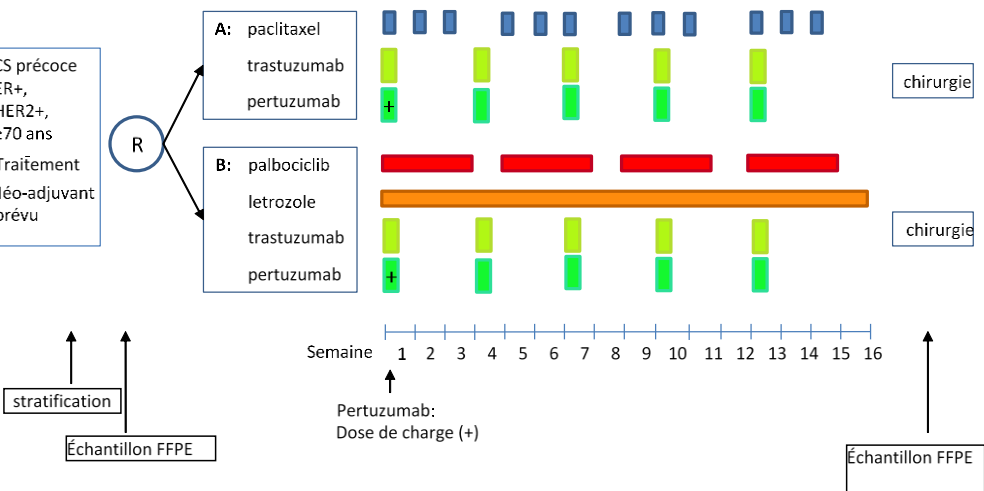


RESUME DU PROTOCOLE

Titre	Une étude de phase II, ouverte, multicentrique, randomisée, évaluant le palbociclib néoadjuvant en combinaison avec un traitement hormonal et un blocage de HER2 versus du paclitaxel en combinaison avec un blocage de HER2 chez des patientes postménopausées souffrant d'un cancer du sein précoce positif pour les récepteurs hormonaux/HER2 positif.
Sponsor	International Breast Cancer Study Group, IBCSG
Partenaires pharmaceutiques	Pfizer et Roche
Phase clinique	Étude randomisée de phase II
Population de patients	Patientes âgées de ≥ 70 ans souffrant d'un cancer du sein primaire histologiquement confirmé, positif pour les récepteurs œstrogéniques, et HER2
Traitement	<p>Les patientes seront randomisées selon un rapport 1:1 dans l'un des deux bras suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras A : Paclitaxel 80 mg/m² IV aux jours 1, 8, 15 tous les 28 jours (= 1 cycle) pendant 4 cycles Trastuzumab 600 mg SC toutes les 3 semaines (= 1 dose), avec au total 5 doses Pertuzumab dose de charge de 840 mg IV, suivie d'une dose de 420 mg IV toutes les 3 semaines, avec au total 5 doses • Bras B : Palbociclib 125 mg/jour par voie orale pendant 21 jours puis 7 jours d'arrêt (=1 cycle de 28 jours) pendant 4 cycles Létrozole 2,5 mg/jour par voie orale pendant 16 semaines Trastuzumab 600 mg SC toutes les 3 semaines (= 1 dose), avec au total 5 doses Pertuzumab dose de charge de 840 mg IV, suivie de 420 mg IV toutes les 3 semaines, en tout 5 doses <p>Ensuite, les patientes seront opérées.</p>

