

## SYNOPSIS – PROTOCOLE N° UC-0107/1903

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE	
PROTOCOLE CODE NUMBER: UNICANCER- UC-0107/1903	
VERSION (NUMBER & DATE): V1.1 – 25 JUIN 2020	
TITRE DE L'ETUDE CHOIX ET VECU REEL DE LA DESESCALADE THERAPEUTIQUE CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 70 ANS ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN	
TITRE ABREGE: CARTE	
TITRE PUBLIC : CHOIX DE LA PATIENTE DANS L'ALLEGEMENT DE SON TRAITEMENT	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR: DR JULIEN MANCINI INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ASSOCIE: DR AGNES TALLET	
NOMBRE DE CENTRES: ≤10	NOMBRE DE PATIENTES: 250

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER:	MME NAIMA BONNET Chef de projet R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 85 34 33 74 Fax: + 33 (0)1 80 50 15 94 email: n-bonnet@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE DE L'ETUDE
INDICATION: Stade Clinique I ou II, cancer du sein nouvellement diagnostiqué
DESIGN DE L'ETUDE: Cohorte prospective ouverte multicentrique
OBJECTIF PRINCIPAL Évaluation prospective du choix de la patiente lorsqu'une désescalade est proposée entre la radiothérapie du sein entier (WBRT), la radiothérapie intra-opératoire (IORT) ou l'absence de radiothérapie (RT)
OBJECTIFS SECONDAIRES  Evaluer : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement final reçu (WBRT, IORT ou pas de RT)</li> <li>- Motif du choix thérapeutique du point de vue du patient</li> <li>- Impact des caractéristiques médicales (évaluation gériatrique incluant les comorbidités) et des patients sur le choix du patient</li> </ul>

- Expérience de désescalade à moyen terme (expérience et résultats rapportés par les patientes)
- Sécurité

CRITERES D'INCLUSION:

1. La patiente doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'étude; lorsque la patiente 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 de la patiente
2. Femmes  $\geq 70$  ans
3. Statut de performance ECOG  $\leq 2$
4. Stade clinique I ou II, cancer du sein nouvellement diagnostiqué; tumeur unifocale invasive HR + HER2- T1N0, non lobulaire, sans composante intraductale étendue ( $< 25\%$  EIC à la biopsie), sans embolie à la biopsie
5. Éligible à la chirurgie
6. Éligible pour radiothérapie du sein entier et la radiothérapie intra-opératoire
7. Un traitement de chimiothérapie est possible si nécessaire
8. Capable de répondre aux questionnaires d'auto-évaluation en français
9. Affilié au système de sécurité sociale

CRITERES DE NON-INCLUSION:

1. Patiente présentant un cancer du sein récurrent ou un carcinome inflammatoire du sein
2. Contre-indication absolue à l'irradiation du sein entier telle que déterminée par le médecin référent
3. Patiente incapable de se conformer aux obligations de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou qui est incapable de comprendre le but et les procédures de l'étude
4. Patiente participant à un autre essai thérapeutique. Les cohortes d'observation sont acceptées si la collecte de données n'interfère pas avec l'essai en cours
5. Personne privée de sa liberté ou sous garde ou tutelle protectrice.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL:

Taux pour chaque stratégie de traitement choisie (WBRT, IORT ou pas de RT) (décision prise) par la patiente

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE

- Le traitement final (WBRT, IORT ou pas de RT) sera également collecté pour vérifier les changements potentiels après la prise de décision.
- Prédicteurs du choix thérapeutique en évaluant:
  - Le taux d'utilisation de l'outil d'aide à la décision (OAD)
  - Les paramètres oncogériatriques utilisant l'évaluation G-CODE (en plus de l'âge, des comorbidités)
  - Les autres paramètres collectés à l'aide de questionnaires auto-administrés (Single-Item Literacy Screener (SILS); Control Preferences Scale (CPS); Fear of Cancer Recurrence Inventory-Short Form (FCRI-SF), distance entre le domicile et l'hôpital, statut socio-économique)
  - Les facteurs contextuels (hôpital et investigateur)

- Raison du choix thérapeutique du point de vue du patient en utilisant un questionnaire pour classer toutes les raisons potentielles en fonction de leur niveau moyen d'importance.
- PREMS / PROMS en évaluant:
  - L'implication perçue du patient dans la prise de décision (CollaboRATE et VICAN) et échelle de conflit décisionnel.
  - La qualité de vie et l'autonomie selon les questionnaires MHEM complétés par QLQC30, QLQBR23 et QLQ-ELD14 si acceptables
  - Le regret de décision et la satisfaction à l'égard des soins selon l'échelle des regrets de décision (DRS) et le questionnaire de satisfaction des patients à l'égard des soins (SCS)
  - Anxiété et peur de la récurrence du cancer selon l'échelle de niveau d'anxiété (SLA) et questionnaire court sur la peur de la récurrence du cancer
  - Compliance du patient pour la radiothérapie (le cas échéant)
- Toxicités avec CTCAE V5.0.

