrence locale ou régionale invasive, récurrence à distance, décès dû au cancer du sein ; ○ SSMD à 3 ans, définie comme étant le délai entre le recrutement et la première apparition de l'un des événements suivants : récurrence à distance, décès dû au cancer du sein, décès dû à toute cause autre que le cancer du sein, décès dû à une cause inconnue, deuxième cancer primaire invasif (autre que le cancer du sein) ; ○ SSMI à 3 ans, définie comme étant le délai entre le recrutement et la première apparition de l'un des événements suivants : récurrence ipsilatérale invasive de la tumeur mammaire, récurrence locale ou régionale invasive, récurrence à distance, décès dû au cancer du sein, décès dû à toute cause autre que le cancer du sein, décès dû à une cause inconnue, cancer du sein contralatéral invasif, deuxième cancer primaire invasif (autre que le cancer du sein) ; ○ SG à 3 ans, définie comme étant le délai entre le recrutement et la première apparition de l'un des premiers événements suivants : décès dû au cancer du sein, décès dû à toute cause autre que le cancer du sein, décès dû à une cause inconnue ; |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sécurité d'emploi du paclitaxel, du docétaxel, du pertuzumab + trastuzumab en ADF SC et du trastuzumab emtansine, définie comme étant la fréquence des effets indésirables rapportés selon les critères NCI-CTCAE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5. <p><u>Critères d'évaluation exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RPC (selon les sous-types PAM50, HER2-enrichi ou non HER2-enrichi) ; • Par groupe d'obtention d'une RPC (RPC et maladie résiduelle invasive), avec stratification selon les sous-types PAM50 : <ul style="list-style-type: none"> ○ SSR à 3 ans ; ○ ISR ; ○ SSMD à 3 ans ; ○ SSMI à 3 ans ; ○ SG à 3 ans ; • Biomarqueurs de la réponse et de la résistance au traitement ; • Marqueurs rapportés par la patiente concernant sa fonction ovarienne – règles et grossesse. |
| <p>NOMBRE DE PATIENTS</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nombre estimé de patients pour la visite de sélection : 1 330 (en supposant un taux d'échecs à la sélection de 20 %). • Nombre estimé de patients à recruter : 1 065. • Nombre de patients nécessaires dans la population d'analyse primaire : 500 patients parmi la sous-population de patients présentant des tumeurs de sous-type HER2-enrichi et ayant obtenu une RPC. <p>Si cette analyse est estimée positive selon les critères décrits précédemment, une analyse secondaire sera réalisée parmi la population globale de patients ayant obtenu une RPC, laquelle devrait comprendre environ 635 patients.</p> |
| <p>CRITÈRES D'INCLUSION</p> | <p>Les patients devront remplir tous les critères suivants pour être éligibles à l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Homme ou femme ; 2) Âge \geq 18 ans ; 3) Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) \leq 1 (annexe 1) ; 4) Présence d'une tumeur \geq 15 mm et \leq 50 mm selon la stadification clinique réalisée à l'aide d'examens d'imagerie (mammographie, échographie ou examen par résonance magnétique [IRM] du sein) ; 5) Diagnostic histologiquement confirmé de cancer du sein HER2-positif, ER-négatif/PR-négatif (analyse réalisée par le laboratoire local) ; <ol style="list-style-type: none"> a. Type HER2-positif défini par un score de 3+ en IHC ou un statut positif à l'ISH (ratio du nombre de copies de HER2/chromosome 17 \geq 2 ou nombre de copies moyen de HER2 \geq 6 signaux par cellule) ; b. Type ER-négatif/PR-négatif défini par un marquage nucléaire des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la progestérone $<$ 1 % en IHC ; 6) Les patients présentant une maladie invasive multifocale ou multicentrique seront éligibles tant que toutes les lésions pourront être caractérisées et seront confirmées comme étant HER2-positives, ER-négatives et PR-négatives ; 7) Maladie sans atteinte ganglionnaire (N0) : aucun ganglion lymphatique axillaire détectable à l'échographie ou, si des ganglions lymphatiques axillaires suspects sont détectés, une ponction-aspiration à l'aiguille fine ou une microbiopsie devra être réalisée pour confirmer le statut négatif des ganglions axillaires. Les micrométastases axillaires (c.-à-d. si le diamètre |

