

SYNOPSIS NEOVAB

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

VERSION & DATE : VERSION 1.3 DU 25/06/2019

TITRE DE L'ESSAI :

Etude pilote prospective multicentrique évaluant la fiabilité de la macrobiopsie pour le diagnostic de réponse histologique complète chez les patients ayant une réponse clinique et radiologique complète après chimiothérapie néo adjuvante.

TITRE ABREGE : NEOVAB

COORDONNATEUR : Pr Charles COUTANT

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

Tél. : 03 45 34 80 81
Fax : 03 80 73 75 29
Courriel : ccoutant@cgfl.fr

METHODOLOGISTE : Dr Aurélie BERTAUT

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

Tél. : 03 45 34 81 16
Fax : 03 80 73 77 53
Courriel : abertaut@cgfl.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 7

NOMBRE DE PATIENTS : 67

N°	NOM DU CENTRE	INVESTIGATEUR PRINCIPAL	VILLE
01	Centre Georges-François Leclerc	Pr Charles COUTANT	Dijon
02	Centre Antoine Lacassagne	Dr Yann DELPECH	Nice
03	ICO – Site René Gauducheau	Dr Isabelle DOUTRIAUX	Saint-Herblain
04	Hôpital La Pitié Salpêtrière	Pr Catherine UZAN	Paris
05	Institut Curie – Hôpital René Huguenin	Dr Delphine HEQUET	Saint Cloud
06	Centre Jean Perrin	Dr Guillaume LE BOUËDEC	Clermont-Ferrand
07	Centre Oscar Lambret	Dr Marie-Pierre CHAUVET	Lille

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.

PERSONNE A CONTACTER : Emilie REDERSTORFF

Adresse : Centre Georges François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 DIJON

Tél : 03 45 34 81 16 **courriel :** erederstoff@cgfl.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

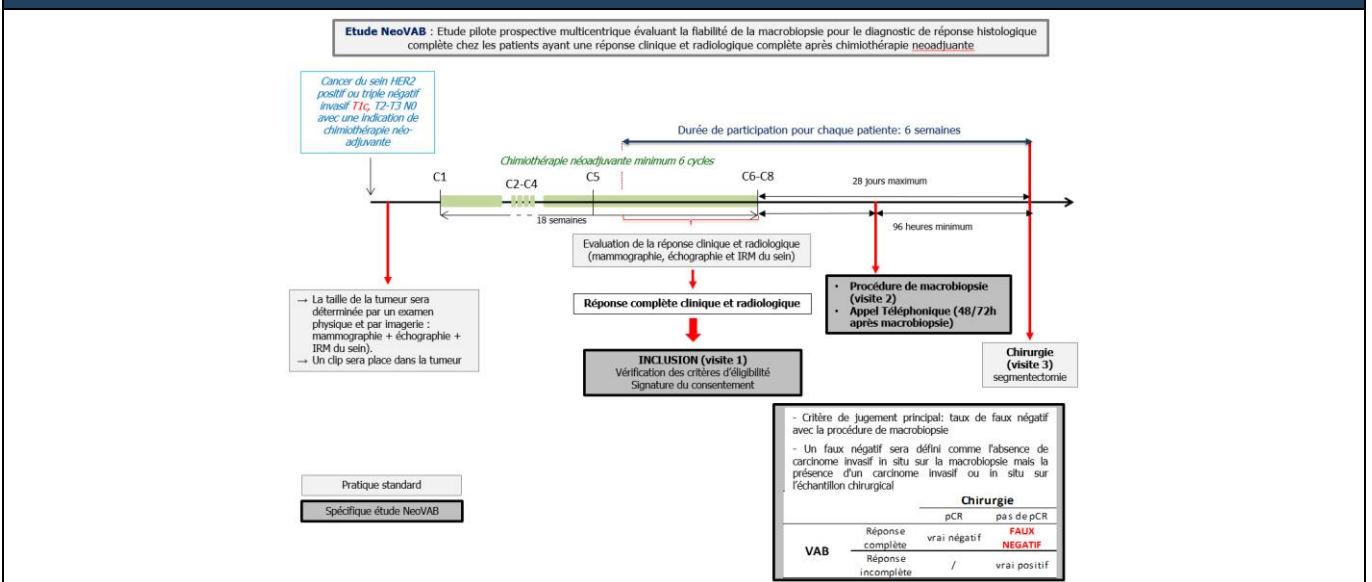
INDICATION:	Patientes avec un cancer du sein HER2-positif ou triple négatif invasif (T1c,T2-T3 N0) initialement traités par chimiothérapie néo adjuvante pour permettre la conservation du sein.
METHODOLOGIE :	Etude pilote, prospective, multicentrique
RATIONNEL :	La chimiothérapie néo adjuvante est de plus en plus utilisée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable afin d'améliorer la probabilité de conservation du sein. La réponse complète pathologique (pCR) indique une sensibilité extrême à la chimiothérapie néo adjuvante. La plupart des essais cliniques examinant la corrélation entre la pCR et la survie sans récurrence à long terme ont révélé une forte association entre ces deux effets, principalement dans les tumeurs HER2-positives et triples négatives. Le taux de pCR est plus élevé pour les tumeurs HER2-positives et triples négatives traitées par une thérapie ciblée sur HER2 avec de meilleurs résultats par rapport aux tumeurs luminal A ou B ou non-HER2.