#### **D) RATIONNEL**

Les tendances démographiques actuelles entraînent une augmentation du nombre de cancers du sein chez les femmes de 70 ans et plus. Dans cette population âgée avec un cancer du sein précoce (EBC) positif aux récepteurs aux œstrogènes, la radiothérapie adjuvante du sein entier (WBRT) après une chirurgie conservatrice du sein a prouvé son avantage sur le contrôle local, mais n'améliore pas la survie globale. Certains experts préconisent donc l'omission du WBRT.

Le Plan cancer 2014-2019 précise que « les établissements seront encouragés à investir dans des techniques permettant une désescalade du traitement au bénéfice de la qualité de vie des patients ». Le défi est d'obtenir des résultats aussi bons avec des traitements moins agressifs. Il est majeur en milieu oncogériatrique en particulier, en raison de la fragilité potentielle des patients.

Dans le contexte des patientes âgées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, deux options de désescalade ont été envisagées: (1) l'omission de la radiothérapie et (2) l'irradiation mammaire partielle de type intraopératoire (IORT). Les taux actuels d'acceptabilité de ces options ne sont pas connus.

Étant donné que chacune des trois options (radiothérapie standard, radiothérapie Intra opératoire ou omission de radiothérapie) présente des inconvénients et des avantages significatifs, la prise de décision concernant le traitement ne doit pas reposer uniquement sur l'avis du médecin. Une étude récente a montré que dans ce contexte, les femmes plus âgées désirent des informations et ont plus de pouvoir et de participation au processus décisionnel que ne le suggéreraient les publications antérieures. L'impact de la désescalade thérapeutique sur les indicateurs objectifs et sur les résultats rapportés par les patients doit être étudié dans la pratique clinique actuelle, car les incertitudes et les doutes sont susceptibles d'affecter le processus décisionnel. Dans ce contexte, une prise de décision éclairée est essentielle et la participation des patients aux décisions stratégiques clés par le biais d'un processus spécifique parallèlement à la consultation doit être envisagée.

De même, les valeurs et les préférences des patientes âgées et de leur famille ont certainement une grande importance pour choisir la meilleure option. Cependant, la prise de décision partagée a été mal étudiée dans le contexte mondial de désescalade. Il n'est donc pas clair si les femmes percevront cette décision comme une désescalade, comment elles percevront la possibilité de subir un traitement « plus léger » et comment elles vivront une telle décision à plus long terme.

Ainsi, l'impact de la désescalade thérapeutique sur les indicateurs objectifs et sur les résultats rapportés par les patients (PRO) et l'expérience (PRE) doit être étudié, car l'incertitude est susceptible d'affecter le processus de prise de décision

À notre connaissance, peu d'études ont été menées sur les choix réels des femmes dans le contexte de la désescalade. Nous proposons donc d'étudier le choix et l'expérience des femmes en matière de désescalade de la radiothérapie.

## E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

### NOMBRE DE PATIENTES NECESSAIRES

Avec un échantillon de 250 participants, un intervalle de confiance bilatéral à 95% pour une seule proportion utilisant l'approximation normale d'un grand échantillon s'étendra de 0,058 par rapport à la proportion observée pour une proportion attendue de 0,33 (1/3 WBRT, 1/3 IORT, 1/3 sans RT).

### ANALYSES STATISTIQUES

Tous les paramètres seront décrits en fonction du bras de traitement en utilisant les statistiques descriptives habituelles.

Les données statistiques seront présentées sous forme de:

- Fréquences et pourcentages pour chaque modalité pour les variables qualitatives
- Écart moyen et médian ou médiane et plage des variables quantitatives

Une comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes WBRT, IORT ou sans RT sera effectuée pour mettre en évidence la différence entre les groupes dans cette étude observationnelle. Tous les tests seront bilatéraux avec une valeur de p inférieure à 0,05 considérée comme significative.

Pour le critère principal, les taux de choix thérapeutique et les intervalles de confiance à 95% seront calculés.

