




Une étude de phase iii, ouverte, randomisée sur le traitement néoadjuvant de datopotamab deruxtecan (dato-dxd) plus durvalumab suivi d'un traitement adjuvant de durvalumab avec ou sans chimiothérapie versus traitement néoadjuvant de pembrolizumab plus chimiothérapie suivi d'un traitement adjuvant de pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie pour le traitement de patients adultes non traités précédemment atteints de cancer du sein triple-négatif ou à faible récepteur hormonal/her2-négatif

Promoteur(s) : **AstraZeneca**

Recrutement : partiellement ouvert

 Centres participants  8  28

Dernière modification : 2024-08-20

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Résumé de l'étude

Il s'agit d'une étude mondiale multicentrique à double bras, randomisée et ouverte de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du Dato-DXd néoadjuvant plus durvalumab suivi de durvalumab adjuvant avec ou sans chimiothérapie comparé au pembrolizumab néoadjuvant plus chimiothérapie suivi de pembrolizumab adjuvant avec ou sans chimiothérapie chez des participants avec un TNBC ou un cancer du sein à récepteurs hormonaux faibles / HER2-négatif non traité auparavant.

Source : Traduit par une intelligence artificielle
voir le texte original

This is a Phase III, 2-arm, randomised, open-label, multicentre, global study assessing the efficacy and safety of neoadjuvant Dato-DXd plus durvalumab followed by adjuvant durvalumab with or without chemotherapy compared with neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab with or without chemotherapy in participants with previously untreated TNBC or hormone receptor-low/HER2-negative breast cancer.

RECRUTEMENT

Profil des participants

Sexe(s) des participants

Hommes

Femmes

Aptitude des participants

Majeurs aptes

Condition médicale (spécialité visée)

Domaine de recherche

Recherche avec prédominance d'une aire thérapeutique

Cancérologie / Radio-oncologie/ tumeurs solides

Oncologie – Sein

Stades de cancer

Autre :

Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer

Biomarqueur

Her2/neu

Pharmacocinétique et immunogénéicité

TROP2

Génomique et expression divers

Analyse CHIP

ADN recirculant

Critères de sélection

Critères d'inclusion

1- Le participant doit être âgé de ≥ 18 ans, au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé (ICF).

2- Cancer du sein invasif primaire TNBC ou à faible récepteurs hormonaux/HER2-négatif, confirmé histologiquement au stade II ou III, unilatéral ou bilatéral, défini comme suit selon le système de classification des stades primaires de la tumeur (T) et des ganglions lymphatiques régionaux (N) par l'AJCC pour le système de classification des cancers du sein, édition 8 (Hortobagyi et al 2017), tel qu'évalué par l'investigateur sur la base d'une évaluation radiologique et/ou clinique (T1c, N1 à N2 ; T2, N0 à N2 ; T3, N0 à N2 ; T4a-d, N0 à N2).

Note : la présence de tumeurs bilatérales (c.-à-d., cancers synchrones dans les deux seins) et/ou d'une tumeur primaire multifocale est autorisée, ainsi que le cancer du sein inflammatoire, et la tumeur présentant le stade T le plus avancé doit être utilisée pour évaluer l'éligibilité. En cas de maladie multifocale/multicentrique, le TNBC ou le cancer du sein à faible récepteurs hormonaux/HER2-négatif doit être confirmé pour chaque foyer. Un CCIS contralatéral synchrone sera autorisé si le cancer du sein ipsilatéral répond aux critères.

Le TNBC ou le cancer du sein à faible récepteurs hormonaux/HER2-négatif est défini comme :

(a) Négatif pour ER avec $< 1\%$ des cellules tumorales positives pour ER en IHC et négatif pour PR avec $< 1\%$ des cellules tumorales positives pour PR en IHC, ou récepteurs hormonaux faibles (ER 1% à $< 10\%$ et/ou PR 1% à $< 10\%$; aucun récepteur hormonal ne peut être $\geq 10\%$) ;

et

(b) Négatif pour HER2 avec une intensité de 0 ou 1+ en IHC, ou 2+ en IHC sans preuve d'amplification en ISH (Allison et al 2020; Wolff et al 2018; Yoder et al 2022).