<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>The flowchart illustrates the study design for early-stage breast cancer patients (ER+, HER2+, ≥70 years). Patients are stratified based on a preoperative FFPE sample and randomized (R) into two arms: Arm A and Arm B. Both arms receive a neoadjuvant treatment followed by surgery. Arm A includes paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab. Arm B includes palbociclib, letrozole, trastuzumab, and pertuzumab. The timeline shows treatment cycles over 16 weeks, with a loading dose of pertuzumab at week 1. Surgery is performed at week 13. FFPE samples are collected at week 1 and week 16.</p>
<p>Contexte et justification</p>	<p>Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est surexprimé et/ou amplifié dans environ 10-20 % des tumeurs du sein. Le cancer du sein (CS) HER2+ est habituellement traité au moyen de schémas contenant des agents anti-HER2 et des agents chimiothérapeutiques. Les agents anti-HER2 cliniquement approuvés incluent les anticorps monoclonaux (trastuzumab et pertuzumab), les inhibiteurs de la tyrosine kinase (lapatinib) ou des conjugués anticorps-médicament (T-DM1).</p> <p>Environ 50 % des tumeurs HER2+ co-expriment des récepteurs œstrogéniques (RE), ce qui permet de subdiviser les patientes HER2+ en sous-groupes négatif et positif pour les récepteurs hormonaux (RH) (RHneg/HER2+ et RH+/HER2+). Des données cliniques démontrent de plus en plus que ces deux sous-groupes de patientes HER2+ ont un pronostic différent, si elles sont traitées par des agents anti-HER2 et une chimiothérapie (CT) [Prat et al., 2014]. Cependant, chez les patientes souffrant d'un CS HR+/HER2+, le traitement de premier choix est une chimiothérapie combinée à des agents anti-HER2 et elles ne reçoivent un traitement hormonal (TH) que secondairement.</p> <p>Des données précliniques détaillées indiquent que les voies RE et HER2 sont strictement interdépendantes et que le fait de cibler les deux voies dans les tumeurs RE- et HER2- pourrait être une stratégie thérapeutique efficace [Osborne et al., 2011]. Quelques études ont évalué l'ajout d'un TH à un traitement anti-HER2 chez des patientes souffrant d'une maladie avancée RH+/HER2+, et elles indiquent qu'une proportion de patientes souffrant d'un CS avancé RH+/HER2+ ont des bénéfices de la combinaison d'un traitement hormonal et d'un traitement anti-HER2, moyennant des effets indésirables gérables [Johnston et al., 2009 ; Kaufman et al., 2009]. Toutefois, étant donné qu'il n'existe pas de comparaison directe, on ne sait pas encore si la combinaison d'un traitement anti-HER2 et d'un TH pourrait être supérieure à la combinaison approuvée d'un traitement anti-HER2 et d'une chimiothérapie chez les patientes souffrant d'un CS avancé RH+/HER2+. En outre, une récente étude de phase II préopératoire portant sur du trastuzumab + lapatinib + létrozole (agent antihormonal) a montré que la combinaison entraînait un taux de réponse complète pathologique (RCp) de seulement 21 % dans une cohorte de 39 patientes RE+/HER2+ [Rimawi et al, 2013]. Ces</p>

considérations soulignent que le paradigme actuel pour le traitement des patientes HER2+ (chimiothérapie + agents anti-HER2) n'est pas nécessairement adéquat pour le sous-groupe de patientes co-exprimant les RE, et que les traitements hormonaux actuels seuls pourraient être insuffisants, lorsqu'ils sont associés aux agents anti-HER2 en cas de maladie RH+/HER2+.

Les inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) améliorent grandement la prise en charge des patientes souffrant d'un CS avancé RH+/HER2neg. Trois inhibiteurs différents de CDK4/6 (palbociclib, abemaciclib et ribociclib) sont en cours de développement clinique dans ce sous-groupe de patientes, essentiellement en combinaison à un traitement hormonal. Le palbociclib a été approuvé par la FDA aux États-Unis pour le traitement du CS avancé RH+/HER2neg en combinaison au letrozole et au fulvestrant, des traitements hormonaux, étant donné les résultats sans précédent en termes d'efficacité dans deux études cliniques majeures (PALOMA-2 et PALOMA-3) [Finn et al. 2016 ; Cristofanilli et al., 2016]. Le palbociclib et d'autres inhibiteurs de CDK4/6 ont également montré un bon profil de toxicité et ils constituent dès lors des candidats idéaux pour une combinaison à un traitement hormonal.

Les CDK4 et 6 contrôlent la transition de la phase G1 à la phase S dans le cycle cellulaire, en se liant aux cyclines de type D. Une cible primaire de l'action des CDK est le produit du gène de prédisposition au rétinoblastome (RB), qui médie l'arrêt de G1 via la séquestration de facteurs de transcription de la famille E2F. La phosphorylation de RB (pRB) par des complexes cyclines-CDK actifs entraîne la libération de facteurs de transcription E2F et la transcription des gènes requis pour l'entrée en phase S. En inhibant la phosphorylation de RB, les inhibiteurs de CDK4/6 induisent l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses RB-compétentes. La voie cycline D1-CDK4/6- Rb est capitale pour le développement et le maintien des tumeurs, non seulement ER+, mais aussi HER2+ [Migliaccio et al., 2014] et des anomalies moléculaires impliquant la voie RB sont fréquentes, tant en cas de CS RE+ que HER2+ [Cancer Genome Atlas, 2012]. En effet, des études précliniques ont démontré que les lignées cellulaires RE+ ou HER2+ sont les plus sensibles à l'inhibition par les inhibiteurs de CDK4/6 et que la combinaison d'inhibiteurs de CDK4/6 et d'un TH ou d'inhibiteurs de CDK4/6 et d'agents anti-HER2 a un effet synergique dans des modèles RE+ ou HER2+, respectivement [Finn et al., 2009]. L'activation de la voie CDK4/6 est un mécanisme bien connu de résistance au traitement hormonal [Migliaccio et al., 2014] ; en effet, les inhibiteurs de CDK4/6 ont montré une activité dans des modèles cellulaires de résistance acquise aux traitements hormonaux [Wardell et al., 2015]. De même, le palbociclib a montré une activité dans des modèles cellulaires de résistance acquise au lapatinib, ce qui indique que l'activation de la voie pourrait être impliquée dans la résistance à ces agents [Witkiewicz et al., 2014].