Pour les points finaux secondaires:

#### Objectif secondaire 1. Traitement final

La concordance entre le choix effectué et le traitement final reçu (WBRT, IORT ou pas de RT dans les deux cas) sera évaluée en utilisant la statistique kappa de Cohen.

#### Objectif secondaire 2. Prédicteurs du choix thérapeutique

Après des analyses bivariées, des analyses de régression multiple (modèle de régression multinomiale) seront menées pour étudier l'effet des facteurs connus ou susceptibles d'être associés au choix thérapeutique (médecin (s) impliqué (s), utilisation de l'aide à la décision de rencontre, âge, évaluation gériatrique incluant les comorbidités, niveau de littératie en santé, attitudes envers les traitements contre le cancer, préférences pour la participation à la prise de décisions, distance entre le domicile et l'hôpital, statut socioéconomique, y compris le soutien social, etc. Le cas échéant, IORT et aucun groupe RT ne seront regroupés et un modèle de régression logistique binaire sera utilisé.

#### Objectif secondaire 3. Motif du choix thérapeutique du point de vue du patient

Une description des raisons les plus importantes du point de vue des patients sera effectuée en classant toutes les raisons potentielles en fonction de leur niveau moyen d'importance. Des tests appariés seront utilisés pour étudier si les différences de classement sont significatives.

#### Objectif secondaire 4. Choix de désescalade à l'aide de PREMS / PROMS

Une comparaison des caractéristiques des patients dans les 3 groupes de traitement sera effectuée pour mettre en évidence la différence entre les groupes dans cette étude observationnelle.

Là encore, les groupes de désescalade (IORT et sans RT) peuvent être mis en commun si cela est approprié

Plusieurs points spécifiques seront ensuite analysés pour comparer l'expérience du choix de désescalade en utilisant les résultats rapportés par les patients proximaux et distaux, y compris PREMS / PROMS:

- Qualité de vie et autonomie
- Décision regret et satisfaction à l'égard des soins
- Anxiété et peur de récurrence du cancer, respect du traitement (le cas échéant) et toxicités. Après des analyses bivariées, des analyses de régression multiple seront effectuées pour ajuster le niveau de référence des variables (lorsqu'elles sont disponibles) et la différence entre les 3 groupes (pour chaque facteur de confusion potentiel ou en utilisant l'ajustement du score de propension)

Objectif secondaire 5: sécurité

Les toxicités à moyen terme (24 premiers mois) entre les groupes seront décrites à l'aide de CTCAE V5.0 et comparées à l'aide de tests et d'ajustements appropriés pour les facteurs de confusion potentiels.

