

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° UC-BCG-2005

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE PROMOTEUR : GBG 102
NUMERO DE CODE UNICANCER : UC-BCG-2005
VERSION (N° ET DATE) : VERSION 1.0 DU 26 FEVRIER 2020

TITRE DE L'ESSAI : Étude de phase III post-néoadjuvante évaluant le sacituzumab govitecan, conjugué anticorps-médicament, chez des patients atteints d'un cancer du sein primitif HER-2 négatif à risque élevé de récurrence après un traitement néoadjuvant standard - SASCIA

TITRE ABREGE : SASCIA

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR NATIONAL : PR ANTHONY GONCALVES

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES: 30 (EN FRANCE)

NOMBRE DE PATIENTS : 150 EN FRANCE (1200 AU TOTAL)

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

PROMOTEUR : GBG Forschungs GmbH

NOM DE L'ORGANISME FRANÇAIS COORDONNATEUR : **UNICANCER**
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13 (France)

PERSONNE A CONTACTER : **MME CLARA GUYONNEAU**
Chef de projet Clinique Unicancer
Tél : +33 (0) 1 44 23 55 60
Email : c-guyonneau@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Patients souffrant d'un cancer du sein HER2-négatif avec maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE)

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) permet de surveiller la réponse tumorale au traitement et une réponse pathologique complète (pCR) est associée à une survie supérieure. Cette association est maximale pour le sous-type le plus agressif de cancer du sein (CS), à savoir le cancer du sein triple négatif (TNBC). Les patients atteints d'un TNBC n'obtenant pas de pCR ont un taux de survie sans événement à 5 ans d'environ 50 %. L'association entre la pCR et le pronostic est moins nette chez les patients atteints d'un cancer HR-positif/HER2-négatif. Cependant, le système de notation CPS+EG visant à établir un pronostic après une chimiothérapie néoadjuvante, tenant compte du stade clinique, du stade pathologique post-traitement, du statut du récepteur aux œstrogènes et du grade, fournit une estimation améliorée du pronostic, ce qui permet de sélectionner les patients à risque élevé de récurrence pour un traitement post-néoadjuvant. Les patients atteints d'un TNBC n'obtenant pas de pCR ainsi que les patients porteurs de tumeurs HR-positives/HER2-négatives et ayant un score CPS+EG ≥ 3 ou 2/yPN+ sont à risque élevé de récurrence (Figure 1), ce qui nécessite d'autres traitements expérimentaux après une CTNA.

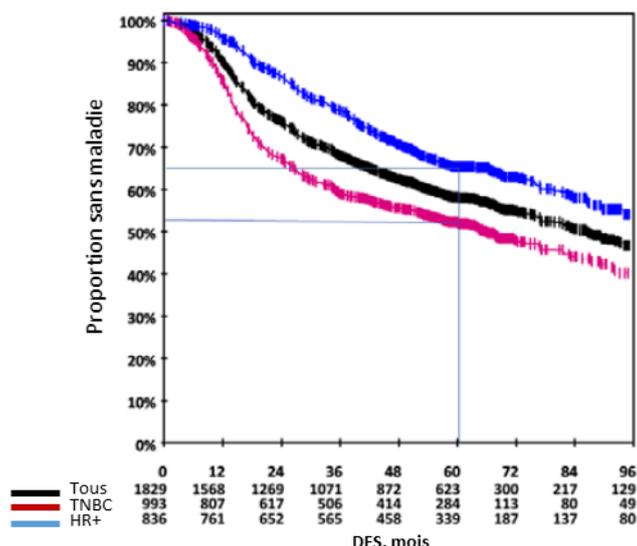


Figure 1. Survie chez les patients atteints d'un CS HER2-négatif sans pCR. TNBC sans pCR et HR-positif sans pCR et score CPS+EG ≥ 3 ou score CPS+EG = 2 et ypN+. Données de 4 essais néoadjuvants prospectifs randomisés allemands (n=1 829).