Ces données indiquent collectivement que les CDK4/6 sont des cibles thérapeutiques qui agissent en aval des voies RE et HER2. De ce fait, les tumeurs co-exprimant RE et HER2 pourraient être les plus sensibles à l'inhibition de CDK4/6.

La perte génétique de RB1 est un marqueur de résistance primaire aux inhibiteurs de CDK4/6, mais elle est inhabituelle dans les sous-types RH+ ou HER2+. Des études récentes ont montré que la perte fonctionnelle de la voie cycline D1/CDK4-6/RB peut être mesurée au moyen d'études d'expression génique. Plusieurs signatures géniques de perte de RB ont été développées, lesquelles se sont avérées pronostiques dans des sous-types de cancer du sein ainsi que prédictives de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante [Witkiewicz et al., 2012 ; Herschkowitz et al., 2008].

Une signature génique récemment développée de perte fonctionnelle de RB (RBsig), qui s'avère pronostique dans les sous-types de cancer du sein lumineux peut prédire la réponse au palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6, dans des modèles de lignées cellulaires de cancer du sein [Malorni et al., 2016]. En particulier, les lignées cellulaires ayant des taux élevés de RBsig (RBsig HIGH) sont parmi les plus résistantes au traitement par palbociclib.

Par ailleurs, des données préliminaires suggèrent que RBsig pourrait également prédire la réponse à la chimiothérapie + trastuzumab chez les patientes souffrant d'un cancer du sein RE+/HER2+. En effet, nous avons conduit une étude rétrospective 'in silico' au moyen de données d'expression génique publiquement disponibles (10 études) collectées auprès de 514 patientes souffrant d'un CS HER2+ traitées par chimiothérapie néoadjuvante +/- traitement anti-HER2. Chez ces patientes, nous avons calculé RBsig et avons corrélé l'expression de RBsig avec les résultats cliniques. Le taux de RCp à la CT néoadjuvante + anti-HER2 chez les patientes ayant une expression RBsig LOW était significativement plus faible que le taux de RCp chez les patientes ayant une expression RBsig HIGH. Les résultats étaient similaires chez les patientes recevant une CT néoadjuvante seule. Il faut noter que la relation entre RBsig et la pCR n'a été observée que dans les tumeurs HER2+/RE+, et non dans les tumeurs HER2+/RE-négatives, ce qui suggère que, comme on s'y attendait, RBsig ne semble pertinent que dans les tumeurs ayant un phénotype luminal. Ces données suggèrent que RBsig identifie un sous-groupe de patientes RH+/HER2+ (RBsig LOW) qui tirent peu de bénéfices d'une chimiothérapie.

Considérées dans leur ensemble, nos données suggèrent que, parmi les patientes souffrant d'un CS RE+/HER2+, celles ayant une RBsig HIGH tirent des bénéfices d'une chimiothérapie et pourraient être résistantes aux inhibiteurs de CDK4/6. Inversement, les patientes souffrant d'un CS RBsig LOW qui tirent peu de bénéfices d'une chimiothérapie pourraient tirer des bénéfices d'inhibiteurs de CDK4/6.

Sur la base de cette justification, nous avons formulé l'hypothèse que le palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6, combiné aux agents anti-HER2 trastuzumab + pertuzumab et au létrozole, un traitement hormonal, pourrait être un traitement néoadjuvant efficace chez des patientes souffrant d'un CS RE+/HER2+, en particulier dans le sous-groupe de patientes RBsig LOW.

Nous avons également formulé l'hypothèse que les patientes souffrant d'un CS RE+/HER2+RBsig HIGH pourraient être particulièrement sensibles à une chimiothérapie néoadjuvante à base de paclitaxel et trastuzumab + pertuzumab.

