

<p><b>Titre/Acronyme*</b> (sera rendu public)</p>	<p>Acronyme : ADC-low</p> <p>Titre complet : Efficacité du Sacituzumab Govitecan (SG) après Trastuzumab-Deruxtecan (T-Dxd) ou vice versa chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2-low : étude multicentrique et rétrospective.</p>
<p><b>Présentation de l'équipe projet*</b></p>	<p>Porteur de l'étude (Nom, Prénom, Service) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pr Dalenc Florence, Oncologie médicale, OCR – Toulouse.</li> </ul> <p>Autres membres de l'équipe (Nom, Prénom, Service, Centre) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poumeaud François (interne en DES d'oncologie médicale), Oncologie médicale, OCR – Toulouse.</li> <li>• Mathilde Morisseau, Biostatistics &amp; Health Data Science, OCR – Toulouse.</li> </ul>
<p><b>OBJECTIFS ET FINALITÉS</b></p>	
<p><b>Contexte de l'étude et objectifs*</b></p>	<p><u>Contexte:</u> L'arrivée des anticorps drogues conjugués (ADCs) dans les cancers mammaires métastatiques tel que le Sacituzumab-Govitecan pour les cancers du sein RH- suite aux résultats de l'essai d'enregistrement ACENT (<i>Bardia et al. 2021; Rugo et al. 2020</i>) mais aussi RH+ suite aux résultats de l'étude TROPICS-02 (<i>Rugo, ASCO 2023</i>) ainsi que le Trastuzumab-Deruxtecan pour les cancers nouvellement définis comme «HER2-low» suite aux résultats de l'étude DESTINY-BREAST 04 (<i>Modi et al. 2022</i>) a récemment profondément modifié les séquences thérapeutiques proposées aux patientes. Les nouveaux algorithmes européens (ESMO 2023) recommandent l'utilisation des ADCs de manière séquentielle, en alternative à un cytotoxique, pour la population de patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2-low RH+ ou RH-. Toutefois, il existe très peu de données concernant l'efficacité d'un ADC après un autre. A notre connaissance, seule une étude monocentrique de petite taille (n=35) a fait l'objet d'un poster-discussion lors de l'ASCO 2023 rapportant une médiane de SSP avec le 2<sup>e</sup> ADC très courte de 2.53 mois (IC95% : 1.38-4.14) alors qu'elle était de 7.55 mois avec 1<sup>er</sup> ADC (IC95% : 3.22-10.25).</p> <p>Le SG et le T-Dxd contiennent tous les deux un cytotoxique (payload) de la famille des inhibiteurs de la topoisomérase I. L'antigène cible diffère puisqu'il s'agit respectivement de TROP-2 et de HER2. Les mécanismes de résistance aux ADCs dans leur ensemble et à chacun d'entre eux plus spécifiquement, sont à ce jour inconnus même si des hypothèses émergent. Ils sont multiples, responsables d'une résistance primaire ou secondaire et il est fort probable qu'il existe des mécanismes communs de résistance (<i>Chen et al. 2023</i>).</p> <p>Dans ce contexte, nous proposons de conduire une étude multicentrique, française et rétrospective avec pour :</p> <p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'évaluer la survie sans progression avec le second ADC (SSP2).</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'évaluer la SSP2 selon le statut RH (négatif / positif).</li> <li>• D'évaluer la SSP avec le premier ADC (SSP1) dans l'ensemble de la population et selon le statut RH (négatif / positif).</li> <li>• D'évaluer la survie globale (SG) pour l'ensemble de la population et selon le statut RH (négatif / positif).</li> </ul>