- maximal de la métastase nodale dans un ganglion sentinelle est $\leq 0,2$ mm) ne seront pas autorisées ;
- 8) Test de grossesse sérique (pour les femmes en âge de procréer) négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement ;
- 9) Les femmes en âge de procréer devront accepter d'utiliser une méthode de contraception non hormonale hautement efficace associée à un taux d'échec inférieur à 1 % par an (voir la section 5.14.1 du protocole) à compter de la signature du FCE et pendant au moins 7 mois après la dernière administration des médicaments de l'étude. Autrement, elles devront accepter de s'abstenir de tout rapport sexuel. Les hommes étant avec une partenaire sexuelle en âge de procréer devront accepter d'utiliser un préservatif ainsi que de la mousse, du gel, un film, de la crème ou un suppositoire à base de spermicide, et devront consentir à ne faire aucun don de sperme pendant toute la durée du traitement de l'étude et pendant au moins 7 mois après la dernière administration des médicaments de l'étude ;
- 10) Fonctions de la moelle osseuse et de la coagulation adéquates, définies comme suit :
- Numération absolue des neutrophiles $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ ou $1,5 \times 10^9/\text{l}$;
 - Hémoglobine ≥ 9 g/dl (les transfusions sanguines réalisées pour atteindre ces taux d'hémoglobine seront autorisées) ;
 - Plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ou $100 \times 10^9/\text{l}$;
 - International normalized ratio (INR) et temps de céphaline activé (TCA) $\leq 1,5 \times \text{LSN}$;
- 11) Fonction hépatique adéquate, définie comme suit :
- Bilirubine sérique totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$. En cas de syndrome de Gilbert connu, un taux $\leq 3 \times \text{LSN}$ sera autorisé ;
 - ASAT (SGOT)/ALAT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$;
 - Phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times \text{LSN}$;
- 12) Fonction rénale adéquate, définie comme suit :
- Créatinine $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou clairance de la créatinine > 60 ml/min/1,73 m² ;
- 13) Réalisation de toutes les procédures de sélection nécessaires dans les 28 jours précédant le recrutement ;
- 14) Fonction cardiaque adéquate, définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 55 % estimée par échocardiographie (ECHO) ou par examen MUGA (Multiple-Gated Acquisition) ;
- 15) Disponibilité d'un échantillon tumoral prélevé par biopsie avant le traitement comme indiqué ci-dessous :
- Au moins un bloc tumoral FFPE devra être disponible pour une évaluation centralisée. Dans la mesure du possible, 2 blocs tumoraux FFPE devront être disponibles (de préférence) ;
 - Si aucun bloc ne peut être fourni, 6 lames FFPE non colorées de 10 μm d'épaisseur et 20 lames FFPE non colorées de 4 μm d'épaisseur provenant de la biopsie tumorale réalisée avant le traitement devront être fournies en remplacement. Ces lames devront avoir été fraîchement coupées avant leur expédition au promoteur ;
 - Dans l'un ou l'autre cas, le pathologiste local devra évaluer une lame ayant subi une coloration H&E pour vérifier que la surface tumorale mesure au moins 4 mm² et que la cellularité tumorale est ≥ 10 % ;
- Remarque : l'échantillon tumoral prélevé par biopsie devra être envoyé au laboratoire de recherche central dès que l'investigateur local aura autorisé le patient à participer à l'étude.*
- 16) Formulaire de consentement éclairé (FCE) signé obtenu avant toute procédure spécifique de l'étude ;