Il existe une preuve du concept que le traitement post-néoadjuvant peut améliorer significativement la survie. Les premières données ont été fournies par l'essai CREATE X, dans lequel avaient été randomisés des patients présentant une tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante dans un groupe de traitement par capécitabine ou observation. L'essai CREATE X incluait des patients HER2-négatifs et a démontré une amélioration significative de la survie sans maladie (DFS) et de la survie globale (OS) dans la population globale, restreinte au sous-groupe TNBC.

Récemment, l'étude de phase III post-néoadjuvante randomisée KATHERINE a démontré une amélioration de la survie sans maladie invasive chez des patients HER2-positifs sans pCR après trastuzumab +/- pertuzumab traités en post-opératoire avec T-DM1, conjugué anticorps-médicament, comparativement au trastuzumab.

Ce résultat a mené à l'autorisation de T-DM1 dans ce contexte.

Chez les patients atteints d'un TNBC, les taux de pCR avec les schémas thérapeutiques modernes contenant du platine sont d'environ 53 %. En conséquence, près de 50 % des patients avec TNBC

après une CTNA ont toujours un risque élevé de récurrence et sont candidats à des stratégies post-néoadjuvantes.

L'approche post-néoadjuvante, à la différence du contexte adjuvant (p. ex., ALTT07, Aphinity8), permet d'éviter le sur-traitement, de limiter la taille de l'échantillon et de limiter le risque d'échec de l'essai par manque d'événements en sélectionnant une population à risque élevé.

À la différence des essais néoadjuvants, qui jusqu'à présent ont été dotés d'une puissance visant principalement à montrer les taux de pCR, les essais en contexte post-néoadjuvant permettent d'étudier un critère d'évaluation de la survie pertinent pour les patients. Les essais de traitements post-néoadjuvants représentent probablement un contexte plus approprié pour l'introduction de nouveaux traitements du cancer du sein précoce en routine clinique.

Il a été démontré que le sacituzumab govitecan exerce une activité sans précédent chez des patients lourdement prétraités souffrant d'un cancer du sein métastatique triple négatif et HR-positif/HER2-négatif, même après des inhibiteurs du checkpoint immunitaire ou des inhibiteurs de CDK4/6 et de mTOR9,10. Le sacituzumab govitecan est un composé ayant une forte activité contre des clones hautement résistants de cancer du sein métastatique et constitue un traitement idéal contre la maladie résiduelle résistante après une CTNA standard, indépendamment du statut HR.

L'essai clinique proposé évalue l'activité du sacituzumab govitecan chez des patients HER2-négatifs à risque élevé de récurrence après CTNA.

METHODOLOGIE :

Étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert, à groupes parallèles, chez des patients souffrant d'un cancer du sein HER2-négatif avec maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante, avec affectation selon un ratio de 1/1 dans les deux groupes suivants :

Groupe A : sacituzumab govitecan (jours 1, 8 (toutes les 3 semaines), huit cycles)

Groupe B : traitement choisi par le médecin (TCM, défini comme suit : capécitabine ou chimiothérapie à base de platine, huit cycles, ou observation).

Note : Seule la capécitabine est autorisée en France

Le traitement sera administré pendant huit cycles dans les deux groupes de traitement.

Chez les patients souffrant d'un cancer du sein HR-positif, un traitement endocrinien sera administré suivant les directives locales. Le début du traitement endocrinien sera déterminé à la discrétion de l'investigateur ; il sera toutefois encouragé de le commencer après la chirurgie/radiothérapie chez les patients ne recevant pas d'agents cytotoxiques supplémentaires.

OBJECTIF PRINCIPAL :

1. Survie sans maladie invasive

Objectif : comparer la survie sans maladie invasive (iDFS) entre les patients traités par sacituzumab govitecan et les patients suivant le traitement choisi par le médecin.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

1. Survie globale (critère d'évaluation secondaire clé)

Objectif : comparer la survie globale (OS) entre les deux groupes.