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI (suite)	
RATIONNEL (SUITE):	<p>Sur la base de la définition ypT0 ypN0, les taux de pCR vont de 6% à 12% pour les tumeurs positives pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) HER2-négatifs, alors que les tumeurs HER2-positives et triples négatives atteignent environ 30-50%. Les taux de pCR chez les patientes présentant des tumeurs HER2-positives et triples négatives continuent d'augmenter avec la nouvelle génération de traitements et les thérapies d'associations.</p> <p>Les taux de pCR sont nettement inférieurs aux taux cliniques et radiologiques. Dans ce contexte, chez les patients à la fois en réponse cliniques et radiologiques (mammographie, échographie mammaire et imagerie par résonance magnétique (IRM)), après chimiothérapie néo adjuvante, soulève la question de la nécessité de maintenir une chirurgie. Eviter la chirurgie (segmentectomie) reste un objectif pour les patientes chez qui l'absence de tumeur résiduelle peut être détectée avec précision.</p> <p>Par conséquent, chez les patientes présentant une réponse clinique et radiologique complète, effectuer une macrobiopsie pour évaluer la pCR après la chimiothérapie néo adjuvante peut être très pertinente et utile.</p> <p>Nous proposons de mener dans cet essai une étude pilote multicentrique prospective pour évaluer la performance (évaluée par le taux de faux négatif) de la macrobiopsie afin d'évaluer la pCR après une chimiothérapie néo adjuvante. L'objectif principal est de déterminer le taux de faux négatifs de la macrobiopsie lorsqu'elle est utilisée pour évaluer la pCR. Toutes les patientes auront une macrobiopsie suivie d'une chirurgie mammaire.</p>
ORIGINALITE & ASPECT INNOVANT	<p>L'originalité de cette étude est qu'il n'a encore jamais été évalué prospectivement la performance de la macrobiopsie pour identifier les patientes en réponse complète après une chimiothérapie néo adjuvante. Si cette étude révèle la bonne performance de la macrobiopsie, cela pourrait entraîner des changements importants dans la pratique en limitant le recours à la chirurgie. Si cette étude atteint sa cible, nous visons également à proposer une étude de phase 3 randomisée afin de comparer la chirurgie (bras standard) à la macrobiopsie (bras expérimental) pour évaluer la pCR après une chimiothérapie néo adjuvante chez des patientes présentant une réponse clinique et radiologique complète. Pour les patients sans cancer invasif résiduel lors de la macrobiopsie, une radiothérapie seule sans chirurgie sera réalisée. Le critère d'évaluation principal de cette étude de phase III sera la survie sans maladie.</p>
OBJECTIFS:	<p>OBJECTIF PRINCIPAL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le taux de faux négatif en utilisant la macrobiopsie pour évaluer la pCR après la chimiothérapie néo adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein HER2-positifs ou triples négatifs. Ces sous-types moléculaires ont été choisis car une réponse pathologique complète est très commune avec la thérapie systémique. Toutes les patientes auront une macrobiopsie suivie d'une chirurgie mammaire. <p>OBJECTIFS SECONDAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La faisabilité de la technique de macrobiopsie. • Les complications techniques de la macrobiopsie. • La sécurité de la procédure de macrobiopsie.
CRITERES D'EVALUATION	<p>CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le critère d'évaluation principal est le taux de faux négatif à la macrobiopsie. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ La pCR sera définie comme l'absence de carcinome invasif et in situ dans le sein (c'est-à-dire ypT0) sur la pièce opératoire. La chirurgie sera considérée comme <i>la procédure de référence</i>. ⇒ Un faux négatif sera défini comme l'absence de carcinome invasif et in situ à la macrobiopsie (c'est-à-dire la réponse au traitement issue du VAB) mais la présence d'un carcinome invasif ou in situ sur l'analyse des tissus de la chirurgie. <p>Tous les échantillons tumoraux (issus du VAB et/ou de la chirurgie) seront évalués, en aveugle des résultats d'analyses du site investigateur, de manière centralisée par des anatomopathologistes du laboratoire de pathologie du Centre Georges-François Leclerc. Chaque anatomopathologiste n'évaluera qu'un échantillon tumoral par patiente (VAB ou chirurgie) et n'aura pas connaissance des résultats de l'évaluation centralisée de l'autre échantillon tumoral de la patiente.</p> <p>CRITERES D'EVALUATIONS SECONDAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faisabilité: évalué par le nombre de cas dans lesquels la procédure de macrobiopsie doit être interrompue, quelle qu'en soit la cause. (La macrobiopsie sera guidée en utilisant le clip placé dans la tumeur comme repère avant l'initiation de la chimiothérapie néo adjuvante. En effet, en cas de réponse radiologique complète, seul le clip pourra servir de cible.) • Complications techniques: évalué par le nombre de cas dans lesquels les sondes et les aiguilles sont endommagées. (Les pinces et les aiguilles peuvent être endommagées par le clip pendant la procédure. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter la procédure) • Sécurité: les complications de la macrobiopsie peuvent inclure des saignements ou des douleurs, un malaise vasovagale au cours de l'intervention, ainsi que des hématomes, des douleurs, une infection de la plaie et des ecchymoses sous-cutanées (effets secondaires) post-procédure qui seront évalués par un appel téléphonique effectués par une infirmière ou un médecin 48 à 72h après la procédure.