En 2019, nous avons estimé que sur les 260 600 cas de cancer du sein invasif nouvellement diagnostiqués aux États-Unis, 82 % concernaient des femmes âgées de 50 ou plus. En outre, sur les 41 760 décès liés au cancer du sein enregistrés au cours de la même année, 90 % se sont produits dans cette tranche d'âge essentiellement post-ménopauses [American Cancer Society, 2019]

Environ 40 % des cancers du sein se produisent chez des femmes de 65 ans et plus. Parmi elles, 10-15 % ont des tumeurs qui surexpriment HER2 [Musgrove et al., 2011 ; Turner et al., 2015]. Jenkins et al. ont récemment montré que, parmi les patientes souffrant de tumeurs HR+/HER2+, les sous-types de CS varient avec l'âge, la fréquence des tumeurs lumineuses B allant de 20 % chez les patientes de <60 ans à 50 % chez les

	<p>patientes de plus de 60 ans [Jenkins et al., 2014]. Les patientes âgées sont généralement sous-représentées dans les études cliniques ; des analyses de sous-groupes ont montré qu'elles peuvent tirer autant de bénéfices d'agents anti-HER2 que la population plus jeune [Biganzoli et al., 2012 ; Miles et al., 2013 ; Syed et al., 2014]. De manière générale, on a observé une incidence plus élevée d'effets indésirables chez les sujets âgés, essentiellement liés au 'squelette' du traitement par chimiothérapie [Miles et al., 2013]. Dès lors, pour cette étude, nous avons opté pour 4 cycles de paclitaxel hebdomadaire, administré 3 semaines sur 4 [Biganzoli et al., 2016]. Le palbociclib peut être administré en toute sécurité, et avec efficacité, aux patientes plus âgées, sans qu'il faille adapter la dose en fonction de l'âge [Rugo et al., 2017]. Une désescalade de la chimiothérapie revêt un intérêt particulier dans la population plus âgée.</p>
Objectif primaire et critère d'évaluation	<p>L'objectif primaire est d'étudier l'interaction entre le statut RBSig (HIGH ou LOW) et l'activité du traitement, évaluée au moyen de la réponse pathologique complète (RCp), après un traitement par palbociclib + létrozole versus du paclitaxel, administrés en plus de trastuzumab + pertuzumab pour un CS primaire RE+/HER2+.</p> <p>L'hypothèse de l'étude est que :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patientes RBSig LOW, un traitement par trastuzumab + pertuzumab + palbociclib + létrozole sera plus efficace qu'un traitement par trastuzumab + pertuzumab + paclitaxel, tandis que, chez les patientes RBSig HIGH, un traitement par trastuzumab + pertuzumab + paclitaxel sera plus efficace qu'un traitement par trastuzumab + pertuzumab + palbociclib + létrozole. <p>Critère d'évaluation primaire : Réponse pathologique complète, RCp, définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le sein et les ganglions axillaires au moment de la chirurgie (ypT0/ypTis ypN0).</p>
Critères d'évaluation secondaire	<ul style="list-style-type: none"> RCp dans le sein uniquement Réponse objective avant la chirurgie, définie comme une réponse partielle ou complète évaluée cliniquement et par échographie et/ou mammographie Tolérance, définie par les effets indésirables selon la version 5 du CTCAE Taux de chirurgie d'épargne mammaire
Nombre de patientes	<p>Randomisation de 144 patientes pendant approximativement 24 mois, après une période de 6 mois au cours de laquelle les centres participants à l'étude seront activés. Les patientes seront suivies jusqu'à la visite de fin de traitement, qui devra avoir lieu dans les 30 jours suivant la chirurgie. Ce suivi sera documenté.</p>
Durée de l'étude	<p>En considérant une période de 6 mois durant laquelle les sites seront activés, une période de 24 mois de recrutement, une période approximative de 5 mois entre l'inclusion de la dernière patiente et la visite de fin de traitement, et une période de 6 mois pour finaliser la documentation et rédiger le rapport de l'étude, on estime que la durée totale de l'étude sera de 41 mois après la randomisation de la première patiente.</p>