	<p><u>Objectifs exploratoires</u> : Évaluer la SSP1, SSP2 et la SG selon le sous-type histologique (NST / lobulaire) et la présence ou pas d'une mutation germinale BRCA1, BRCA2 ou PALB2.</p>
<p>Respect de l'Éthique*</p>	<p>Seules les informations strictement nécessaires à l'étude sont collectées dans le cadre de cette recherche.</p> <p>Les patients sont informés de façon individuelle selon la méthode suivante :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Notice d'information patient envoyée par courrier</p> <p><input type="checkbox"/> Notice d'information remise en main propre</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Pour les nouveaux patients depuis 2019 (uniquement) : note d'information Livret d'accueil &amp; site Mesdonnées.unicancer.fr</p> <p>Chaque patient se verra attribuer un numéro de pseudonymisation qui sera ajouté sur la base de données. Un tableau de correspondance des numéros de pseudonymisation/de dossiers patients sera réalisé en parallèle. Les deux fichiers seront conservés sur deux serveurs sécurisés distincts.</p>
<p>Justification de l'Intérêt public*</p>	<p><u>Atouts de l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Première étude rétrospective et multicentrique évaluant l'efficacité d'un ADC après un autre chez des femmes ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2-low.</li> <li>• Évaluation en « vie réelle » c'est à dire dans une population non sélectionnée, des SSP de chacun des ADC et de la SG de cette population de patientes.</li> </ul> <p><u>Impacts et retombées attendues</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'est pas certain que des études cliniques prospectives évaluant l'efficacité d'un ADC après un autre se construisent.</li> <li>• Les résultats obtenus pourront guider la construction d'une étude clinique prospective, multicentrique, académique de stratégie.</li> </ul>
<p>Publication des résultats et valorisation*</p>	<p><u>Date prévisionnelle de publication des résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soumission d'une publication dans le courant du 1<sup>er</sup> trimestre 2024</li> </ul> <p><u>Valorisation envisagée (thèse, publication poster, congrès ...)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rédaction d'un abstract pour SABCS 2023 (deadline abstract le 10/07/23).</li> <li>• Poster ou poster discussion (si accepté) au SABCS 2023</li> </ul>
<p><b>MÉTHODOLOGIE</b></p>	
<p>Données requises*</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux      <input type="checkbox"/> PMSI seul</p> <p><input type="checkbox"/> Extraction SNDS      <input type="checkbox"/> Registre</p> <p><input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte   <input type="checkbox"/> Autre(s) :</p>
<p>Description de la cohorte étudiée*</p>	<p>Type de tumeur : Tumeur du sein</p> <p><u>Période recueil données</u> : Avril 2021 (première publication d'ASCENT validant l'usage d'un ADC en cancer mammaire métastatique) à juin 2023.</p> <p>Estimation du nombre de patients concernés : 100.</p> <p>Si étude multicentrique, <u>liste des centres partenaires</u> fournisseurs de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Institut régional du Cancer de Montpellier.</li> <li>- Centre de cancérologie du grand Montpellier.</li> <li>- Hôpital Tenon, Paris</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris</li> <li>- Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris</li> <li>- Centre Léon Bérard, Lyon.</li> <li>- Institut Paoli Calmettes, Marseille.</li> <li>- Centre François Baclesse, Caen.</li> <li>- Centre Eugène Marquis, Rennes.</li> <li>- Institut Curie, Paris.</li> <li>- Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges.</li> <li>- Centre Hospitalier de la côte Basque, Bayonne.</li> <li>- Institut Bergonié, Bordeaux.</li> <li>- Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.</li> <li>- Centre Hospitalier Universitaire de Lyon.</li> <li>- Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes.</li> <li>- Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes.</li> <li>- Centre Henri Becquerel, Rouen.</li> <li>- Centre Georges-François Leclerc, Dijon.</li> <li>- Centre Antoine Lacassagne, Nice.</li> <li>- Centre Paul Strauss, Strasbourg.</li> <li>- Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand.</li> <li>- Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers.</li> </ul> <p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient &gt; 18 ans de sexe féminin ou masculin,</li> <li>• Ayant un cancer mammaire localement avancé ou métastatique. HER2 faible (score HER2 1+ ou 2+ sans amplification en ISH), documenté par biopsie de la tumeur primitive et/ou d'une métastase,</li> <li>• Ayant reçu (ou est en cours de traitement) par du SG immédiatement ou pas après du T-Dxd ou inversement</li> <li>• Non opposition de la participation à l'étude.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opposition de la participation à l'étude.</li> <li>• Patient n'ayant reçu qu'un seul ADC (SG ou T-Dxd).</li> </ul>
<p>Méthodes, traitements et analyses des données*</p>	<p><u>Méthodologie de recueil et de traitement des données :</u> Après identification des cas dans chaque centre, les données des patients concernés seront recueillies à partir des dossiers médicaux. Les données recueillies sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initiales, mois et année de naissance, sexe.</li> <li>- Date du diagnostic de la maladie métastatique ou localement avancée et délai / au primo diagnostic (synchrone, métachrone).</li> <li>- Type histologique : NST/lobulaire ou autre</li> <li>- Statut HER2 faible (+ ou ++) et statut RH sur tumeur primitive et/ou métastase</li> <li>- Statut mutationnel germlinal (BRCA1, BRCA2, PALB2 et autres sur panel HBOC) si disponible.</li> <li>- Pour les maladies RH+ : nombre de lignes d'hormonothérapie au stade métastatique, prescription antérieure ou pas d'inhibiteurs des CDK4/6.</li> <li>- Pour chaque ADC (SG et T-Dxd) : numéro de ligne de traitement à la phase métastatique, OMS à l'initiation, localisations métastatiques à l'initiation, date de début et de fin, nombre de cycles reçus, dose à l'initiation, concession posologique (oui/non), motif de l'arrêt, localisation de progression et meilleure réponse.</li> <li>- Date des dernières nouvelles et/ou décès, statut aux dernières nouvelles, statut de la maladie aux dernières nouvelles.</li> </ul>