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI (suite)

POPULATION ELIGIBLE	Les patientes éligibles seront celles qui ont un cancer du sein HER2-positif ou triple négatif avec une réponse clinique et radiologique complète après la chimiothérapie néo adjuvante.
CRITERES D'INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patiente atteinte d'un cancer du sein invasif T1c, T2-T3 N0 initialement traitée par chimiothérapie néo adjuvante pour permettre la conservation du sein, et qui a reçu au moins 6 cycles de chimiothérapie +/- anti-HER2. 2. Patiente éligible à une conservation du sein après chimiothérapie néo adjuvante. 3. Tumeur du sein : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Triple négatives ou ⇒ HER2-positives et Récepteurs hormonaux négatifs ou ⇒ HER2-positives et Récepteurs hormonaux positifs. 4. Réponse clinique complète après chimiothérapie néo adjuvante. 5. Réponse radiologique complète (mammographie, échographie et IRM du sein) après chimiothérapie néo adjuvante. 6. Patiente avec une absence prévisible d'envahissement ganglionnaire à l'initiation du traitement et lors de l'évaluation pré-chirurgicale. 7. Patiente âgée de plus de 18 ans. 8. Consentement éclairé signé.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patiente de moins de 18 ans. 2. Femme enceinte ou allaitante. 3. Métastase ganglionnaire axillaire ou mammaire interne prouvée histologiquement ou cytologiquement avant la mise en place de la chimiothérapie. 4. Cancer du sein bilatéral. 5. Contre-indication à l'IRM. 6. Contre-indication à une chirurgie conservatrice du sein. 7. Patiente présentant une mutation BRCA ou une autre prédisposition génétique autosomique dominante à haute pénétrance au cancer du sein connue au moment de l'inclusion. 8. Patiente privée de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle). 9. Incapacité à participer à l'essai pour des raisons psychologiques ou psychiques. 10. Hypersensibilité à une anesthésie locale. 11. Imagerie initiale montrant des microcalcifications ACR6 et / ou un rehaussement non masse ACR6 associé à la lésion indexe. 12. Contre-indication à la procédure de macro-biopsie : Prise de médicaments anticoagulants (Marcoumar®, Sintrom®, Xarelto, Pradaxa, Eliquis, Coumadine etc.), ou prise de médicaments antiagrégants (Aspirine®, Plavix®, etc.) ne pouvant être arrêtés une semaine avant l'intervention (avec l'accord du médecin traitant et/ou du cardiologue). Allergie connue à une anesthésie locale.

D) SCHEMA DE L'ETUDE



E) DEROULEMENT DE L'ETUDE

La chimiothérapie néo adjuvante sera réalisée pour permettre la conservation du sein. Seules les patientes présentant un cancer du sein triple négatif ou HER2-positif seront incluses dans cette étude. Toutes les patientes auront une macrobiopsie suivie d'une chirurgie mammaire.