3- ECOG PS de 0 ou 1, sans détérioration au cours des 2 semaines précédant la visite de référence au dépistage et avant la randomisation.

4- Fourniture d'un échantillon tumoral acceptable avant la randomisation, tel que défini dans le manuel de laboratoire et résumé dans la Section 8.8.

Note : L'échantillon collecté en Chine sera conforme à l'approbation réglementaire locale.

5- Réserve adéquate de moelle osseuse et fonction organique dans les 7 jours précédant la randomisation, définie comme :

(a) Hémoglobine ≥ 9.0 g/dL (transfusion de cellules rouges/plasma non autorisée dans la semaine précédant l'évaluation de dépistage).

(b) Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (l'administration de facteur stimulant les colonies de granulocytes n'est pas autorisée dans la semaine précédant l'évaluation de dépistage).

(c) Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ (transfusion de plaquettes non autorisée dans la semaine précédant l'évaluation de dépistage).

(d) TBL $\leq 1.5 \times$ ULN ou $\leq 3 \times$ ULN en présence du syndrome de Gilbert documenté (hyperbilirubinémie non conjuguée).

(e) Sauf dans le cas de l'HBV, ALT et AST $\leq 2.5 \times$ ULN. Voir le critère d'exclusion 7 pour les exigences dans le cas de l'HBV.

(f) CICr calculé ≥ 50 mL/min déterminé par Cockcroft Gault (en utilisant le poids corporel réel).

6- Homme et/ou femme

L'utilisation de contraceptifs par les hommes ou les femmes doit être conforme aux réglementations locales concernant les méthodes de contraception pour ceux qui participent à des études cliniques ; voir l'appendice F pour plus de détails.

(a) Participants masculins :

- i) Utilisation d'un préservatif plus une méthode contraceptive supplémentaire, ou éviter les rapports sexuels dès l'inscription et tout au long de l'étude pendant au moins 6 mois après la dernière dose de l'intervention de l'étude, ou selon ce que dicte le PI local pour SoC si plus long, en plus de l'utilisation par la partenaire féminine d'une méthode contraceptive hautement efficace.
- ii) À partir du moment du dépistage, les participants masculins ne doivent pas congeler ou donner leur sperme à aucun moment pendant cette étude et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de l'intervention de l'étude, ou selon ce que dicte le PI local pour SoC si plus long. La conservation du sperme doit être envisagée avant la randomisation dans cette étude.

(b) Participants féminins :

- i) Femmes non en âge de procréer, voir l'appendice F pour la définition.
- ii) Les femmes recevant un THS et dont le statut ménopausal est incertain devront utiliser l'une des méthodes de contraception décrites pour les FOCBP si elles souhaitent continuer à utiliser un THS pendant l'étude. Sinon, le THS doit être interrompu pour permettre la confirmation du statut post-ménopausal avant la randomisation ; voir l'appendice F pour plus de détails.
- iii) Les participantes en âge de procréer doivent utiliser une forme de contraception hautement efficace ou éviter les rapports sexuels dès l'inscription tout au long de l'étude et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de l'intervention de l'étude, ou selon ce que dicte le PI local pour SoC si plus long ; voir l'appendice F pour plus de détails. Toutes les FOCBP doivent avoir un test de grossesse sérique négatif documenté lors du dépistage.
- iv) À partir du moment du dépistage, les participantes ne doivent pas donner, ni récupérer pour leur propre usage, des ovules à aucun moment pendant cette étude et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de l'intervention de l'étude, ou selon ce que dicte le PI local pour SoC si plus long. La conservation des ovules doit être envisagée avant la randomisation dans cette étude.

7- Capable de donner un consentement éclairé signé comme décrit dans l'appendice A qui comprend le respect des exigences et des restrictions énumérées dans l'ICF et dans ce CSP.