<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein invasif confirmé histologiquement, avec les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein précoce, avec une tumeur de >2 cm (mesurée par au moins une des méthodes d'examen requises : examen clinique, mammographie et échographie) - Pas de signe clinique de métastases ganglionnaires régionales (via un examen physique et/ou radiologique (cN0) OU signes cliniques d'un statut CN1, défini comme une atteinte nodale limitée à des ganglions axillaires ipsilatéraux mobiles de niveau I et II). - Pas de signes de métastases (M0), • Femmes âgées de 70 ans ou plus, • Indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ou 1, • La tumeur primaire doit avoir un taux de récepteurs œstrogéniques positifs (RE) ≥ 10 %, • La tumeur primaire doit être HER2 positive (par IHC et/ou ISH), • FEVG initiale ≥ 55% mesurée par échocardiographie (de préférence) ou scintigraphie MUGA • Statut hématologique normal : <ul style="list-style-type: none"> - Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500/mm³ (1,5 × 10⁹/L) - Plaquettes ≥ 100 × 10⁹/L - Hémoglobine ≥ 9 g/dL (≥ 90 g/L), • Fonction rénale normale : créatinine sérique ≤ 1,5 × LSN (Limite Supérieure de la Normale), • Fonction hépatique normale : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine totale sérique ≤ 1,5 × LSN En cas de syndrome de Gilbert connu, une bilirubine totale sérique plus élevée (< 2 × LSN) est autorisée - ASAT ou ALAT ≤ 2,5 × LSN - Phosphatase alcaline ≤ 2,5 × LSN, • Le Formulaire de Consentement éclairé (IC) doit être signé et daté par la patiente et l'Investigateur avant toute procédure relative à l'étude, • La patiente a été informée et a donné son accord pour le transfert et le traitement des données, conformément aux recommandations nationales sur la protection des données, • La patiente doit être affiliée à la sécurité sociale, • La patiente accepte par écrit que la tumeur (biopsie au trocart diagnostique obligatoire et pièce de résection chirurgicale) soit envoyée pour une évaluation pathologique centrale et la réalisation d'études translationnelles dans le cadre de ce protocole. <p>NOTE : l'évaluation pathologique de manière centralisée de la tumeur primaire est obligatoire pour cette étude, mais l'éligibilité des patientes sera évaluée d'après les caractéristiques de la tumeur, déterminées par l'anatomopathologiste local. La biopsie mammaire diagnostique au trocart et la pièce de résection chirurgicale (sauf si on ne trouve plus de tumeur invasive résiduelle lors de la chirurgie) doivent être envoyées pour l'évaluation pathologique centralisée, qui sera effectuée par l'IBCSG</p>
------------------------------------	--

	Central Pathology Office à Milan, Italie.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patiente privée de liberté ou sous tutelle ou sous curatelle, • Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou la peau (ulcération ou nodules cutanés) (T4 selon l'AJCC, 8e édition, classification du cancer TNM), • Cancer du sein inflammatoire, • Cancer du sein invasif bilatéral, • Tout traitement préalable pour un cancer du sein invasif primaire, • Toute tumeur active dont l'histologie est autre qu'un cancer du sein, • Une des situations suivantes au cours des 6 derniers mois : infarctus myocardique, angor sévère/instable, dysrythmies cardiaques en cours de grade NCI CTCAE ≥ 2, fibrillation auriculaire quel qu'en soit le grade, pontage coronarien/périphérique, insuffisance cardiaque congestive symptomatique (classification fonctionnelle NYHA \geqII), AVC, incluant un AIT, ou embolie pulmonaire symptomatique, • Maladie concomitante ou situation empêchant la participation à l'étude ou toute affection médicale grave susceptible d'interférer avec la sécurité de la patiente, • Contre-indications ou hypersensibilité connue à l'un des médicaments de l'étude ou aux excipients, • Traitement avec un produit expérimental dans les 30 jours précédant le début escompté du traitement de l'étude, • Tout trouble GI pouvant affecter l'absorption des médicaments oraux, comme un syndrome de malabsorption ou un statut post-résection intestinale majeure, • Signes, à l'examen physique et/ou radiologique d'une atteinte ganglionnaire cN2 ou cN3, définie comme : métastases aux ganglions axillaires ipsilatéraux de niveau I, II, qui sont cliniquement fixés ou adhérents, OU atteinte des ganglions sous-claviculaires, mammaires internes et/ou sus-claviculaires ipsilatéraux, • Antécédent ou présence de connue de fibrose interstitielle ou de pneumopathie interstitielle disséminée/bilatérale, incluant un antécédent de pneumopathie inflammatoire, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle, de bronchiolite oblitérante et de fibrose pulmonaire. Un antécédent de pneumopathie radique préalable n'est pas un critère d'exclusion.

<p>Evaluations</p>	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation de la pathologie mammaire au moyen d'un examen clinique avec compas d'épaisseur et d'échographies et de mammographies des 2 seins sera réalisée au screening et avant la chirurgie. • Un examen physique de la tumeur avec un compas d'épaisseur sera réalisé après 2 cycles de traitement. • L'évaluation de la réponse tumorale sera assurée par l'Investigateur. Les images ne feront pas l'objet d'une évaluation centrale. <p>Sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des numérations de la formule sanguine complète seront pratiquées conformément au schéma de traitement. • La chimie sanguine sera vérifiée toutes les 4 semaines, avant chaque cycle de traitement suivant. • Les effets indésirables seront classés en fonction de la version 5 du CTCAE ; le grade le plus élevé des effets indésirables sera enregistré au début du cycle suivant. • Tous les effets indésirables graves doivent être notifiés à l'IBCSG dans les 24h. • Visite de fin de traitement dans les 30 jours suivant la chirurgie. <p>Evaluation gériatrique au screening :</p> <ul style="list-style-type: none"> • G8 • Instrumental Activity of Daily Living (IADL) • Index de Comorbidités de Charlson • G Code
<p>Documentation</p>	<p>Les cahiers d'observation électronique (Electronic Case Report Forms, eCRF) doivent être remplis en DFexplore.</p>
<p>Recherche translationnelle obligatoire</p>	<p>La biopsie prétraitement sera analysée au moyen du profilage de l'expression génique afin d'évaluer le statut RBSig.</p>