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>17) Patient disposé et apte à se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude (respect du traitement, des visites planifiées et des examens).</p> <p>Critère d'inclusion valable uniquement pour la FRANCE :</p> <p>18) Affiliation au régime de sécurité sociale français.</p> |
| <p>CRITÈRES D'EXCLUSION</p> | <p>Les patients répondant à l'un des critères suivants ne seront pas éligibles à cette étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Femmes enceintes et/ou allaitantes ; 2) Cancer du sein bilatéral invasif ; 3) Confirmation de cancer du sein métastatique : tous les patients devront avoir passé un examen par scanner/IRM du thorax, de l'abdomen et du bassin pour exclure toute éventualité de cancer du sein métastatique avant le recrutement ; Un examen par TEP au FDG pourra être réalisé à la place de tous les examens mentionnés plus haut. Une scintigraphie osseuse devra avoir été réalisée si le taux de PAL et/ou le taux de calcium corrigé étaient supérieurs aux limites supérieures normales de l'établissement à la sélection (si un examen par TEP a été réalisé à la place des autres examens d'imagerie, aucune scintigraphie osseuse ni aucun examen par scanner/IRM ne sera nécessaire) ; 4) Affection médicale, neuropsychiatrique ou chirurgicale significative, actuellement non contrôlée par un traitement et qui, selon l'investigateur, pourrait perturber le bon déroulement de l'étude ; 5) Antécédents d'exposition à tout traitement anti-HER2 ; 6) Exposition concomitante à tout produit expérimental dans le cadre d'un essai clinique au cours des 30 jours précédant le recrutement ; 7) Présence de deuxièmes tumeurs malignes primaires diagnostiquées ≤ 5 ans avant le recrutement. Exceptions : cancer de la peau non-mélanome, cancer du col de l'utérus <i>in situ</i>, carcinome canalaire <i>in situ</i> du sein, toute autre tumeur solide ou hématologique diagnostiquée > 5 ans avant le recrutement, adéquatement traités, n'ayant nécessité aucune chimiothérapie ni aucun traitement systémique, sans aucune récurrence constatée ; 8) Électrocardiogramme (ECG) au repos avec un intervalle QTc > 470 msec détecté à au moins 2 points de mesure au cours d'une période de 24 h ou antécédents familiaux de syndrome du QT long ; 9) Maladie cardiaque ou affection médicale grave, notamment, sans s'y limiter, les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique de grade 3 selon les critères NCI-CTCAE v4 ou de classe II selon la New York Heart Association (NYHA) ; • Arythmies non contrôlées à haut risque (c.-à-d. tachycardie atriale associée à une fréquence cardiaque ≥ 100/min au repos, arythmie ventriculaire significative [tachycardie ventriculaire] ou bloc atrioventriculaire [AV] de grade supérieur tel qu'un bloc AV de 2^{ème} degré de type 2 [Mobitz 2] ou un bloc AV de 3^{ème} degré) – arythmie cardiaque grave non contrôlée par un traitement médicamenteux adéquat, anomalie sévère de la conduction ; • Angor nécessitant un traitement médicamenteux antiangineux ; • Cardiopathie valvulaire cliniquement significative ; • Signe d'infarctus transmurale sur l'ECG ; • Signe d'infarctus du myocarde dans les 12 mois précédant la randomisation ; • Hypertension artérielle mal contrôlée (c.-à-d. systolique > 180 mmHg ou diastolique > 100 mmHg) ; |

| | |
|--|---|
| | <p>10) Antécédents de dysrythmies ventriculaires ou de facteurs de risque de dysrythmies ventriculaires tels qu'une maladie cardiaque structurale (p. ex. DSVG sévère, hypertrophie ventriculaire gauche), maladie coronarienne (symptomatique ou associée à une ischémie constatée par examen diagnostique), anomalies électrolytiques cliniquement significatives (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou antécédents familiaux de décès soudain non expliqué ou de syndrome du QT long ;</p> <p>11) Neuropathie périphérique (selon les critères NCI-CTCAE v5) de grade ≥ 2 ;</p> <p>12) Chirurgie majeure dans les 14 jours précédant le recrutement ;</p> <p>13) Infection par le VIH, le VHB ou le VHC, confirmée sérologiquement, à l'exception des patients précédemment exposés au VHB ayant développé une immunité (AgHBs-négatifs et Ac anti-HBs-positifs) ;</p> <p>14) Antécédents de greffe de moelle osseuse allogénique ;</p> <p>15) Antécédents connus d'hypersensibilité sévère au médicament expérimental ou à l'un des composants de ses formulations, y compris réactions connues d'hypersensibilité sévère aux anticorps monoclonaux (grade ≥ 3 selon les critères NCI-CTCAE) ;</p> <p>16) Exposition à des vaccins atténués vivants dans les 14 jours précédant le recrutement.</p> <p>Critère d'exclusion valable uniquement pour la FRANCE :</p> <p>17) Toute personne vulnérable définie par l'article L.1121-6 du CSP, tout patient adulte faisant l'objet de mesures de protection juridique ou qui n'est pas en mesure d'exprimer son consentement en vertu de l'article L.1121-8 du CSP.</p> |
| <p>DOSE, VOIE D'ADMINISTRATION, POSOLOGIE DU OU DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX</p> | <p>Période de traitement néoadjuvant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (dose de charge de pertuzumab 1 200 mg + trastuzumab 600 mg au premier cycle, puis doses d'entretien de pertuzumab 600 mg + trastuzumab 600 mg pendant les cycles restants) ; • Paclitaxel 80 mg/m² IV toutes les semaines pendant 12 semaines <u>OU</u> docétaxel 75 mg/m² IV toutes les 3 semaines pendant 4 cycles ; • Si la chirurgie est retardée de façon significative (> 42 jours depuis la dernière administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC), un cycle supplémentaire de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC pourra être administré à la discrétion de l'investigateur avant la chirurgie afin de maintenir des concentrations sériques adéquates de pertuzumab et de trastuzumab. Le traitement de l'étude ne devra pas être interrompu plus de 60 jours consécutifs. <p>Période de traitement adjuvant – patients obtenant une RPC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC (Phesgo®) pendant 14 cycles supplémentaires (dose de charge de pertuzumab 1 200 mg + trastuzumab 600 mg au premier cycle si l'intervalle depuis la dernière administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC est > 42 jours, puis doses d'entretien de pertuzumab 600 mg + trastuzumab 600 mg pendant les cycles restants). Si l'intervalle depuis la dernière administration de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC est ≤ 42 jours, une dose de charge ne sera pas nécessaire. Le traitement de l'étude ne devra pas être interrompu plus de 60 jours consécutifs. <p>Période de traitement adjuvant : patients présentant une maladie résiduelle invasive</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-DM1 IV 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 14 cycles. |

