

SYNOPSIS IMMUNE CAPTURE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

VERSION & DATE : VERSION 1.1 DU 09/06/2020

TITRE DE L'ESSAI :

Français : **Immunomonitoring des patientes recevant un traitement systémique pour un cancer du sein**

Anglais : Immunomonitoring of breast cancer patients during systemic treatment

TITRE ABRÉGÉ : IMMUNE CAPTURE

COORDONNATEUR : Pr Sylvain LADOIRE

Centre Georges François Leclerc
1 rue du Pr. Marion
21000 DIJON

Tél. : 03 80 73 75 00
Fax : 03 80 73 77 53
Courriel : sladoire@cgfl.fr

METHODOLOGISTE : Dr Aurélie BERTAUT

Centre Georges François Leclerc
1 rue du Pr. Marion
21000 DIJON

Tél. : 03 80 73 77 84
Fax : 03 80 73 77 53
Courriel : abertaut@cgfl.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 2	NOMBRE DE PATIENTS :	
	COHORTE	RECRUTEMENT ATTENDU
	PACLITAXEL	30
	EPIRUBICINE – CYCLOPHOSPHAMIDE (EC)	30
	ERIBULINE	30
	PALBOCICLIB OU ABEMACICLIB OU RIBOCICLIB	60 (20 PAR MOLECULE)

NOM DU CENTRE	INVESTIGATEUR PRINCIPAL	VILLE
CENTRE GEORGES-FRANÇOIS LECLERC	PR SYLVAIN LADOIRE	DIJON
CHRU JEAN MINJOZ	DR LAURA MANSI	BESANÇON

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME : Centre de Lutte contre le Cancer Georges François Leclerc.
1 rue du Pr Marion. BP 77980 21079 Dijon Cedex. France.

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION:	Toutes les patientes recevant un traitement systémique (chimiothérapie ou hormonothérapie et thérapie ciblée) pour un cancer du sein métastatique triple négatif ou RH+/HER2 -.
METHODOLOGIE :	RIPH2 = recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales tels que mentionnés au 2 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique. Etude prospective multicentrique, non randomisée, ouverte, non interventionnelle menée dans différentes cohortes de patientes (en fonction du type de traitement systémique reçu).