<p>Recherche translationnelle optionnelle</p>	<p>Le profilage de l'expression génique effectué sur la biopsie prétraitement peut également être utilisé pour étudier des biomarqueurs potentiels dans les bras randomisés. Des échantillons tumoraux réséqués chirurgicalement pourront être analysés au moyen du profilage de l'expression génique pour évaluer les changements du statut RBSig entre le screening et la chirurgie et étudier des biomarqueurs potentiels de résistance au traitement. De plus, des études sur des protéines et des gènes impliqués dans la voie ER et RB1 pourront être réalisées par de l'immunohistochimie (IHC) et de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), tant sur les échantillons prétraitement que sur les pièces de résection chirurgicale.</p> <p>L'utilisation de matériel biologique en vue de recherches ultérieures non décrites dans ce protocole se fera sous la tutelle du Comité de pilotage. Dans le cadre du processus de Consentement Eclairé, les patientes devront indiquer si elles acceptent que leurs échantillons soient conservés en vue de recherches ultérieures non encore spécifiées. La décision des patientes sera notée dans le Formulaire de Consentement Eclairé.</p> <p>Les propositions de recherche translationnelle non décrites dans ce protocole seront évaluées par le BPWG (Biological Protocol Working Party) de l'IBCSG en termes de bien-fondé et de faisabilité.</p> <p>Les biomarqueurs qui seront publiés à l'avenir et qui seront considérés comme pertinents peuvent être évalués dans le cadre de cette étude.</p>
<p>Randomisation et stratification</p>	<p>La stratification sera réalisée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'âge et le score G8 (< 65 ans vs > 65 ans et score G8 >14 vs > 65 ans et score G8 ≤14) • Absence de signes cliniques de métastases ganglionnaires régionales (cN0) versus une atteinte nodale limitée à des ganglions axillaires ipsilatéraux mobiles au niveau I et II (cN1) <p>La randomisation sera effectuée selon un rapport 1:1 comme suit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras A : paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab • Bras B : palbociclib + létrozole + trastuzumab + pertuzumab

Considérations statistiques	Pour l'objectif primaire, on suppose que les taux de RCp sont :			
		Bras A: Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab	Bras B: Palbociclib + létrazole + trastuzumab + pertuzumab	Odds Ratio (B:A)
	RBsig LOW	15 %	30 %	2,429
	RBsig HIGH	50 %	10 %	0,111
La puissance statistique pour l'interaction RBsig-by-treatment est résumée ci-dessous pour différentes tailles d'échantillon et pour une erreur alpha bilatérale de 0,05, avec 2 hypothèses de prévalence :				
	Prévalence	N=100	N=110	N=120
	RBsig low / high	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
	50 % / 50 %	75 %	80 %	86 %
	Freq. questionable fit*	(9 %)	(7 %)	(5 %)
	25 % / 75 %	52 %	60 %	68 %
	Freq. questionable fit*	(17 %)	(13 %)	(11 %)
* Fréquence à laquelle la simulation a entraîné un taux de pCR de 0 % dans un sous-groupe et pour un modèle discutable				
La puissance a été estimée sur la base de simulations d'un test exact de régression logistique pour l'interaction RBsig-by-treatment, étant donné qu'avec les 2 taux de pCR faibles escomptés, l'adéquation d'une méthode asymptotique telle que celle de Demidenko et al., 2008, était incertaine. Sur la base des simulations, tenant compte de la fréquence à laquelle on a noté 0 RCp dans l'un des sous-groupes, nous proposons une taille d'échantillon analysable de 120 patientes chez qui on obtient des résultats RBsig fructueux. Le nombre de sujets enrôlés est majoré de 20 %, soit 144, pour tenir compte d'un statut RBsig non évaluable (déterminé après la randomisation).				
L'analyse primaire utilisera une régression logistique exacte pour tester l'interaction RBsig-by-treatment et estimer les odds ratios pour le bras B vs le bras A, en fonction du statut RBsig (on estimera également les pourcentages et différences de pourcentage ; tous avec des intervalles de confiance atteignant le seuil de signification).				