8- Fourniture d'un consentement éclairé écrit signé et daté pour les informations de recherche génétique facultatives avant la collecte d'échantillons pour la recherche génétique facultative qui soutient l'Initiative Génomique (voir l'appendice D).

9- Toutes les races, les genres et les groupes ethniques sont éligibles pour cette étude.

Source : Traduit par une intelligence artificielle

voir le texte original

1- Participant must be ≥ 18 years, at the time of signing the ICF.

2- Histologically confirmed Stage II or III unilateral or bilateral primary invasive TNBC or hormone receptor-low/HER2-negative breast cancer defined as the following combined primary tumour (T) and regional lymph node (N) staging per AJCC for breast cancer staging system edition 8 (Hortobagyi et al 2017) as assessed by the investigator based on radiological and/or clinical assessment (T1c, N1 to N2; T2, N0 to N2; T3, N0 to N2; T4a-d, N0 to N2). Note: bilateral tumour (ie, synchronous cancers in both breasts) and/or multifocal primary tumour is allowed, as well as inflammatory breast cancer, and the tumour with the most advanced T stage should be used to assess the eligibility. If multifocal/multicentric disease, TNBC or hormone receptor-low/HER2-negative breast cancer needs to be confirmed for each focus. Synchronous contralateral DCIS will be allowed if ipsilateral breast cancer meets the criteria.

TNBC or hormone receptor-low/HER2-negative breast cancer is defined as:

(a) Negative for ER with $< 1\%$ of tumour cells positive for ER on IHC and negative for PR with $< 1\%$ of tumour cells positive for PR on IHC, or hormone receptor-low (ER 1% to $< 10\%$ and/or PR 1% to $< 10\%$; neither hormone receptor may be $\geq 10\%$);

and

(b) Negative for HER2 with 0 or 1+ intensity on IHC, or 2+ intensity on IHC and no evidence of amplification on ISH (Allison et al 2020; Wolff et al 2018; Yoder et al 2022).

3- ECOG PS of 0 or 1, with no deterioration over the previous 2 weeks prior to baseline at screening and prior to randomisation.

4- Provision of acceptable tumour sample prior to randomisation as defined in the Laboratory Manual and summarised in Section 8.8. Note: Sample collected in China will comply with local regulatory approval.

5- Adequate bone marrow reserve and organ function within 7 days before randomisation, defined as:

(a) Haemoglobin ≥ 9.0 g/dL (red blood cell/plasma transfusion is not allowed within 1 week prior to screening assessment).

(b) Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (granulocyte colony stimulating factor administration is not allowed within 1 week prior to screening assessment).

(c) Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (platelet transfusion is not allowed within 1 week prior to screening assessment).

(d) TBL $\leq 1.5 \times$ ULN or $\leq 3 \times$ ULN in the presence of documented Gilbert's syndrome (unconjugated hyperbilirubinaemia).

(e) Except in the setting of HBV, ALT and AST $\leq 2.5 \times$ ULN. See Exclusion Criterion 7 for requirements in the setting of HBV.

(f) Calculated CrCL ≥ 50 mL/min as determined by Cockcroft Gault (using actual body weight).

6- Male and/or female

Contraceptive use by males or females should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies; see Appendix F for further details.

(a) Male participants:

- i) Use of a condom plus an additional contraceptive method, or avoid intercourse from enrolment and throughout study for at least 6 months after the last dose of study intervention, or as dictated by local PI for SoC if longer, in addition to the female partner using a highly effective contraceptive method.

ii) Starting at the time of screening, male participants must not freeze or donate sperm at any time during this study and for at least 6 months after the last dose of study intervention, or as dictated by local PI for SoC if longer. Preservation of sperm should be considered prior to randomisation in this study.