| | |
|--|--|
| <p>DOSE, D'ADMINISTRATION, POSOLOGIE DU OU DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX</p> <p>VOIE NON</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Facteurs de croissance hématopoïétiques : l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques sera autorisée pendant toute la durée du traitement de l'étude conformément aux directives locales. • Chez les patients dont la maladie résiduelle invasive sera classée selon un score de charge cancéreuse résiduelle (Residual Cancer Burden ; RCB) ≥ 2, 3 à 4 cycles de chimiothérapie standard à base d'anthracycline devront être administrés avant les administrations de T-DM1 : 3 cycles de FAC [fluorouracil 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m² le J1] ou FEC [fluorouracil 500 mg/m², épiorubicine 90 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m² le J1] ou 4 cycles d'AC [doxorubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m² le J1] ou EC [épiorubicine 90 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m² le J1]. • Traitement endocrinien : si l'analyse histopathologique révèle que l'échantillon obtenu par prélèvement chirurgical chez un patient présentant une maladie résiduelle est ER-positif et/ou PR-positif, un traitement endocrinien adjuvant (p. ex. exemestane, anastrozole, létrozole, tamoxifène avec ou sans suppression ovarienne) pourra être administré parallèlement au traitement de l'étude, à la discrétion de l'investigateur et selon les directives locales. |
| <p>ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ</p> | <p>L'objectif de cette étude est d'analyser l'efficacité de la désescalade thérapeutique chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, ER-négatif/PR-négatif, sans atteinte ganglionnaire, HER2-enrichi, de stade précoce. Les paramètres d'efficacité suivants seront évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SSR ; ○ Taux de RPC ; ○ ISR ; ○ SSMI ; ○ SSMD ; ○ SG. <p>Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été définis selon le système STEEP tel qu'il a été proposé par Hudis <i>et al.</i></p> <p>Méthodes d'évaluation des paramètres d'efficacité :</p> <p>Le taux de RPC sera estimé en évaluant la proportion de patients ayant obtenu une RPC – définie par l'absence de tumeur résiduelle invasive dans le sein et les ganglions lymphatiques axillaires constatée lors de la chirurgie, après la fin du traitement néoadjuvant. Les paramètres de survie seront évalués à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et à partir de la proportion de patients ne présentant aucun événement à des points de mesure précis.</p> |
| <p>ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ D'EMPLOI</p> | <p>Les événements indésirables (EI) cliniques et biologiques, les événements indésirables graves (EIG) et les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) seront rapportés et classés selon les critères NCI-CTCAE v5.</p> |
| <p>ANALYSES STATISTIQUES</p> | <p>Analyse de l'objectif primaire</p> <p>Si cette étude permet de rapporter une SSR à 3 ans $\geq 94\%$ avec la limite inférieure d'un intervalle de confiance (IC) unilatéral à $95\% \geq 92\%$, le traitement de l'étude sera considéré comme une solution acceptable pour remplacer les stratégies consistant à ajouter d'autres chimiothérapies, notamment à base d'anthracyclines, d'agents alkylants et de sels de platine. Cette analyse sera réalisée de façon hiérarchique. La SSR sera dans un premier temps évaluée chez les patients présentant des tumeurs de sous-type HER2-enrichi selon la signature PAM50 et ayant obtenu une RPC. C'est seulement dans la mesure où cette population répondra aux critères</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>mentionnés ci-dessus que la même analyse sera réalisée parmi la population globale des patients ayant obtenu une RPC.</p> <p>Les principales analyses de l'efficacité seront réalisées sur la population ITT (Intention to treat). Des analyses supplémentaires de l'efficacité pour l'objectif primaire seront réalisées sur la population PP (per protocol). Des analyses supplémentaires de la sensibilité seront réalisées pour évaluer l'objectif primaire chez les patients dont le statut HER2-positif, ER-négatif et PR-négatif aura été confirmé par examen pathologique centralisé.</p> <p>Évaluation de la futilité Une surveillance continue selon la règle de Bayes sera appliquée au sous-groupe de patients ayant obtenu une RPC afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la futilité du traitement de l'étude.</p> <p>Plus précisément, un modèle de probabilité bayésien sera utilisé pour la détection des taux de récurrence dépassant un taux cible de 6 %. Le taux de récurrence maximal autorisé observé sans déclencher de nouvelles évaluations a été fixé à 0,10. Si ce seuil est franchi, il sera demandé au comité indépendant de surveillance des données (IDMC) de juger de la nécessité de mettre fin à l'étude.</p> <p>Analyses des objectifs secondaires Taux de RPC (proportion avec un IC à 95 %) parmi la population globale, stratifié selon la taille de la tumeur primaire (analyse des sous-groupes). Analyse réalisée par groupe d'obtention d'une RPC (groupe RPC et maladie résiduelle invasive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSR à 3 ans, ISR, SSMD à 3 ans, SSMI à 3 ans et SG à 3 ans (population globale, avec stratification selon la taille de la tumeur primaire) ; • Sécurité des schémas thérapeutiques avant et après la chirurgie. <p>Les résultats au regard de la survie (SSR, SSMD, SSMI et SG) seront analysés selon la méthode de Kaplan-Meier. Le taux de RPC binaire obtenu sera analysé à l'aide des valeurs de fréquence et de pourcentage (avec un IC à 95 %). Le même principe s'appliquera pour l'analyse de la sécurité d'emploi au regard des événements indésirables. L'ISR continu obtenu sera analysé à l'aide de statistiques descriptives (p. ex. moyenne, médiane, écart type, etc.).</p> |