2. Survie sans maladie à distance (DDFS)

Objectif : comparer la survie sans maladie à distance (DDFS) entre les deux groupes.

3. Intervalle sans récurrences loco-régionales

Objectif : comparer l'intervalle sans récurrences loco-régionales (LRRFI) entre les deux groupes.

4. Objectif : comparer l'iDFS et l'OS dans des sous-ensembles stratifiés.

5. Objectif : comparer l'iDFS et l'OS dans des sous-ensembles exploratoires.

6. Sécurité d'emploi

Objectif : comparer la sécurité d'emploi entre les deux groupes.

7. Observance

Objectif : évaluer et comparer l'observance du traitement entre les deux bras.

8. Données subjectives patients et qualité de vie

Objectif : comparer les données subjectives patients (PRO) et la qualité de vie (QdV) entre les deux groupes.

OBJECTIF(S) EXPLORATOIRE(S):

- Explorer la dynamique de l'ADNtc comme facteur de prédiction précoce de l'élimination de l'ADNtc (y compris le temps avant élimination de l'ADNtc) chez les patients positifs pour l'ADNtc.

- Explorer la valeur prédictive de certains marqueurs (y compris des marqueurs immunitaires) pour le sacituzumab govitecan.

- Évaluer les génotypes de l'UGT1A1 ou de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD) et d'autres génotypes (p. Ex., gBRCA).

- Explorer l'efficacité et la toxicité sur des variants d'UGT1A1 ou de la DPYD.

- Évaluer l'ADNtc à l'état initial, pendant le traitement et pendant le suivi.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Il conviendra d'obtenir et de documenter le consentement éclairé écrit avant le début de toute procédure spécifique du protocole, ainsi que la coopération attendue des patients pour le traitement et le suivi, conformément aux exigences réglementaires locales.
2. Âge lors du diagnostic : au moins 18 ans.
3. Patients disposés à fournir un bloc de tissu fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) obtenu pendant l'opération après chimiothérapie néoadjuvante et grâce à une biopsie avant le début de la chimiothérapie néoadjuvante et en mesure de fournir cet échantillon ; le bloc sera utilisé pour confirmation prospective centralisée du statut HR, du statut HER2, de Ki-67 et des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) et pour corrélation exploratoire rétrospective entre des gènes, des protéines et des ARNm en lien avec la sensibilité/résistance aux agents expérimentaux. Pour les patients atteints d'un carcinome bilatéral, des blocs de FFPE provenant des deux côtés devront être fournis pour les tests centralisés.
4. Carcinome invasif du sein primitif, unilatéral ou bilatéral, confirmé à l'histologie sur biopsie. La tumeur principale doit être définie par l'investigateur sur la base des critères d'inclusion en termes de sous-type respectif et de statut de risque.
5. Cancer HER2-négatif confirmé par relecture centralisée (score IHC de 0-1 ou négatif à la FISH selon les directives de l'ASCO/CAP) et soit
 - HR-positif (≥ 1 % de cellules colorées positives), soit
 - HR-négatif (< 1 % de cellules colorées positives)évalué de préférence sur du tissu provenant du cancer du sein invasif résiduel post-chimiothérapie néoadjuvante ou, si cela n'est pas possible, d'un envahissement ganglionnaire résiduel. Si non évaluable, la biopsie de diagnostic sera utilisée. En cas de cancer du sein bilatéral, le statut HER2-négatif doit être confirmé pour les deux côtés.
6. Patients présentant une atteinte invasive résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante et à risque élevé de récurrence, définis comme suit :
 - Pour les cancers HR-négatifs : toute atteinte résiduelle $> ypT1mi$
 - Pour les cancers HR-positifs : score CPS+EG ≥ 3 et ou score CPS+EG de 2 $ypN+$ en utilisant le score ER local et le grade évalués sur des biopsies effectuées avant le traitement néoadjuvant.
7. Mutation BRCA1/2 germinale ou type sauvage/inconnu.
8. Traitement chirurgical adéquat, incluant résection de l'atteinte cliniquement évidente et dissection des ganglions lymphatiques axillaire ipsilatéraux. Une biopsie du ganglion sentinelle avant CTNA est déconseillée. Une dissection axillaire avant CTNA n'est pas autorisée. Une dissection axillaire n'est pas nécessaire pour les patients avec biopsie de ganglion sentinelle négative avant ($pN0$, $pN+(mic)$) ou après ($ypN0$, $ypN+(mic)$) chimiothérapie néoadjuvante. Une résection histologique complète (R0) de toutes les tumeurs invasives et *in situ* est exigée.
9. Les patients doivent avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de taxane pendant 16 semaines (anthracyclines autorisées). Cette période doit inclure 6 semaines d'une chimiothérapie néoadjuvante contenant un taxane (exception : pour les patients avec cancer progressif survenu après au moins 6 semaines de chimiothérapie néoadjuvante contenant un taxane, une période de traitement totale de moins de 16 semaines est aussi éligible).
10. Pas de signe clinique de récurrence loco-régionale ni à distance pendant ou après la chimiothérapie pré-opératoire. Une progression locale pendant la chimiothérapie n'est pas un critère d'exclusion si un contrôle local adéquat a pu être obtenu.
11. En cas de progression locale pendant le traitement néoadjuvant, des métastases à distance doivent être exclues par une technique d'imagerie adéquate (TDM/IRM recommandées) avant l'inclusion dans l'essai.
12. Un traitement par inhibiteur du checkpoint immunitaire/une immunothérapie sont autorisés pendant le traitement néoadjuvant.