Bras A (paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab)

	≤ 4 semaines avant la randomisation	Semaines																≤ 4 semaines avant chirurgie	30 jours après la chirurgie
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Semaine																			
Consentement éclairé	x																		
Antécédents	x																		
Examen physique, ECOG	x	Au J1 de chaque cycle de paclitaxel																x	x
Comorbidités au screening	x																		
Événements indésirables		À la fin de chaque cycle : rapporter tous les événements cibles de l'étude quel que soit leur grade, tous les EI non cibles de l'étude de grade 3/4 ; et tous les événements non cibles de grade 2 qui nécessitent une prise en charge médicale significative.																	EIG uniquement
Évaluation gériatrique	x																		
Traitement néoadjuvant																			
Paclitaxel 80 mg/m ² ¹		x	x	x		x	x	x		x	x	x		x	x	x			
Trastuzumab 600 mg ²		x			x			x			x			x					
Pertuzumab 420 mg ³		x			x			x			x			x					
Tests de laboratoire																			
Hématologie ⁴	x	Avant chaque dose de paclitaxel																x	
Chimie du sang ⁵	x	Avant chaque cycle de paclitaxel																x	
Évaluation tumorale																			
Mesure de la taille de la tumeur (Règle/ Pied à coulisse)	x									x*									x
Mammographie ⁶	x																		x
Echographie du sein ⁶	x																		x
Radiographie thoracique ou CTscan ⁷	√																		
Echographie abdominale ou CTscan ⁸	√																		
Scintigraphie osseuse ⁹	√																		

	≤ 4 semaines avant la randomisation	Semaines																≤ 4 semaines avant chirurgie	30 jours après la chirurgie	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Semaine																				
Autres tests																				
Electrocardiogramme (ECG)	x																		x	
Echocardiographie (de préférence) ou Ventriculographie isotopique (MUGA)	x							x*											x	
Evaluation pathologique (locale)	x																			x
Echantillons tumoraux fixés (FFPE)¹⁰	x																			x

x = obligatoire √ = si médicalement indiqué * = ±1 semaine

Légende du calendrier

Traitement Néoadjuvant: 4 cycles de 28 jours chacun

1. Paclitaxel 80 mg/m² i.v. les jours 1 ; 8 ;15 de chaque cycle, pendant 4 cycles de 28 jours.
2. Trastuzumab 600 mg s.c. toutes les 3 semaines avec un total de 5 doses.
3. Pertuzumab dose d'initiation 840 mg i.v. suivie par 420 mg i.v. toutes les 3 semaines soit 5 doses au total.

Tests de laboratoire

4. L'hématologie (hémoglobine, numération plaquettaire, numération leucocytaire incluant une numération différentielle (dénombrement absolu des neutrophiles) doit être effectuée dans les 14 jours précédents la randomisation, au J1 ou dans les 3 jours précédents chaque dose de paclitaxel, et lors de la visite précédent la chirurgie.
5. La chimie du sang (créatinine, phosphatase alcaline, ASAT ou ALAT, bilirubine totale) doit être effectuée dans les 14 jours précédents la randomisation, au J1 ou dans les 3 jours précédents chaque cycle de paclitaxel, et lors de la visite précédent la chirurgie.

Evaluation tumorale

6. La mammographie bilatérale, et les évaluations tumorales par une palpation des seins et des aisselles et par échographie (pied à coulisse) doivent être réalisés avant la randomisation et avant la chirurgie. Une évaluation tumorale (palpation des seins et des aisselles et mesure au pied à coulisse) doit être effectuée après 2 cycles de paclitaxel.
7. Radiographie du thorax ou tomодensitométrie (CT scan), si médicalement indiqué. Examen non requis si un TEP scan a été réalisé.
8. Echographie abdominale ou tomодensitométrie (CT scan), si médicalement indiqué. Examen non requis si un TEP scan a été réalisé.

9. Scintigraphie osseuse si médicalement indiqué. Examen indiqué en cas de douleurs osseuses inexplicées. Non requis si un TEP scan a été réalisé.

Echantillons biologiques

10. Un bloc de la tumeur primitive fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) de la biopsie au moment du diagnostic et de la chirurgie (si pas de réponse complète pathologique pCR) sera envoyé en laboratoire centralisé pour la relecture pathologique, la détermination du statut RBSig par mesure d'expression de gènes et pour des projets de recherche translationnelle ultérieurs.