| <p>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</p> | <p>Les échantillons biologiques seront prélevés, comme résumé ci-dessous :</p> <p>Lors du recrutement pour l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tissu tumoral FFPE (bloc[s] ou 26 lames) obtenu à partir de l'échantillon prélevé par biopsie ; • Échantillons plasmatiques pour l'analyse des biomarqueurs ; • Sang total ; <p>Avant la chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Échantillons plasmatiques pour l'analyse des biomarqueurs ; <p>Lors de la chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tissu tumoral FFPE de la maladie résiduelle invasive (le bloc le plus représentatif de la maladie résiduelle sera sélectionné ; uniquement pour les patients présentant une maladie résiduelle invasive) ; <p>Lors de la récurrence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tissu tumoral FFPE de la maladie invasive récidivante ; • Échantillons plasmatiques pour l'analyse des biomarqueurs ; <p>Les échantillons tissulaires obtenus à l'entrée dans l'étude serviront à évaluer le sous-type PAM50. Tandis qu'un échantillon tumoral obtenu par biopsie devra</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>être envoyé au laboratoire de recherche central après confirmation de l'éligibilité du patient par l'investigateur local, les résultats concernant le sous-type PAM50 seront générés de façon centralisée après le recrutement et seront utilisés par la suite pour évaluer l'objectif primaire de l'étude. Les échantillons obtenus pourront être analysés pour explorer les biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs potentiels. Une fois que les analyses prédéfinies dans le protocole auront été réalisées, un ou plusieurs appels d'offre pour projets de recherche pourraient avoir lieu si du matériel restant est disponible.</p> |
| <p>DURÉE DE L'ÉTUDE</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Durée prévue de la période de recrutement : 30 à 36 mois. • Durée prévue de la période de traitement pour un patient : 3 mois pour la période de traitement néoadjuvant + 1 mois pour la chirurgie + 9 mois pour la période de traitement adjuvant. Chez les patients présentant une maladie résiduelle invasive associée à un score RCB ≥ 2, une prolongation de 3 mois sera nécessaire pour l'administration d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. • Durée prévue de la période de suivi pour un patient : 47 mois (44 mois pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante). <p>Durée totale de l'étude : 60 mois à compter du recrutement du dernier patient dans l'étude.</p> |
| <p>FIN DE L'ÉTUDE</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Après la dernière visite du dernier patient. • 5 ans après le recrutement du dernier patient. • Une fois que la base de données aura été entièrement nettoyée et verrouillée pour toutes les analyses. |
| <p>SOUS-ÉTUDE DES SOINS FLEXIBLES</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>JUSTIFICATION</u> <p>Compte tenu du fait que la majorité des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif de stade précoce ne présentent pas de récurrence après le traitement, les tentatives visant à limiter les toxicités à long terme et à améliorer la survie des patients sont nécessaires.</p> <p>Une sous-étude sera menée chez certains patients recrutés dans l'étude DECRESCENDO – la « sous-étude des soins flexibles » – en vue d'évaluer l'administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors de l'hôpital par un professionnel de santé pendant la période de traitement adjuvant de l'étude.</p> <p>La possibilité de recevoir le traitement en dehors de l'hôpital est en cours d'évaluation dans le cadre de plusieurs essais cliniques et études pilotes. L'idée est qu'il serait intéressant pour les patients de réduire le nombre de visites à l'hôpital et de rendre les conditions du traitement plus pratiques. Cela permettrait par ailleurs de réduire le taux d'occupation des unités de perfusion à l'hôpital, de réduire éventuellement le coût du traitement oncologique et de diminuer le fardeau sociétal.</p> <p>Le principe de diminuer le nombre de visites à l'hôpital et la possibilité de recevoir le traitement en dehors de l'hôpital visent au bout du compte à améliorer la qualité de vie (QV) des patients atteints d'un cancer. Par conséquent, lors de la sous-étude des soins flexibles, la QV des patients sera évaluée à l'aide du questionnaire spécifique du cancer EORTC QLQ-C30 et du questionnaire spécifique du cancer du sein EORTC QLQ BR-23, ce qui permettra d'obtenir une évaluation continue et dynamique de ce paramètre pendant la période de traitement adjuvant de l'étude. En outre, les patients devront remplir le questionnaire TASQ (Therapy Administration Satisfaction Questionnaire) et le questionnaire P-PQ (Patient Preference Questionnaire) en vue d'évaluer et de comparer la satisfaction générale des patients ainsi que leur préférence concernant les 2 lieux de traitement (à l'hôpital vs en dehors de</p> |