13. Un intervalle de moins de 16 semaines depuis la date de la dernière chirurgie ou de moins de 10 semaines depuis la fin de la radiothérapie (selon ce qui intervient en dernier) et la date de la randomisation est obligatoire.
14. La radiothérapie doit être administrée avant le début du traitement à l'étude. Une radiothérapie du sein est indiquée chez tous les patients avec chirurgie conservatrice du sein et une radiothérapie de la paroi thoracique et des ganglions est indiquée conformément aux directives locales ainsi que chez tous les patients avec atteinte cT3/4 ou ypN+ traités par mastectomie.
15. Indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ou 1.
16. Résolution de tous les effets toxiques du traitement anticancéreux, de la procédure chirurgicale ou de la radiothérapie antérieurs, à un grade NCI CTCAE v 5.0 \leq 1 (sauf alopecie ou autres toxicités qui ne sont pas jugées comporter un risque pour la sécurité des patients, à la discrétion de l'investigateur).
17. Espérance de vie estimée d'au moins 5 ans indépendamment du diagnostic de cancer du sein.
18. Le patient doit être accessible pour les visites, le traitement et le suivi prévus.
19. Fonction cardiaque normale après chimiothérapie néoadjuvante confirmée selon les directives locales. Les résultats pour la FEVG doivent être supérieurs à la limite de la normale dans l'établissement.
20. Critères biologiques :
- Hématologie**
- Nombre absolu des neutrophiles (NAN) $< 1,5 \times 10^9/l$
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Hémoglobine ≥ 10 g/dl ($\geq 6,3$ mmol/l)
- Fonction hépatique**
- Bilirubine totale $< 1,25 \times$ LSN
 - ASAT et ALAT $\leq 1,5 \times$ LSN
 - Phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times$ LSN
- Fonction rénale**
- Créatinine $< 1,25 \times$ LSN ou clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (selon la formule de Cockcroft-Gault, si la créatinine est supérieure à la LSN).
21. Test de grossesse négatif (urinaire ou sérique) dans les 14 jours précédant la randomisation pour toutes les femmes en âge de procréer. Une femme est considérée comme étant en âge de procréer si elle n'est pas ménopausée. Le statut post-ménopausique est défini comme suit :
- Âge ≥ 60 ans
 - Âge < 60 ans et ≥ 12 mois successifs d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause
 - Stérilisation par voie chirurgicale (ovariectomie bilatérale et/ou hystérectomie).
22. Pour les femmes en âge de procréer et pour les hommes avec partenaire en âge de procréer : consentement à rester abstinent(e) (ne pas avoir de relations hétérosexuelles) ou à utiliser des méthodes de contraception ayant un taux d'échec < 1 % par an pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de sacituzumab govitecan pour les femmes et au moins 3 mois pour les hommes ; pendant au moins 6 mois après la dernière dose de capécitabine pour les femmes et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de capécitabine. Des exemples de méthodes de contraception non-hormonales ayant un taux d'échec < 1 % par an incluent : ligature bilatérale des trompes, stérilisation du partenaire, dispositifs intra-utérins.
23. Bilan de stadification complet avant l'instauration de la chimiothérapie néoadjuvante.