Pratique standard:

- 1) Au diagnostic, avant l'initiation de la chimiothérapie néo adjuvante

Au diagnostic, la taille de la tumeur sera déterminée par un examen physique et une imagerie (mammographie et IRM). La confirmation histologique de la tumeur invasive sera réalisée par biopsie à l'aiguille. L'examen anatomopathologique et l'immunohistochimie seront effectués dans le cadre de la pratique clinique de routine conformément aux directives nationales. Avant d'initier la chimiothérapie néo adjuvante, un clip sera placé dans la tumeur conformément à la pratique habituelle. Le protocole de chimiothérapie sera déterminé par l'oncologue médical conformément aux directives nationales et aux pratiques locales de chaque équipe (schéma thérapeutique à base d'anthracycline et de taxane pour le cancer du sein triple négatif et traitement à base d'anthracycline et / ou de taxane plus trastuzumab pour HER2). cancers du sein positifs

- 2) Evaluation de la réponse clinique et radiologique après l'avant dernière cure de chimiothérapie

Une évaluation de la réponse clinique et radiologique sera effectuée après l'avant-dernier cycle ou après le dernier cycle de chimiothérapie néo adjuvante.

La réponse clinique sera évaluée par le chirurgien et/ou l'oncologue médical

La réponse radiologique sera basée sur l'échographie, l'IRM et la mammographie. La définition de la réponse radiologique complète est basée sur les définitions EORTC / RECIST (Eisenhauer et al, 2009). Une réponse radiologique complète sera déterminée en analysant les images d'échographie, IRM et une mammographie et ne devront détecter aucun signe de maladie résiduelle.

Spécifique à l'étude NeoVAB

- 3) Inclusion (visite 1)

L'essai pourra être proposé aux patientes présentant une réponse clinique et radiologique complète et respectant l'ensemble des critères d'inclusion et non inclusion.

- 4) La macrobiopsie sera réalisée après la dernière cure de chimiothérapie (visite 2) et au moins 96 heures avant la chirurgie.

La macrobiopsie sera guidée en utilisant le clip comme repère. En effet, seul le clip peut servir de cible en cas de réponse radiologique complète. Un autre clip sera mis en place pendant la procédure de macrobiopsie pour servir de cible lors de la chirurgie.

Les échantillons de tissus de la macrobiopsie seront analysés localement par le même pathologiste qui analysera les tissus de la chirurgie. Les tissus anonymisés seront envoyés à la fin de l'étude au laboratoire d'anatomopathologie du centre Georges-François Leclerc pour une relecture centralisée.

48 / 72h après la biopsie percutanée la patiente sera contactée par téléphone par le médecin investigateur, une infirmière ou toute personne placée sous sa responsabilité et formée au protocole afin d'évaluer et reporter l'apparition d'effets secondaires (douleur, hématome, fièvre, ecchymose, consommation d'analgésique)

Pratique standard :

- 5) La chirurgie (Segmentectomie) sera organisée 28 jours maximum après la dernière cure de chimiothérapie (visite 3).

La chirurgie sera guidée en utilisant le clip comme repère.

La classification axillaire sera effectuée selon la pratique de chaque équipe participante (c'est-à-dire procédure ganglionnaire sentinelle ou dissection des ganglions lymphatiques axillaires).

Pratique standard et spécifique étude:

- 6) Évaluation histopathologique et évaluation de la réponse tumorale pathologique du tissu de macrobiopsie et du tissu chirurgical

Les tissus issues de la macrobiopsie et de la chirurgie seront examinés par le même pathologiste local (relecture en non aveugle) et signalés comme contenant des cellules tumorales invasives et / ou non invasives.

Tous les tissus chirurgicaux, y compris les tissus de la macrobiopsie, seront évalués de manière centralisée et en aveugle des résultats d'analyse du centre investigateur, par le laboratoire d'anatomopathologie du Centre de cancérologie Georges-François Leclerc par des observateurs en aveugle des résultats de la macrobiopsie.

F) ANALYSE STATISTIQUE

Le taux de faux négatif de la macrobiopsie et son indice de confiance à 95 % seront déterminés. Si la valeur de "5%" est en dehors de l'intervalle, la macrobiopsie sera considérée comme sans intérêt.

G) NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES

L'étude est conçue pour évaluer le taux de faux négatif en réponse complète avec un intervalle de confiance unilatéral (one sided) de 95% et une largeur de cet intervalle de 5% (score de Wilson). Avec un taux de faux négatif anticipé de 5% et un taux de pertues de vue prévu de 5%, 54 patientes en réponse complète sont nécessaires.

En supposant que parmi les patientes ayant une réponse clinique et radiologique complète (échographie mammaire et IRM mammaire et mammographie), 80% présenteraient une réponse pathologique complète, 67 patients seront inclus dans l'étude.

H) DUREE DE L'ESSAI

DUREE D'INCLUSION : 24 Mois

DUREE DE PARTICIPATION POUR CHAQUE PATIENTE : 6 SEMAINES

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 30 MOIS