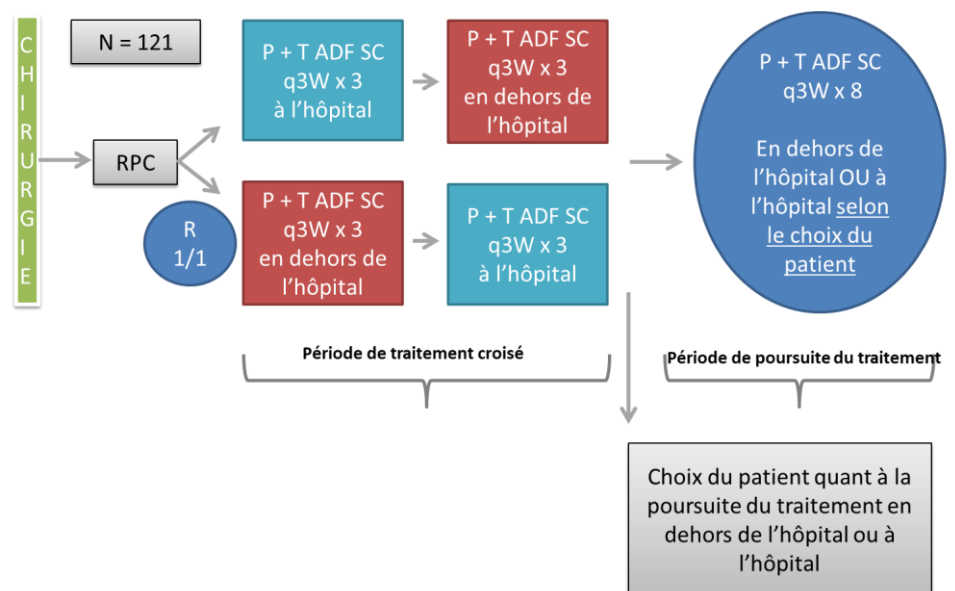
l'hôpital). La satisfaction des professionnels de santé quant aux 2 lieux de traitement sera également évaluée pendant la sous-étude à l'aide du questionnaire CP-PQ (HCP Preference Questionnaire) en vue d'obtenir une évaluation de la part des prestataires de soins de santé, lesquels jouent un rôle fondamental dans la réussite du traitement.