CRITERES D'INCLUSION SPECIFIQUES POUR LA FRANCE:

24. le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un régime similaire
25. le patient doit être disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude y compris les visites prévues, le plan de traitement, les tests biologiques et autres procédures de l'étude

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Réactions d'hypersensibilité connue à l'un des composés ou substances utilisés dans ce protocole.
2. Les patients avec preuve clinique ou radiologique définitive de cancer de stade IV (métastatique) ne sont pas éligibles.
3. Les patients avec antécédent de cancer quelconque sont inéligibles, hormis les exceptions suivantes :
 - Patient sans cancer depuis au moins 5 ans et à faible risque de récurrence de ce cancer
 - CIS du col, épithélioma cutané baso-cellulaire et épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau.
4. Femmes : grossesse ou allaitement au moment de la randomisation ou femme souhaitant débuter une grossesse pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après le traitement par le sacituzumab govitecan et jusqu'à 6 mois après le traitement par la capécitabine.
5. Comorbidité sévère et pertinente qui interagirait avec l'administration d'agents cytotoxiques ou la participation à l'étude, incluant maladie de Gilbert, syndrome de Crigler-Najjar, hépatite B avérée, hépatite C, séropositivité VIH connue ou maladie auto-immune connue (autre que diabète, vitiligo ou maladie thyroïdienne stable) et infection nécessitant l'administration d'antibiotique par voie intraveineuse dans la semaine précédant l'inclusion.
6. Toute maladie gênant l'administration en toute sécurité du traitement choisi par le médecin si le patient est randomisé dans le groupe TCM.
7. Insuffisance cardiaque congestive connue ou suspectée (> NYHA I) et/ou coronaropathie, angor nécessitant un traitement antiangineux, antécédent d'infarctus du myocarde, preuve d'antécédent d'infarctus du myocarde à l'ECG, hypertension artérielle non maîtrisée ou mal maîtrisée (PA > 150/90 mmHg sous traitement par au maximum trois médicaments antihypertensifs), anomalies du rythme nécessitant un traitement permanent (sauf fibrillation auriculaire chronique ne nécessitant pas de pacemaker), valvulopathie cliniquement significative, arythmies supraventriculaires et nodales nécessitant un pacemaker ou non maîtrisées par médicament, anomalie de la conduction nécessitant un pacemaker.
8. Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie organisée (p. ex., bronchiolite oblitérante), pneumopathie induite par les médicaments, pneumopathie idiopathique ou pneumopathie active à la TDM thoracique.
9. Patient ayant reçu un vaccin atténué dans les 30 jours précédant l'entrée à l'étude ou dans les 30 jours précédant la chimiothérapie.
10. Antécédent de troubles neurologiques ou psychiatriques importants incluant troubles psychotiques, démence ou convulsions qui empêcheraient la bonne compréhension de l'étude et l'obtention du consentement éclairé.
11. Toute condition qui, d'après l'investigateur, interférerait dans l'évaluation du médicament expérimental ou dans l'interprétation des résultats de sécurité d'emploi du patient ou des résultats de l'étude
12. Réactions allergiques connues à l'irinotécan.
13. Traitement concomitant par :
 - Corticostéroïdes chroniques avant l'entrée à l'étude, à l'exception des corticostéroïdes par voie intranasale ou en inhalation ou des corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques, sans dépasser 10 mg/jour de prednisone ou d'un corticostéroïde équivalent.