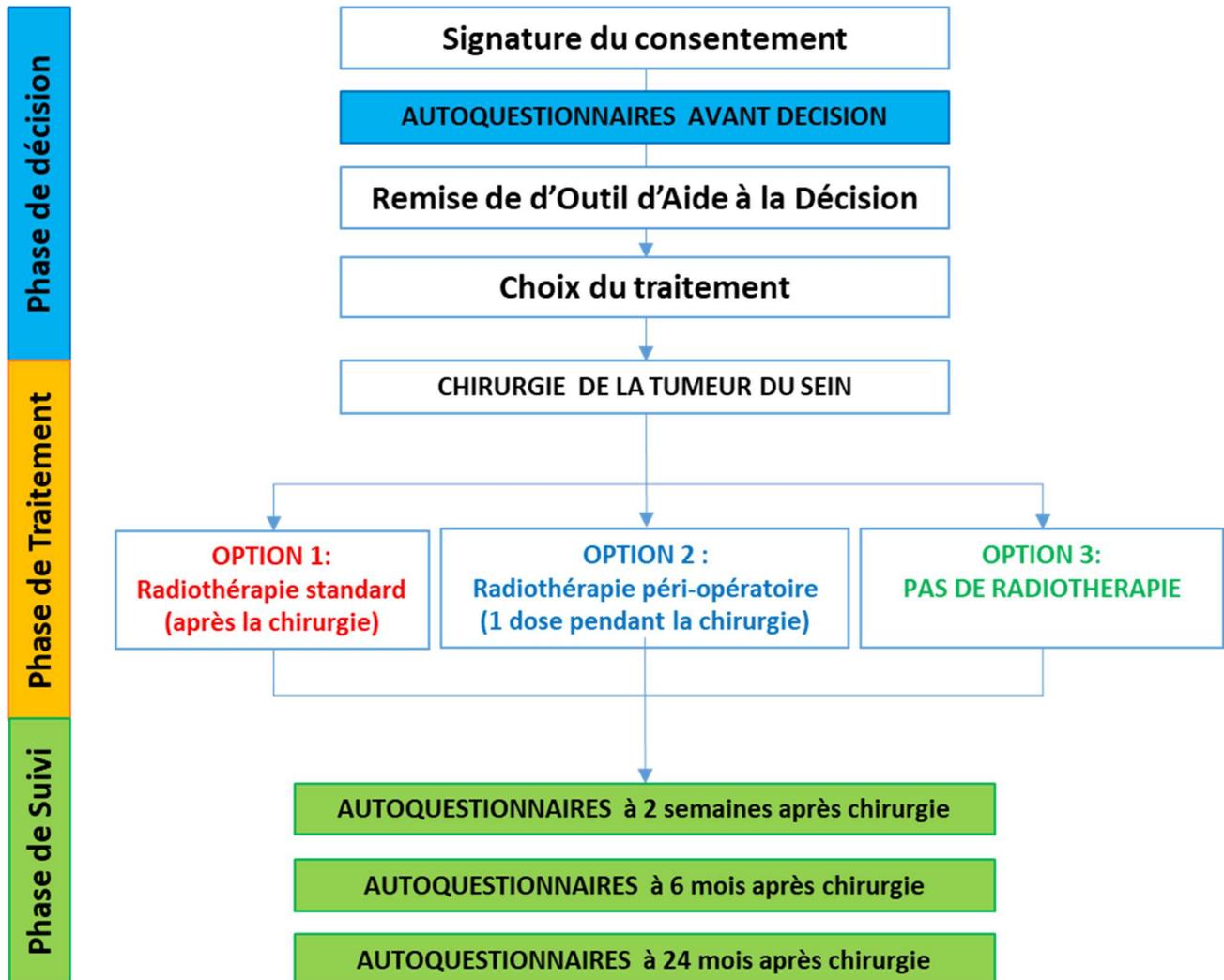
**F) CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE**

PERIODE D'INCLUSION : 24 mois

SUIVI : 24 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 48 mois

## Schéma de l'étude



## Tableau des Activités

	Baseline	DECISION	SURGERY	Suivi		
	V0 <sup>a</sup>			V1 <sup>b</sup>	V2 <sup>c</sup>	V3 <sup>d</sup>
<b>Visites</b>	<b>V0<sup>a</sup></b>					
Consentement éclairé signé	X					
Vérification des critères d'éligibilité	X					
Données démographiques	X					
Données médicales	X					
Examen Clinique (ECOG)	X					
Antécédents médicaux et comorbidités (G-CODE)	X					
Outil d'aide la décision donné aux patients	X					
Recueil de la décision de traitement du patient	X					
Utilisation de l'outil d'aide à la décision*				X		
Recueil du traitement finalement reçu (WBRT, IORT or no RT)				X		
Compliance à WBRT <sup>e</sup>				X	X	
Toxicités				X	X	X
<b>Questionnaires Patiente</b>						
Statut socio-économique (VICAN*)	X					
Littératie médicale (SILS*)	X					
A priori envers désescalation et la prise de décision partagée (CPS*, CollaboRATE*)	X					
Peur de la récurrence du cancer (FCRI-SF*)	X				X	X
Niveau d'anxiété (ALS*)	X				X	X
Qualité de vie, autonomie (QLQ-C30/QLQ- BR23/ QLQ-ELD14 + MEHM*)	X				X	X
Perception de la patiente dans la prise de décision (CollaboRATE *, VICAN question*)				X		
Satisfaction vis à vis de son implication (CollaboRATE *, VICAN question*)				X		
Conflit décisionnel (DCS*)				X		
Raison du choix thérapeutique				X		
Satisfaction avec sa prise en charge (SCS*)					X	X
Regret Décisionnel (DRS*)					X	X

\* SILS = Testeur d'alphabétisation à un seul élément; CPS = Échelle des préférences de contrôle; FCRI-SF = Inventaire de la peur de la récurrence du cancer - forme abrégée; ALS = échelle de niveau d'anxiété; MEHM = Mini module de santé européen; DCS = échelle de conflit décisionnel; SCS = échelle de satisfaction à l'égard des soins; DRS = échelle de regret décisionnel;

- a. Avant la chirurgie
- b. 2 semaines après la chirurgie
- c. 6 mois après la chirurgie
- d. 24 mois après la chirurgie
- e. Le cas échéant