Bras B (palbociclib, letrozole, trastuzumab, pertuzumab)

Consentement éclairé	x																				
Antécédents	x																				
Examens physiques, ECOG	x	Au J1 de chaque cycle de palbociclib																x	x		
Comorbidités au screening	x																				
Événements indésirables		À la fin de chaque cycle : rapporter tous les événements indésirables cibles de l'étude quel que soit leur grade ; tous les EI non cibles de grade 3/4 ; ainsi que les événements non cibles de grade 2 qui nécessitent une prise en charge médicale significative.																	EIG uniquement		
Evaluation gériatrique	x																				
Traitement néoadjuvant																					
Palbociclib 125 mg/jour ¹		par jour [#]				par jour [#]				par jour [#]				par jour [#]							
Letrozole 2.5 mg/jour ²		par jour																			
Trastuzumab 600 mg ³		x		x		x		x		x		x		x		x		x			
Pertuzumab 420 mg ⁴		x		x		x		x		x		x		x		x		x			
Tests de laboratoire																					
Hématologie ⁵	x	Les J1 et J14 des deux premiers cycles de palbociclib, puis le J1 des cycles 3 et 4																x			
Chimie du sang ⁶	x	Avant chaque cycle de palbociclib																x			
Evaluation tumorale																					
Mesure de la taille de la tumeur (Règle/ Pied à coulisse)	x								x*										x		
Mammographie ⁷	x																		x		
Echographie du sein ⁷	x																		x		
Radiographie thoracique ou CTscan ⁸	√																				
Echographie abdominale ou CTscan ⁹	√																				
	4 semaines avant la randomisation	semaines																≤ 4 semaines avant chirurgie	30 jours après la chirurgie		
Semaine		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16				

Scintigraphie osseuse ¹⁰	√																	
Autres tests																		
Electrocardiogramme (ECG)	x																	x
Echocardiographie (de préférence) ou Ventriculographie isotopique (MUGA)	x							x*										x
Evaluation pathologique (locale)	x																	x
Echantillons tumoraux fixés (FFPE)¹¹	x																	x

x = obligatoire √ = si médicalement indiqué * = ±1 semaine # = vérifier le carnet patient ; donner un nouveau carnet au patient pour les prochains cycles

Légende du planning de l'étude

Traitement Néoadjuvant: 4 cycles de 28 jours chacun

1. Palbociclib 125 mg/jour par voie orale pendant 21 jours suivi par 7 jours de repos (=1cycle). 4 cycles au total.
2. Letrozole 2.5 mg/jour par voie orale, pendant 16 semaines sans interruption.
3. Trastuzumab 600 mg s.c. toutes les 3 semaines avec un total de 5 doses.
4. Pertuzumab dose d'initiation 840 mg i.v. suivie par 420 mg i.v. toutes les 3 semaines soit 5 doses au total.

Tests de laboratoire

5. L'hématologie (hémoglobine, numération plaquettaire, numération leucocytaire incluant une numération différentielle (dénombrement absolu des neutrophiles) doit être effectuée dans les 14 jours précédents la randomisation, le J1 (ou dans les 3 jours précédents le J1) et le J14 des deux premiers cycles de de palbociclib, puis le J1 (ou dans les 3 jours précédents le J1) des cycles 3 et 4, et lors de la visite précédant la chirurgie.
6. La chimie du sang (créatinine, phosphatase alcaline, ASAT ou ALAT, bilirubine totale) doit être effectuée dans les 14 jours précédents la randomisation, avant chaque cycle de palbociclib, et lors de la visite précédant la chirurgie.

Evaluation tumorale

7. La mammographie bilatérale, et les évaluations tumorales par une palpation des seins et des aisselles et par échographie (pied à coulisse) doivent être réalisés avant la randomisation et avant la chirurgie. Une évaluation tumorale (palpation des seins et des aisselles et mesure au pied à coulisse) doit être effectuée après 2 cycles de palbociclib.
8. Radiographie du thorax ou tomodensitométrie (CT scan), si médicalement indiqué. Examen non requis si un TEP scan a été réalisé.
9. Echographie abdominale ou tomodensitométrie (CT scan), si médicalement indiqué. Examen non requis pour les patientes a été réalisé.
10. Scintigraphie osseuse si médicalement indiqué. Examen indiqué en cas de douleurs osseuses inexplicables. Non requis si un TEP scan a été réalisé.

Echantillons biologiques

11. Un bloc de la tumeur primitive fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) de la biopsie au moment du diagnostic et de la chirurgie (si pas de réponse complète pathologique pCR) sera envoyé en laboratoire centralisé pour la relecture pathologique, la détermination du statut RBSig par mesure d'expression de gènes et pour des projets de recherche translationnelle ultérieurs.