CRITERES DE NON INCLUSION SPECIFIQUES POUR LA FRANCE:

14. Patient privé de liberté ou placé sous tutelle ou curatelle ou dans l'incapacité de donner son consentement
15. Patient refusant ou incapable de se conformer au suivi médical requis par le protocole pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques.
16. Patient enrôlé dans un essai thérapeutique dans les 30 jours précédents l'inclusion

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

La survie sans maladie invasive (iDFS) : L'iDFS est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier événement d'iDFS : récurrence invasive locale après mastectomie, récurrence invasive locale dans le sein ipsilatéral après tumorectomie, récurrence régionale, récurrence à distance, cancer du sein invasif controlatéral, deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein (sauf épithélioma cutané baso-cellulaire et épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau), ou décès, toutes causes confondues

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

1. Survie globale (critère d'évaluation secondaire clé)
Critère d'évaluation : OS, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès, toutes causes confondues.
2. Survie sans maladie à distance (DDFS)
Critère d'évaluation : la DDFS est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et une récurrence du cancer à distance, un second cancer invasif primitif (autre que cancer du sein, sauf épithélioma cutané baso-cellulaire et épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau), et le décès, toutes causes confondues.
3. Intervalle sans récurrences loco-régionales
Critère d'évaluation : le LRRFI est défini comme le temps écoulé entre la randomisation et une récurrence loco-régionale (sein ipsilatéral [invasif], paroi thoracique, ganglions lymphatiques locaux/régionaux) du cancer ou un cancer invasif du sein controlatéral, selon ce qui survient en premier. Une récurrence à distance, un cancer secondaire et le décès sont considérés comme des risques compétitifs et ils seront pris en compte dans l'analyse.
4. Comparer l'iDFS et l'OS dans des sous-ensembles stratifiés.
 - HR-négatif vs HR-positif
 - ypN+ vs ypN0.
5. Comparer l'iDFS et l'OS dans des sous-ensembles exploratoires.
 - Traitement par platine antérieur (TNBC)
 - Traitement antérieur par inhibiteur du checkpoint immunitaire (TNBC)
 - Bras expérimental vs TCM actif dans le TNBC
 - Expression élevée vs basse de TROP2 (le seuil sera déterminé dans le PAS).
6. Sécurité d'emploi
Critère d'évaluation : fréquence et sévérité des événements indésirables notés selon les critères terminologiques communs pour les événements indésirables du NCI (CTCAE), version 5.0.
7. Observance
Critère d'évaluation : densité de dose, réductions de dose, retards d'administration, interruptions du traitement et taux d'arrêt du traitement.
8. Données subjectives patients et qualité de vie
Critère d'évaluation : QdV spécifique au cancer du sein rapportée par les patients, mesurée par FACT-B ; évaluation fonctionnelle de la fonction cognitive par FACT-Cog ; QdV globale rapportée par les patients mesurée par le questionnaire EQ-5D-5L.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