(b) Female participants:

i) Females not of child-bearing potential, see Appendix F for definition.

ii) Females receiving HRT and whose menopausal status is in doubt will be required to use one of the contraception methods outlined for FOCBP if they wish to continue using HRT during the study. Otherwise, HRT must be discontinued to allow confirmation of post-menopausal status prior to randomisation; see Appendix F for further details.

iii) Female participants of child-bearing potential must use one highly effective form of contraception or avoid intercourse from enrolment throughout study and for at least 7 months after the last dose of study intervention, or as dictated by local PI for SoC if longer; see Appendix F for further details. All FOCBP must have a negative serum pregnancy test documented during screening.

iv) Starting at the time of screening, female participants must not donate, or retrieve for their own use, ova at any time during this study and for at least 7 months after the last dose of study intervention, or as dictated by local PI for SoC if longer. Preservation of ova should be considered prior to randomisation in this study.

7- Capable of giving signed informed consent as described in Appendix A which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the ICF and in this CSP.

8- Provision of signed and dated written optional genetic research information informed consent prior to collection of samples for optional genetic research that supports the Genomic Initiative (see Appendix D).

9- All races, gender and ethnic groups are eligible for this study.

Critères d'exclusion

1- Selon le jugement de l'investigateur, toute preuve de maladies telles que des maladies systémiques sévères ou non contrôlées, y compris une infection active, des conditions gastro-intestinales chroniques graves associées à la diarrhée, des maladies hémorragiques actives et des maladies cardiaques ou psychologiques importantes/situations sociales, une diverticulite chronique ou une diverticulite compliquée antérieure, des antécédents de transplantation d'organe allogénique et/ou d'abus de substances, qui, selon l'opinion de l'investigateur, rendent indésirable la participation du participant à l'étude ou qui compromettraient le respect du protocole.

2- Nausées et vomissements réfractaires, incapacité à avaler un produit formulé, ou résection intestinale significative antérieure, qui empêcherait une absorption, distribution, métabolisme ou excrétion adéquats du capécitabine ou de l'olaparib.

3- Antécédents d'une autre malignité primaire sauf pour une malignité traitée avec intention curative sans maladie active connue dans les 3 années avant la randomisation et à faible risque potentiel de récurrence. Les exceptions comprennent le cancer de la peau non mélanome adéquatement réséqué (carcinome basocellulaire de la peau ou carcinome épidermoïde de la peau) et la maladie in situ traitée de manière curative. Note : pour les tumeurs synchrones avec un CCIS contralatéral, une chirurgie curative pour le CCIS peut être réalisée dans le cadre de la chirurgie après la phase néoadjuvante.

4- Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou documentés antérieurement (y compris la maladie inflammatoire de l'intestin [par exemple, colite ou maladie de Crohn], lupus érythémateux systémique, sarcoidose, granulomatose avec polyangiite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.), pneumonite auto-immune et myocardite auto-immune. Les exceptions à ce critère sont :

(a) Participants avec vitiligo ou alopecia.

(b) Participants avec hypothyroïdie (par ex., suite au syndrome de Hashimoto) stable sous traitement hormonal substitutif.

(c) Toute condition cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique.

(d) Participants sans maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus mais uniquement après consultation avec le responsable clinique de l'étude.

(e) Participants avec la maladie cœliaque contrôlée uniquement par le régime alimentaire.

5 Présence de maladie à distance. Note : Les participants doivent avoir une preuve de maladie M0 basée sur les évaluations de leur diagnostic initial.

En cas de suspicion de métastases régionales ou à distance pendant le dépistage, les participants doivent être évalués de manière approfondie comme cliniquement indiqué, et ceux avec une maladie métastatique doivent être exclus.

6- Maladie cornéenne cliniquement significative.

7- Présence d'une infection active ou non contrôlée par le virus de l'hépatite B ou C. Les participants sont éligibles s'ils :

(a) Ont été traités de manière curative pour une infection par le VHC comme démontré cliniquement et par des sérologies virales.

(b) Ont reçu une vaccination contre le VHB avec seulement une positivité anti-HBs et aucun signe clinique d'hépatite.