<p>RATIONNEL :</p>	<p>Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec près de 55 000 nouveaux cas par an en France en 2017 et également le plus meurtrier, avec 12 000 décès par an en France sur la même période. Il existe une grande hétérogénéité de la maladie, en fonction notamment de l'expression d'Her2 ou des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone), permettant de proposer en plus de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie, des thérapeutiques ciblées.</p> <p>Les immunothérapies de nouvelle génération (ciblant l'axe PD-1/PD-L1) connaissent un développement laborieux dans le cancer du sein, avec des taux de réponses demeurant faibles en monothérapie, y compris dans des populations enrichies en facteurs prédictifs de réponse (expression tumorale de PD-L1, forte infiltration tumorale lymphocytaire). Ceci rend nécessaire le développement d'associations thérapeutiques synergiques avec l'immunothérapie. A cet égard, il existe un important faisceau de preuves précliniques, mais également cliniques, que bon nombre de traitements usuellement utilisés dans le cancer du sein puissent moduler favorablement la réponse immunitaire anti-tumorale, que ce soit des molécules de chimiothérapie (anthracyclines, sels de platine, gemcitabine, 5-FU, cyclophosphamide, taxanes), mais aussi des anticorps monoclonaux (anti-HER2 par exemple), ou des inhibiteurs du cycle cellulaire comme les inhibiteurs de CDK4/6. Dans ce cadre, et à dessein d'élaborer des stratégies de combinaisons rationnelles d'association avec l'immunothérapie, il est crucial de comprendre comment les traitements systémiques usuellement administrés à l'encontre des cancers du sein modulent la réponse immunitaire des patientes traitées, et comment des facteurs environnementaux (microbiote, traitements médicamenteux autres) sont susceptibles d'interagir avec ces réponses immunitaires.</p> <p>Il est admis que la réponse immunitaire des patients atteints de cancer contribue à contrôler la croissance tumorale.</p> <p>Dans les cancers du sein, une forte infiltration lymphocytaire T-CD8+ au sein de la tumeur est associée à un bon pronostic alors qu'une infiltration en cellules immunosuppressives de type myéloïde (Macrophages, gMDSC, mMDSC) ou T-régulatrice, Th17 est associée à un pronostic plus sombre. Le profil de réponse immunitaire constaté dans le tissu tumoral semble donc constituer un facteur pronostique important dans les cancers du sein, au stade localisé mais aussi au stade métastatique. La connaissance de ce paramètre exige par contre d'avoir accès au tissu tumoral et donc à la réalisation de biopsies chez les patientes. Par ailleurs, le profil de réponse immunitaire constaté au niveau d'un site métastatique ou de la tumeur primitive à un instant T, ne reflète probablement pas la réponse immunitaire globale active, et ne permet pas de suivre l'évolution, notamment sur le court terme, de la réponse immunitaire, en particulier l'influence sur cette dernière des traitements anti tumoraux administrés à la patiente.</p> <p>Le monitoring de la réponse immunitaire au niveau sanguin (évaluable par analyse quantitative et qualitative des cellules immunitaires circulantes dans le sang du patient) et son évolution en cours de traitement pourrait permettre à l'aide d'un prélèvement de sang de faible volume, d'avoir accès de façon répétée, et moins invasive que des biopsies tissulaires, à la qualité de la réponse immunitaire anti-tumorale du patient. Notre équipe s'intéresse depuis de nombreuses années à la façon de monitorer au mieux la réponse immunitaire des patients traités pour un cancer et a développé des techniques de cytométrie et de quantification des réponses lymphocytaires T spécifiques à partir de prélèvements sanguins de faible volume.</p> <p>Nous nous proposons donc de constituer une collection biologique la plus complète possible pour les patientes traitées pour un cancer du sein localisé ou métastatique (au sein de différentes cohortes en fonction du type de traitement systémique reçu), afin de tenter de mieux décrire la réponse immunitaire basale des patientes traitées pour un cancer du sein en fonction du stade de la maladie, mais surtout de voir comment les différents traitements systémiques utilisés dans la prise en charge des cancers du sein modulent cette réponse immunitaire.</p>
<p>OBJECTIFS :</p>	<p>OBJECTIF PRINCIPAL :</p> <p>L'objectif principal de cette étude est de décrire, en fonction du type de traitement systémique reçu, la réponse immunitaire sanguine avant traitement et son évolution sous traitement.</p> <p>OBJECTIFS SECONDAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire la réponse immunitaire périphérique et son évolution sous traitement. • Comparer le profil de réponse immunitaire au niveau du sang circulant et au niveau du tissu tumoral déjà disponible pour chaque patiente. • Etudier l'impact du type de traitement reçu sur les paramètres de la réponse immunitaire et leur évolution (des sous cohortes prospectives de patientes en fonction du type de traitement systémique reçu sont prévus). • Constituer de façon prospective une cohorte avec une collection biologique d'échantillons de sang et de tumeur (tumeur, sang,) chez des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique, et recevant un traitement systémique (thérapie ciblée ou chimiothérapie)