Il sera également demandé aux patients et aux professionnels de santé de remplir des questionnaires HEQ (Health Economics Questionnaires) pour évaluer l'impact du lieu de traitement d'un point de vue social et financier.

• **PLAN DE LA SOUS-ÉTUDE**

La sous-étude des soins flexibles est une étude ouverte de phase II, randomisée, prévue pour être menée dans un certain nombre de pays participant à l'étude DECRESCENDO. Après la fin du traitement néoadjuvant et la chirurgie dans le cadre de l'étude principale, 121 des patients ayant obtenu une RPC et qui auront alors poursuivi le traitement par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC seront randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir 3 cycles de pertuzumab + trastuzumab en ADF SC toutes les 3 semaines à l'hôpital, puis 3 cycles supplémentaires dans un lieu en dehors de l'hôpital, ou pour recevoir le même traitement en commençant par 3 cycles en dehors de l'hôpital, puis pendant 3 cycles à l'hôpital (période de traitement croisé). Après les 6 premiers cycles de traitement adjuvant, les patients devront opter pour la poursuite du traitement (pendant les 8 cycles restants, soit un total de 14 cycles) soit à l'hôpital soit en dehors de l'hôpital, selon leur préférence (période de poursuite du traitement). Les patients pourront demander de passer d'un traitement en dehors de l'hôpital à un traitement à l'hôpital (et *vice-versa*) à tout moment pendant la période de poursuite du traitement, mais pas pendant la période de traitement croisé.

Le plan de la sous-étude des soins flexibles est résumé dans la figure ci-dessous :



Plan de la sous-étude des soins flexibles

Abréviations : **ADF** : association à dose fixe ; **RPC** : réponse pathologique complète ; **P** : pertuzumab ; **R** : randomisation ; **SC** : sous-cutané ; **T** : trastuzumab.

• **CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ**

1) Patients recrutés dans l'étude DECRESCENDO ayant obtenu une RPC.

- 2) Patients n'ayant pas présenté de réaction anaphylactique ou de réaction d'hypersensibilité au traitement par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC et n'ayant pas présenté d'effet indésirable de grade 4 pendant la période de traitement néoadjuvant de l'étude DECRESCENDO.
- 3) FCE spécifique de la sous-étude, signé après la chirurgie.

- **OBJECTIFS**

Objectif primaire :

Comparer la préférence des patients entre une administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital.

Objectifs secondaires :

- Évaluer et comparer les proportions de patients décidant de recevoir le traitement en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital après la période de traitement croisé ;
- Comparer la QV entre les patients ayant opté pour une administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC à l'hôpital et ceux ayant opté pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital ;
- Évaluer la QV à différents points du calendrier chez les patients ayant opté pour une administration du traitement à l'hôpital et chez ceux ayant opté pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital ;
- Évaluer la sécurité et la faisabilité de l'administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors de l'hôpital et la comparer avec celles de l'administration du traitement à l'hôpital ;
- Évaluer la satisfaction des patients quant à l'administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital ;
- Évaluer la satisfaction des professionnels de santé quant à l'administration du traitement pertuzumab + trastuzumab en ADF SC à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital ;
- Évaluer le taux de passage d'un groupe à l'autre chez les patients ayant opté pour une administration du traitement à l'hôpital par rapport à ceux ayant opté pour une administration en dehors de l'hôpital pendant la période de poursuite du traitement ;
- Évaluer l'impact sur la productivité et l'impact économique d'une administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital de point de vue du patient ;
- Évaluer l'impact sur la productivité et l'impact économique d'une administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital de point de vue du professionnel de santé.

- **CRITÈRES D'ÉVALUATION**

Critère d'évaluation primaire :

Proportion de patients ayant opté pour une administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital comme lieu de préférence d'après leur réponse à la première question du questionnaire P-PQ.

Critères d'évaluation secondaires :

- Préférence des patients quant à une administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital d'après le questionnaire P-PQ ;
- Comparaison des scores QV évalués d'après le questionnaire EORTC sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (QLQ-C30 et QLQ-BR23) chez les patients ayant reçu le traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital ;

- Score QV à différents points du calendrier chez tous les patients recrutés dans la sous-étude d'après les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23 ;
- Fréquence et sévérité des événements indésirables chez les patients traités à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital ;
- Satisfaction des patients quant à l'administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital d'après le questionnaire TASQ ;
- Satisfaction des professionnels de santé quant à l'administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital d'après le questionnaire HCP-PQ ;
- Nombre de patients passant à une administration du traitement en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital pendant la période de poursuite du traitement de l'étude ;
- Comparaison du rapport coût-efficacité, évalué d'après le questionnaire P-HEQ, chez les patients ayant opté pour l'administration du traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital ;
- Comparaison du rapport coût-efficacité, évalué d'après le questionnaire HCP-HEQ, chez les professionnels de santé ayant administré le traitement à l'hôpital vs en dehors de l'hôpital.