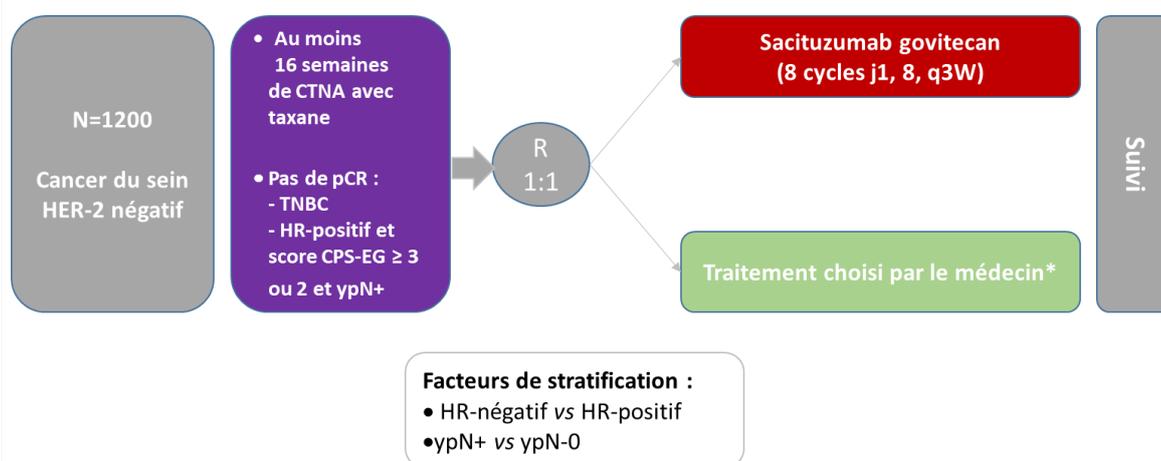
MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
-------------------------	-------------------------------------	----------------------	-----------------------	-----------

Sacituzumab govitecan	NA	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	IV	10 mg/kg de poids corporel les jours 1, et 8 toutes les 3 semaines (q3w)
-----------------------	----	--	----	--

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

SCHEMA THERAPEUTIQUE :



*Capécitabine (8 cycles) ou chimiothérapie à base de platine (8 cycles) ou observation.

Traitement de fond : chez les patients souffrant d'un cancer du sein HR-positif, un traitement endocrinien sera administré suivant les directives locales.

DUREE DE TRAITEMENT : 6 mois (8 cycles)

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Nombre total de patients requis : N=1200

Le calcul de la taille de l'échantillon se base sur une puissance de 80 % pour détecter une amélioration de l'iDFS à 5 ans de 60 % à 68,2 %, correspondant à un risque relatif de 0,75 avec α bilatéral = 0,05. En supposant 3 ans de recrutement avec 12 mois d'intensification progressive et 42 patients par mois au moment du pic et 3,2 ans de suivi après inclusion du dernier patient, 385 événements seront nécessaires et l'analyse finale devrait avoir lieu 75 mois après le début de l'étude.

Justification de la taille de l'échantillon :

La taille de l'échantillon a été déterminée sur la base de l'analyse du critère d'évaluation principal, l'iDFS. La taille de l'échantillon a été calculée sur la base des hypothèses suivantes :

- Le temps avant événement d'iDFS suit une distribution approximativement exponentielle.
- Les taux d'iDFS à 5 ans pour les deux bras sont supposés comme suit :

Taux d'iDFS à 5 ans pour le TCM	Taux d'iDFS à 5 ans pour le SG	Équivalent (RR)
60%	68,2 %	0,75

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Une analyse « en intention de traiter » (ITT) sera menée pour tous les patients randomisés (y compris ceux n'ayant pas commencé le traitement). Les patients seront analysés en fonction du groupe dans lequel ils auront été randomisés.

Une analyse per protocole aura aussi lieu.

Les patients seront randomisés selon un ratio de 1/1 par randomisation en bloc permutée avec les facteurs de stratification suivants :

- HR-négatif vs HR-positif
- ypN+ vs ypN0.

L'iDFS sera comparée entre les groupes de traitement sur la base du test des rangs logarithmiques.

Analyses intermédiaires :

Il y aura une analyse intermédiaire de l'efficacité après 2/3 des événements pour permettre l'arrêt prématuré de l'essai en raison d'une efficacité écrasante.

Une analyse intermédiaire du critère d'évaluation secondaire clé, l'OS, aura lieu au moment de l'analyse finale de l'iDFS.

Une analyse intermédiaire de la sécurité d'emploi aura lieu après que les 50 premiers patients auront terminé 4 cycles de traitement.