	<p>Les données ainsi collectées seront intégrées dans un fichier Access sécurisé par un mot de passe. Un numéro de pseudonymisation sera attribué à chaque patient. Une table de correspondance entre le numéro de pseudonymisation et le numéro de dossier patient sera réalisée dans un autre fichier sécurisé séparé de la base de données (dossier et serveur séparés).</p> <p>Les bases de données et le tableau de correspondance contenant les numéros de dossiers seront conservés de façon sécurisée sur le système d'information jusqu'à 2 ans après la publication des premiers résultats puis archivées de façon intermédiaire pendant 5 ans avant d'être totalement anonymisées ou détruites</p> <p><u>Partie biostatistique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Critère principal :</b> évaluer la survie sans progression du 2<sup>ème</sup> ADC dans la population globale</li> <li>▪ <b>Critère de jugement :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La Survie Globale est caractérisée par le délai entre la date de début du traitement et celle du décès (toutes causes confondues). Les patients vivants seront censurés à la date des dernières nouvelles.</li> <li>○ La Survie sans Progression se caractérise par le délai entre la date de début du traitement et la date de progression ou de décès (toutes causes confondues). Les patients vivants et sans progression seront censurés à la date des dernières nouvelles.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Analyse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les caractéristiques de la population d'étude seront décrites en utilisant les statistiques usuelles.</li> <li>○ Les variables quantitatives seront décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes.</li> <li>○ Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité.</li> <li>○ Les comparaisons entre les groupes sont réalisées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives.</li> <li>○ Les taux de survie seront estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées et multivariées seront réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. Les Hazards Ratios (HR) seront estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Circulation des données et appariement*</p>	<p>Méthode de circulation des données entre les services :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les bases de données Access pseudonymisées seront envoyées par les centres partenaires à l'investigateur principal par le biais d'une plateforme HDS sécurisée développée spécifiquement à l'IUCT-Oncopole (ToulOncoBox).</li> <li>• Les centres partenaires conserveront les tables de correspondance.</li> </ul>
<p>Calendrier prévisionnel et faisabilité*</p>	<p>Date de lancement : 12/06/2023  Date de fin prévue : 31/12/2023 1° recueil puis actualisation des données courant septembre pour rédaction d'un poster pour début décembre 2023 (SABCS)  Durée de l'étude : 6 mois.  Date prévisionnelle de publication : 31/12/2023 pour soumission abstract pour SABCS.</p> <p>Financement de l'étude : aucun.</p>
<p>Références bibliographiques</p>	<p>Bardia, Aditya, Sara A. Hurvitz, Sara M. Tolaney, Delphine Loirat, Kevin Punie, Mafalda Oliveira, Adam Brufsky, et al. 2021. "Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer." <i>The New England Journal of Medicine</i> 384 (16): 1529–41. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485">https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485</a>.</p>