(c) Sont négatifs pour l'AgHBs et positifs pour l'anti-HBc (c'est-à-dire, ceux qui ont éliminé le VHB après infection) et répondent aux critères i à iii ci-dessous :

(i) Charge virale de l'ADN du VHB < 2000 UI/mL.

(ii) Ont des valeurs normales de transaminases, ou, si des métastases hépatiques sont présentes, des transaminases anormales, avec un résultat de AST/ALT < 3 × LSN, qui ne sont pas attribuables à l'infection par le VHB.

(iii) Commencer ou maintenir un traitement antiviral si cliniquement indiqué selon l'investigateur.

(d) Sont positifs pour l'AgHBs avec une infection chronique par le VHB (durant 6 mois ou plus) et répondent aux critères i-iii ci-dessous :

i) Charge virale de l'ADN du VHB < 2000 UI/mL.

ii) Ont des valeurs normales de transaminases, ou, si des métastases hépatiques sont présentes, des transaminases anormales, avec un résultat de AST/ALT < 3 × LSN, qui ne sont pas attribuables à l'infection par le VHB.

iii) Commencer ou maintenir un traitement antiviral si cliniquement indiqué selon l'investigateur.

8- Infection par le VIH connue qui n'est pas bien contrôlée. Tous les critères suivants sont nécessaires pour définir une infection par le VIH bien contrôlée :

(a) ARN viral indétectable.

(b) Nombre de CD4+ \geq 350

(c) Aucun antécédent d'infection opportuniste définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au cours des 12 derniers mois, et stable pendant au moins 4 semaines sous les mêmes médicaments anti-VIH (ce qui signifie qu'aucun changement supplémentaire n'est prévu pendant ce temps en ce qui concerne le nombre ou le type de médicaments antirétroviraux dans le régime). Si une infection par le VIH répond aux critères ci-dessus, il est recommandé de surveiller la charge virale de l'ARN et le nombre de CD4+. Les participants doivent être testés pour le VIH pendant la période de dépistage si cela est acceptable selon les réglementations locales ou un IRB/CE.

9- Infection non contrôlée nécessitant des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques i.v.; infections suspectées (par exemple, symptômes prodromiques); ou incapacité à exclure les infections (les participants avec des infections fongiques localisées de la peau ou des ongles sont éligibles).

10- Infection active connue par la tuberculose (évaluation clinique qui peut inclure l'histoire clinique, l'examen physique et les résultats radiographiques, ou les tests de tuberculose conformément à la pratique locale).

11- ECG au repos avec des résultats anormaux cliniquement significatifs.

12- Maladie cardiaque incontrôlée ou significative comprenant :

(a) Infarctus du myocarde ou angine instable/non contrôlée dans les 6 mois avant la randomisation.

(b) Insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la New York Heart Association).

(c) Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique au repos $>$ 180 mmHg ou pression artérielle diastolique $>$ 110 mmHg).

(d) Arythmie cardiaque (contractions ventriculaires prématurées multifocales, bigéminie, trigéminie, tachycardie ventriculaire), qui est symptomatique ou nécessite un traitement (CTCAE Grade 3), fibrillation atriale symptomatique ou non contrôlée malgré un traitement, ou tachycardie ventriculaire soutenue asymptomatique. Les participants avec une fibrillation atriale contrôlée par médicament ou des arythmies contrôlées par des stimulateurs cardiaques peuvent être autorisés sur la base du jugement de l'investigateur avec consultation recommandée d'un cardiologue.

13- Antécédents de pneumopathie interstitielle/pneumonite non infectieuse incluant une pneumonite radique qui a nécessité des stéroïdes, présence actuelle de pneumopathie interstitielle/pneumonite, ou pneumopathie interstitielle/pneumonite suspectée qui ne peut être exclue par imagerie lors du dépistage.

14- Compromission sévère de la fonction pulmonaire.

15- Tout médicament concomitant connu pour être associé aux torsades de pointes.