Analyses intermédiaires pour le critère d'évaluation principal :

Une analyse intermédiaire pour efficacité écrasante sera réalisée dans l'étude. Des limites d'arrêt de type O'Brien - Fleming basées sur la fonction de dépense de Lan-DeMets seront appliquées. L'analyse intermédiaire aura lieu lorsque 256 événements (les 2/3 du total des événements) auront eu lieu. D'après les estimations, l'analyse intermédiaire aura lieu 54 mois après le début de l'étude.

Les objectifs de l'analyse intermédiaire seront les suivants :

- Évaluer la sécurité d'emploi, incluant toute toxicité inattendue. Au moment de l'analyse intermédiaire d'efficacité, tous les patients devraient avoir terminé le traitement ; cette analyse devrait être l'analyse finale de sécurité d'emploi.
- Permettre l'arrêt prématuré de l'essai en raison d'une efficacité écrasante.

Le tableau qui suit résume le niveau de significativité nominal à chaque analyse lorsque les 2/3 et 100 % des événements seront observés à l'analyse intermédiaire et finale.

Fraction du total des événements	Niveau α nominal
2/3	0,012
100 %	0,046

Les niveaux α nominaux pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale dépendront de la fraction du nombre total des événements survenus au moment de l'analyse intermédiaire.

Lors de cette analyse intermédiaire, les tests d'hypothèses statistiques seront réalisés uniquement pour le paramètre d'efficacité principal iDFS.

Calcul de puissance pour le critère d'évaluation secondaire clé :

Le test du critère d'évaluation principal et du critère d'évaluation secondaire clé est réalisé de manière hiérarchique, c'est-à-dire que c'est seulement si le critère d'évaluation principal est significatif au niveau α donné que le critère d'évaluation secondaire clé, l'OS, sera testé au même niveau global $\alpha = 0,05$.

Une amélioration de l'OS à 5 ans de 70 % à 76,5 % est supposée, correspondant à un risque relatif de 0,75 avec α bilatéral = 0,05. En supposant un recrutement de 3 ans, 386 événements seront nécessaires avec une puissance de 80 % et l'analyse finale est attendue après 99 mois (8,3 ans après inclusion du premier patient, 2 ans après analyse finale de l'iDFS).

La puissance a été calculée sur la base des hypothèses suivantes :

- Le temps avant événement d'OS suit une distribution approximativement exponentielle.
- Les taux d'OS à 5 ans pour les deux bras sont supposés comme suit :

Taux d'OS à 5 ans pour le TCM	Taux d'OS à 5 ans pour le SG	Équivalent (RR)
70 %	76,5 %	0,75

Analyse intermédiaire pour le critère d'évaluation secondaire clé :

Une analyse intermédiaire de l'OS est prévue, et des limites d'arrêt de type O'Brien - Fleming basées sur la fonction de dépense de Lan-DeMets seront appliquées.

L'analyse intermédiaire aura lieu au moment de l'analyse finale de l'iDFS (75 mois après le début de l'étude). Il est prévu qu'environ 282 événements (73 % du total des événements) auront eu lieu.

Les niveaux α nominaux effectifs pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de l'OS dépendront de la fraction du nombre total des événements survenue au moment de l'analyse intermédiaire.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RIPH

- TYPES D'ECHANTILLON(S) : Tissu tumoral des biopsies de sein avant le début de la chimiothérapie néoadjuvante, tissu mammaire et ganglions lymphatiques prélevés pendant l'opération (obligatoire) et biopsies de récidives (facultatif, si cliniquement indiqué).
- Sang complet pour extraction de l'ADN pour analyse génomique (obligatoire).
- Sérum et plasma pour ADNtc (avant traitement, jour 1 du cycle 3, jour 1 du cycle 6, FDT, récidive), (obligatoire).

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 36 MOIS

PERIODE DE TRAITEMENT : 6 MOIS PAR PATIENT

PERIODE DE SUIVI : 38 mois additionnels après la dernière inclusion

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 4E TRIMESTRE 2026

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : JUSQU'AU 4E TRIMESTRE 2028