	<p>Chen, Yu-Fei, Ying-Ying Xu, Zhi-Ming Shao, and Ke-Da Yu. 2023. "Resistance to Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Mechanisms and Solutions." <i>Cancer Communications (London, England)</i> 43 (3): 297–337. <a href="https://doi.org/10.1002/cac2.12387">https://doi.org/10.1002/cac2.12387</a>.</p> <p>"ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023"</p> <p>Modi, Shanu, William Jacot, Toshinari Yamashita, Joohyuk Sohn, Maria Vidal, Eriko Tokunaga, Junji Tsurutani, et al. 2022. "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer." <i>The New England Journal of Medicine</i> 387 (1): 9–20. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690">https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690</a>.</p> <p>Occhiogrosso R et al. Sequential use of antibody-drug conjugate after antibody-drug conjugate for patients with metastatic breast cancer: ADC after ADC study. ASCO 2023; abstract 1022</p> <p>Rugo, Hope S et al .Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPICS02 study of sacituzumab-govitécan (SG) in patients with hormone-receptor positive/HER2-negative metastatic breast cancer. ASCO 2023, Abstract 1004</p>
--	---

## PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES

<p>Information des patients et protection des droits*</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Information individuelle des patients, des usagers, ...</p> <p><input type="checkbox"/> Information collective</p> <p><input type="checkbox"/> Demande de dérogation à l'information individuelle - à justifier :</p>
---	--

## OBJECTIF(S) DE LA RECHERCHE ET INTERET POUR LA SANTE PUBLIQUE

**La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) (choix multiple)\***

- Diagnostics
- Prévention et traitement
- Prise en charge des patients
- Sécurité des patients
- Organisation des établissements de santé
- Politiques publiques de santé
- Compréhension des maladies
- Autre :

**Domaine médical (choix multiple) \***

- Cancers
- Maladies cardio-vasculaires
- Diabète
- Maladies neurodégénératives
- Santé mentale et Psychiatrie
- Périnatalité et Santé reproductive
- Maladies respiratoires
- Maladies infectieuses
- Enfants et Pédiatrie
- Personnes âgées et Gériatrie

Autre

**Décrivez brièvement la démarche suivie (objet de l'étude) \* :**

Cette étude rétrospective et multicentrique a pour but d'évaluer dans les cancers du sein métastatiques ou localement avancés et HER- 2 faiblement exprimé, l'efficacité d'une séquence thérapeutique associant 2 ADC utilisés de manière séquentielle.

**RESPONSABLE DE TRAITEMENT\***

**Oncopole Claudius Regaud – IUCT-Oncopole**

1 avenue Irène Joliot Curie  
31059 Toulouse Cedex 9  
France

**CATEGORIES DE DONNEES UTILISEES**

**Choisir la ou les catégorie(s) pertinente(s) parmi les suivantes \***

- Informations relatives aux bénéficiaires de soins et de prestations médico-sociales
- Informations relatives à la prise en charge sanitaire, médico-sociale et financière associées à chaque bénéficiaire
- Informations relatives aux pathologies des personnes concernées
- Informations recueillies à l'occasion d'activités de prévention, de diagnostic, de soins ou de suivi social et médico-social
- Informations relatives aux conditions sociales, environnementales, aux habitudes de vie et au contexte socio-économique des personnes concernées
- Informations médico-sociales relatives à la situation des personnes en situation de handicap

**DÉTAIL DES CATEGORIES DE DONNÉES\***

<b>1) Etat civil, Identité, Données d'identification</b>	<input type="checkbox"/> Nom <input type="checkbox"/> Prénom <input type="checkbox"/> Numéro d'ordre <input checked="" type="checkbox"/> Initiales <input type="checkbox"/> Autres (précisez)	<b>8) Infractions, condamnations, mesures de sûreté</b>	<input type="checkbox"/> Infraction <input type="checkbox"/> Condamnation <input type="checkbox"/> Mesure de sûreté
<b>2) Données de santé (habitude de vie, situation familiale, etc ...)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Pathologie, affection <input type="checkbox"/> Antécédents familiaux <input checked="" type="checkbox"/> Données relatives aux soins <input type="checkbox"/> Situation ou comportement à risque <input type="checkbox"/> Autres (précisez)	<b>9) Appréciations sur les difficultés sociales des personnes</b>	Précisez
<b>3) Vie personnelle</b>	<input type="checkbox"/> Habitude de vie <input type="checkbox"/> Situation familiale <input type="checkbox"/> Autres (précisez)	<b>10) Décès des personnes</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Statut réel <input checked="" type="checkbox"/> Cause de décès