CRITERES D'INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femme âgée entre 18 et 85 ans. 2. Patiente présentant un cancer du sein infiltrant histologiquement prouvé. 3. Cancer du sein triple négatif ou RH+/HER2- (RO et RP <10% et HER2 négatif (0 ou 1+ en IHC ou 2+ en IHC et FISH négative) 4. Patiente ayant une prise en charge correspondant à l'une de ces cohortes : <ul style="list-style-type: none"> - En situation métastatique avec mise en place d'un traitement par Paclitaxel quelle que soit la ligne de traitement - En situation métastatique avec mise en place d'un traitement par Epirubicine – cyclophosphamide (EC) quelle que soit la ligne de traitement - En situation métastatique avec mise en place d'un traitement par Eribuline quelle que soit la ligne de traitement - En situation métastatique 1^{ère} ligne avec mise en place d'un traitement par Palbociclib ou Abemaciclib, ou Ribociclib en association avec une hormonothérapie (inhibiteur aromatasé) 5. Patiente ayant signé le consentement éclairé de l'étude. 6. Patiente apte et capable de respecter le protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris les visites, les prélèvements prévus et le suivi. 7. Patiente affiliée au régime de la sécurité sociale.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patiente dans l'incapacité de comprendre, de lire et/ou de signer un consentement éclairé. 2. Présence de métastase cérébrale ou méningée 3. Utilisation en cours ou antérieure d'un médicament immunosuppresseur dans les 14 jours précédant l'inclusion (sauf corticoïdes par voie intranasale, corticoïdes systémiques à doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg par jour de prednisone ou son équivalent, corticoïdes à visée antiémétique, corticoïdes utilisés comme prémédication pour les réactions d'hypersensibilité (scanner injecté, taxanes etc...) 4. Patiente participante à une autre recherche pouvant modifier le traitement systémique administré dans le cadre de la cohorte où elle sera incluse. 5. Femme enceinte ou allaitante. 6. Sérologie VIH et/ou VHB et/ou VHC positive. 7. Espérance de vie estimée à moins de 3 mois. 8. Refus de la patiente. 9. Personne bénéficiant d'un système de protection des majeurs (incluant la tutelle et la curatelle). 10. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
CRITERES D'EVALUATION	<p>CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL:</p> <p>La réponse immunitaire sanguine sera évaluée en analysant les paramètres de la réponse immunitaire en réalisant une plasmathèque, un immunophenotypage ainsi qu'une banque de PBMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmathèque : Les facteurs solubles de la réponse immunitaire présents dans le plasma seront étudiés par la technique bioplex. • Immunophenotypage : Le phénotype et la fonction des sous-populations leucocytaires périphériques seront étudiées par cytométrie en flux • Isolation et conservation des cellules souches mononuclées (PBMC) : <ul style="list-style-type: none"> - Etude de la réponse immunitaire spécifique des antigènes tumoraux par ELISPOT. - Etude phénotypique précise d'une ou de plusieurs sous-populations leucocytaires par cytométrie en flux. - Etude du profil transcriptomique des leucocytes - Etude de la clonalité des TCR. <p>Les traitements définissant les sous-cohortes seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel - Epirubicine – cyclophosphamide (EC) - Eribuline - Palbociclib ou Abemaciclib ou Ribociclib en première ligne métastatique <p>Pour chaque temps de prélèvement, les données biologiques quantitatives seront présentées sous formes de pourcentages ou de moyennes avec leur intervalle de confiance respectifs.</p> <p>Les prélèvements sanguins auront lieu à : C1J1, C1J8 ou C1J15 suivant la cohorte, C1J21, C3J8 ou C3J15 suivant la cohorte, lors du changement de traitement.</p>

CRITERES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES :

L'évolution des paramètres immunitaires étudiés dans le cadre de l'objectif principal seront associés à la réponse au traitement.

Les patientes seront divisées en progressives et non progressives :

- Seront considérées comme progressives, les patientes pour lesquelles le médecin investigateur décidera d'un changement de traitement suite à la constatation d'une progression clinique, radiologique et/ou biologique.
- Seront considérées comme non progressives, les patientes pour lesquelles un changement de traitement sera nécessaire pour toute autre raison qu'une progression clinique, radiologique et/ou biologique.

Les analyses sur le matériel tumoral seront réalisées sur du matériel existant (pièce opératoire ou biopsie antérieures à la participation à l'étude).