16- Toute chirurgie antérieure ou concomitante, radiothérapie ou thérapie anticancéreuse systémique pour un cancer du sein TNBC ou à faible récepteur hormonal/HER2-négatif (y compris chimiothérapie, radiothérapie, thérapie endocrinienne, thérapie médicamenteuse immunitaire [thérapie non basée sur des anticorps ou thérapie basée sur des anticorps incluant mais non limitée à d'autres anticorps anti-protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques, anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-PD-L2, à l'exclusion des vaccins anticancéreux thérapeutiques], thérapie par rétinoïdes, ou thérapie ciblée).

17- Exposition antérieure à la chloroquine/hydroxychloroquine sans une période de sevrage adéquate de traitement $>$ 14 jours avant la randomisation (voir Annexe H 2).

18- Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours avant la première dose de l'intervention étudiée. Les exceptions à ce critère sont :

- Stéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire)

- Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent

- Stéroïdes comme prémédication pour des réactions d'hypersensibilité ou comme antiémétique (par exemple, prémédication pour un scanner)

19- Réception d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose de l'intervention étudiée.

20- Participation à une autre étude clinique avec une intervention d'étude ou un dispositif médical expérimental administré au cours des 4 dernières semaines avant la randomisation, randomisation dans une étude antérieure de Dato-DXd, T-DXd, ou durvalumab quel que soit l'assignement de traitement, ou inscription simultanée dans une autre étude clinique (à moins que l'étude ne soit observationnelle [non interventionnelle], ou que le participant soit dans la période de suivi d'une étude interventionnelle).

21- Participants ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères à l'un des médicaments de l'étude ou à l'un des excipients (y compris mais sans s'y limiter au polysorbate 80 pour Dato-DXd).

22- Participants ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères à d'autres mAbs.

23- Implication dans la planification et/ou la conduite de l'étude (s'applique à la fois au personnel d'AstraZeneca et/ou au personnel du site d'étude).

24- Jugement de l'investigateur que le participant ne devrait pas participer à l'étude si le participant est peu susceptible de respecter les procédures, restrictions et exigences de l'étude.

25- Inscription ou randomisation antérieure dans l'étude présente.

26- Pour les femmes uniquement : est enceinte (confirmée par un test de grossesse sérique positif) ou allaite, ou prévoit de devenir enceinte.

27- Les participantes doivent s'abstenir d'allaiter depuis l'inscription tout au long de l'étude et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de l'intervention étudiée, ou selon les directives du PI local pour SoC si plus long.

Source : Traduit par une intelligence artificielle

voir le texte original

1- As judged by the investigator, any evidence of diseases such as severe or uncontrolled systemic diseases, including active infection, serious chronic gastrointestinal conditions associated with diarrhoea, active bleeding diseases and significant cardiac or psychological illness/social situations, chronic diverticulitis or previous complicated diverticulitis, history of allogenic organ transplant, and/or substance abuse which, in the investigator's opinion, makes it undesirable for the participant to participate in the study or that would jeopardise compliance with the protocol.