<b>4) Vie professionnelle (CV, scolarité, formation professionnelle, distinction, etc)</b>	<input type="checkbox"/> CV <input type="checkbox"/> Situation professionnelle <input type="checkbox"/> Scolarité, formation <input type="checkbox"/> Autres (précisez)	<b>11) Données médico-administratives</b>	<input type="checkbox"/> Données de l'assurance maladie (incluant SNIRAM) <input type="checkbox"/> Données d'activité hospitalière (PMSI) <input type="checkbox"/> Autre, précisez :
<b>5) Prélèvements biologiques identifiants (ex : données génétiques)</b>	Précisez : statut mutationnel BRCA et panel HBOC	<b>12) Identité/données d'identification des investigateurs</b>	<input type="checkbox"/> Nom <input type="checkbox"/> Prénom <input type="checkbox"/> Adresse <input type="checkbox"/> Autres modes d'identification (précisez) :
<b>6) Opinions philosophiques, politiques, religieuses, syndicales, vie sexuelle, origine ethno-raciale</b>	<input type="checkbox"/> Origines raciales ou ethniques <input type="checkbox"/> Opinions politiques <input type="checkbox"/> Opinions philosophiques <input type="checkbox"/> Opinions religieuses <input type="checkbox"/> Appartenance syndicale <input type="checkbox"/> Vie sexuelle	<b>13) Autres données</b>	Précisez :
<b>7) N° de sécurité sociale (NIR)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		

### VARIABLES SENSIBLES UTILISÉES

Utilisez-vous une ou plusieurs des variables sensibles ci-dessous ?\*

- Commune de résidence de la personne étudiée
- Année et mois de naissance
- Date de soins (JJMMAAAA)
- Date de décès (JJMMAAAA)
- Commune de décès
- Aucune

### BASES JURIDIQUES

Base juridique et exception permettant de traiter les données au sens des articles 6 et 9 du RGPD

Article 6 (Licéité du traitement) \*

- consentement spécifique, éclairé et univoque
- exécution d'un contrat auquel la personne concernée est partie
- respect d'une obligation légale
- sauvegarde des intérêts vitaux de la personne concernée ou d'une autre personne
- exécution d'une mission d'intérêt public

intérêts légitimes du responsable de traitement

Article 9 (Exception permettant de traiter des données de santé) \*

- consentement spécifique, éclairé et univoque
- obligations et droits en matière de droit du travail, sécurité sociale et protection sociale
- sauvegarde des intérêts vitaux de la personne concernée ou d'une autre personne
- activités légitimes d'une fondation, association, ou autre organisme non lucratif à une fin politique, philosophique, religieuse ou syndicale, sur ses membres et avec leur consentement
- données manifestement rendues publiques par la personne concernée
- constatation, exercice, ou défense d'un droit en justice
- motif d'intérêt public important, sur la base du droit de l'Union ou du droit d'un Etat membre
- médecine préventive ou médecine du travail
- intérêt public dans le domaine de la santé publique
- archives, recherche scientifique ou historique, ou statistiques

## DROITS DES PERSONNES

L'ensemble de notre démarche est détaillée sur notre site internet, à la page suivante : <https://www.iuct-oncopole.fr/recherches-necessitant-une-reutilisation-de-donnees>

Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données, les patients disposent à tout moment d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition pour motif légitime sur leurs données (cf. cnil.fr pour plus d'informations sur les droits). Ils disposent en outre :

- Du droit de solliciter une limitation du traitement de leurs données,
- D'un droit à l'oubli et à l'effacement numérique,
- D'un droit à la portabilité de leurs données,
- Du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

Pour exercer ces droits, ils peuvent s'adresser, en fournissant une copie d'un justificatif de leur identité, au délégué à la protection aux données de l'Institut pour leurs questions concernant leurs données à caractère personnel, aux coordonnées suivantes :

Mr Guillaume Jauffret - IUCT– Oncopole - 1 avenue Irène Joliot-Curie - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
[DPO-ICR@iuct-oncopole.fr](mailto:DPO-ICR@iuct-oncopole.fr) - Tél : 05 31 15 57 03

## DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES AUX FIN DU PROJET (EN ANNEES)

Les bases de données et les tables de correspondance seront conservées en base active sur des serveurs sécurisés distincts jusqu'à 2 ans après la dernière publication des résultats, puis archivées de façon intermédiaire pendant 5 ans avant d'être totalement anonymisées ou détruites.