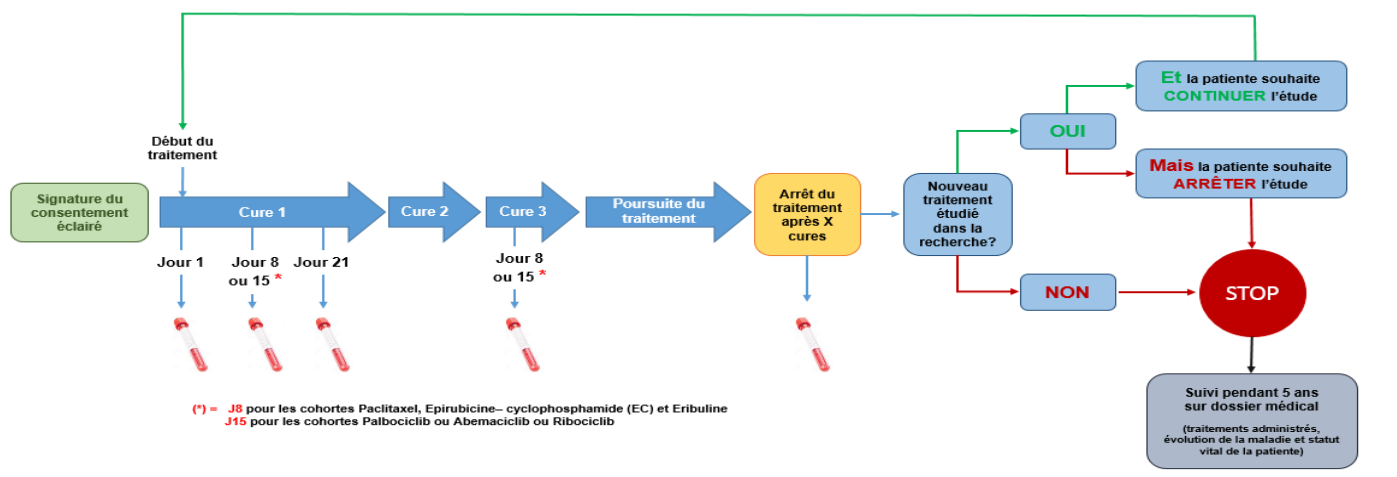
D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS NON EXPERIMENTAUX & SCHEMA THERAPEUTIQUE

Dans le cadre de cette étude aucun traitement ne sera fourni par le promoteur. La nature et les modalités de prescription (dose, adaptation...) des traitements seront laissées à la discrétion de l'investigateur.

Les traitements suivants, seront étudiés dans le cadre d'une prescription en situation métastatique:

- Le Paclitaxel,
- L'association Epirubicine – cyclophosphamide (EC),
- L'Eribuline,
- Le Palbociclib,
- L'Abemaciclib,
- Le Ribociclib.

SCHEMA THERAPEUTIQUE :



E) ANALYSE STATISTIQUE

Dans chaque cohorte de patients, les variables quantitatives seront décrites à chaque temps de mesure par leur moyenne avec écart type et leur médiane avec étendue. Elles pourront être dichotomisées à la médiane ou selon un seuil cliniquement pertinent. Les variables qualitatives seront décrites par des pourcentages. Les comparaisons entre patientes répondeuses et non répondeuses seront effectuées à l'aide de tests non paramétriques de Wilcoxon et de test du CHI2 ou de Fisher en fonction de la nature de la variable.

L'impact de l'évolution des différents paramètres au cours du temps sur la réponse au traitement sera modélisé sur la population par des modèles mixtes non linéaires. Les analyses seront réalisées sous SAS 9.4.

F) NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES

S'agissant d'une étude exploratoire descriptive, le nombre de sujets inclus se base sur les capacités de recrutement.

Le recrutement prévisible, (fonction du recrutement du centre GF Leclerc et du CHRU Jean Minjoz), a été identifié comme suit:

- Cohorte Paclitaxel : 30 patientes
- Cohorte Epirubicine – cyclophosphamide (EC) : 30 patientes
- Cohorte Eribuline : 30 patientes
- Cohorte Palbociclib ou Abemaciclib ou Ribociclib : 60 patientes (20 par molécule)

G) DUREE DE L'ESSAI

DUREE D'INCLUSION : 24 MOIS

DUREE TOTALE POUR UNE PERSONNE SE PRETANT A LA RECHERCHE : 12 MOIS + 60 MOIS DE SUIVI

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 96 MOIS