- **CALENDRIER DES RECUEILS DE DONNÉES :**

Les questionnaires ci-dessous seront à remplir par tous les patients au cours de la sous-étude des soins flexibles :

- Questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BR23 avant les 1^{er}, 4^{ème}, 7^{ème} et 11^{ème} cycles, puis à la visite de fin de traitement ;
- Questionnaire TASQ avant les 4^{ème} et 7^{ème} cycles ;
- Questionnaire P-PQ avant le 7^{ème} cycle ;
- Questionnaire P-HEQ avant les 4^{ème} et 7^{ème} cycles ;

Les investigateurs devront remplir le questionnaire HCP-PQ une fois qu'au moins 3 patients seront arrivés au terme de la période de traitement croisé et qu'ils auront alors reçu le traitement dans les deux cadres (3 cycles administrés à l'hôpital et 3 cycles administrés en dehors de l'hôpital). Le questionnaire HCP-HEQ se compose de 2 versions : 1) « HCP-HEQ à l'hôpital » et 2) « HCP-HEQ en dehors de l'hôpital ». Chaque professionnel de santé remplira la version du questionnaire correspondant au lieu dans lequel ils auront administré le traitement chez au moins 3 patients de la sous-étude.

- **PLAN STATISTIQUE**

Taille d'échantillon

L'objectif primaire de la sous-étude consistera à démontrer que davantage de patients opteront pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital plutôt qu'à l'hôpital. Cet objectif sera considéré comme atteint si, avec un intervalle de confiance à 95 %, la proportion de patients optant pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital est supérieure à 50 %. La taille d'échantillon totale, prévue pour être de 121 patients, repose sur un taux présumé d'au moins 58 % de patients optant pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital.

Critère d'évaluation primaire

L'analyse principale du critère d'évaluation primaire sera réalisée sur la population ITT. L'analyse primaire permettra d'estimer la proportion de patients optant pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital après les 6 premiers cycles du traitement adjuvant par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC (période de traitement croisé). Si, lors de l'analyse primaire, la limite

inférieure d'un IC unilatéral exact à 95 % pour cette proportion est ≥ 50 %, la sous-étude sera considérée comme réussie.

Critères d'évaluation secondaires

Les scores EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BR23, y compris leur évolution depuis le début du traitement adjuvant, seront résumés dans la population ITT par point de mesure, de façon globale et par bras de traitement. Les évolutions depuis le début du traitement adjuvant seront comparées de deux façons : 1. Comparaison intergroupe (en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital) à l'aide d'un modèle de régression à mesures répétées pour des résultats continus ; et 2. Comparaison intragroupe, c.-à-d. évolution après 8 cycles du schéma thérapeutique choisi (à l'hôpital ou en dehors de l'hôpital) par rapport à avant le début des 8 cycles du schéma thérapeutique choisi.

La faisabilité de l'administration du traitement par pertuzumab + trastuzumab en ADF SC en dehors de l'hôpital est définie comme étant la proportion de patients ayant opté pour l'administration du traitement en dehors de l'hôpital qui seront capables d'aller au terme des 8 cycles proposés sans passer à l'autre groupe (à savoir à l'hôpital). Une estimation ponctuelle avec un IC bilatéral à 95 % pour la proportion de patients allant au terme des cycles (parmi les patients venant de la population ITT ayant opté pour une administration du traitement en dehors de l'hôpital aux 8 derniers cycles) sera calculée.

Pour les analyses d'impact sur la productivité et d'impact économique, les réponses au questionnaire HEQ seront évaluées dans la population ITT à 2 points de mesure. Les comparaisons des évolutions (entre les évaluations effectuées avant les 4^{ème} et 7^{ème} cycles) concernant l'administration du traitement en dehors de l'hôpital vs à l'hôpital seront réalisées à l'aide d'un modèle de régression à mesures répétées pour des résultats continus.

Le questionnaire TASQ à ces 2 points de mesure ainsi que les questionnaires P-PQ et HCP-PQ seront analysés de façon descriptive avec indication de la moyenne, de la médiane, de l'écart type, etc.

L'analyse de la sécurité sera réalisée sur la population SAS (Safety Analysis Set ; SAS) et consistera à rapporter les événements indésirables, graves et non graves, pour les 2 bras pendant toute la durée de l'étude (fréquence en valeurs absolues et en pourcentages). Des résumés seront présentés de façon globale et pour chaque période de traitement au sein de cette sous-étude.

Analyse intermédiaire

Une fois que les 60 premiers patients seront arrivés au terme de la période de traitement croisé, la base de données sera verrouillée, puis une analyse intermédiaire sera réalisée pour évaluer la sécurité et la faisabilité globales de la sous-étude des soins flexibles d'après les données sur la QV et sur la préférence des patients. En l'absence de doute concernant la sécurité, la sous-étude se déroulera jusqu'à son analyse primaire avec 121 patients.

Analyse primaire

L'analyse primaire aura lieu une fois que le dernier patient recruté dans la sous-étude sera arrivé au terme de la visite de fin de traitement et après le nettoyage complet de la base de données en vue des analyses.