- 2- Refractory nausea and vomiting, inability to swallow a formulated product, or previous significant bowel resection, that would preclude adequate absorption, distribution, metabolism, or excretion of capecitabine or olaparib.
- 3- History of another primary malignancy except for malignancy treated with curative intent with no known active disease within 3 years before randomisation and of low potential risk for recurrence. Exceptions include adequately resected non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma of the skin or squamous cell carcinoma of the skin) and curatively treated in situ disease. Note: for synchronous tumours with contralateral DCIS, curative surgery for DCIS may be performed as part of the surgery after the neoadjuvant phase.
- 4- Active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders (including inflammatory bowel disease [eg, colitis or Crohn's disease], systemic lupus erythematosus, sarcoidosis, granulomatosis with polyangiitis, Graves' disease, rheumatoid arthritis, hypophysitis, uveitis, etc), autoimmune pneumonitis, and autoimmune myocarditis. The following are exceptions to this criterion:
- (a) Participants with vitiligo or alopecia.
 - (b) Participants with hypothyroidism (eg, following Hashimoto syndrome) stable on hormone replacement.
 - (c) Any chronic skin condition that does not require systemic therapy.
 - (d) Participants without active disease in the last 5 years may be included but only after consultation with the study clinical lead.
 - (e) Participants with coeliac disease controlled by diet alone.
- 5 Evidence of distant disease. Note: Participants must have evidence of M0 disease based on the assessments from their initial diagnosis. In the event of suspected regional or distant metastases during screening, participants should be thoroughly evaluated as clinically indicated, and those with metastatic disease should be excluded.
- 6- Clinically significant corneal disease.
- 7- Has active or uncontrolled hepatitis B or C virus infection. Participants are eligible if they:
- (a) Have been curatively treated for HCV infection as demonstrated clinically and by viral serologies.
 - (b) Have received HBV vaccination with only anti-HBs positivity and no clinical signs of hepatitis.
 - (c) Are HBsAg-negative and anti-HBc-positive (ie, those who have cleared HBV after infection) and meet criteria i to iii below:
 - (i) HBV DNA viral load < 2000 IU/mL.
 - (ii) Have normal transaminase values, or, if liver metastases are present, abnormal transaminases, with a result of AST/ALT < 3 × ULN, which are not attributable to HBV infection.
 - (iii) Start or maintain antiviral treatment if clinically indicated as per the investigator.
 - (d) Are HBsAg-positive with chronic HBV infection (lasting 6 months or longer) and meet criteria i-iii below:
 - i) HBV DNA viral load < 2000 IU/mL.
 - ii) Have normal transaminase values, or, if liver metastases are present, abnormal transaminases, with a result of AST/ALT < 3 × ULN, which are not attributable to HBV infection.
 - iii) Start or maintain antiviral treatment if clinically indicated as per the investigator.
- 8- Known HIV infection that is not well controlled. All of the following criteria are required to define an HIV infection that is well controlled:
- (a) Undetectable viral RNA.
 - (b) CD4+ count ≥ 350
 - (c) No history of acute immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining opportunistic infection within the past 12 months, and stable for at least 4 weeks on the same anti-HIV medications (meaning there are no expected further changes in that time to the number or type of antiretroviral drugs in the regimen). If an HIV infection meets the above criteria, monitoring of viral RNA load and CD4+ count is recommended. Participants must be tested for HIV during the screening period if acceptable by local regulations or an IRB/EC.
- 9- Uncontrolled infection requiring i.v. antibiotics, antivirals or antifungals; suspected infections (eg, prodromal symptoms); or inability to rule out infections (participants with localised fungal infections of skin or nails are eligible).
- 10- Known to have active tuberculosis infection (clinical evaluation that may include clinical history, physical examination and radiographic findings, or tuberculosis testing in line with local practice).
- 11- Resting ECG with clinically significant abnormal findings.
- 12- Uncontrolled or significant cardiac disease including:
- (a) Myocardial infarction or uncontrolled/unstable angina within 6 months before randomisation.
 - (b) Congestive heart failure (New York Heart Association Class II to IV).
 - (c) Uncontrolled hypertension (resting systolic blood pressure > 180 mmHg or diastolic blood pressure > 110 mmHg).
 - (d) Cardiac arrhythmia (multifocal premature ventricular contractions, bigeminy trigeminy, ventricular tachycardia), which is symptomatic or requires treatment (CTCAE Grade 3), symptomatic or uncontrolled atrial fibrillation despite treatment, or asymptomatic sustained ventricular tachycardia. Participants with atrial fibrillation controlled by medication or arrhythmias controlled by pacemakers may be permitted based on the investigator judgement with cardiologist consultation recommended.
- 13- History of non-infectious ILD/pneumonitis including radiation pneumonitis that required steroids, has current ILD/pneumonitis, or has suspected ILD/pneumonitis that cannot be ruled out by imaging at screening.
- 14- Has severe pulmonary function compromise.
- 15- Any concomitant medication known to be associated with torsades de pointes.
- 16- Any prior or concurrent surgery, radiotherapy or systemic anticancer therapy for TNBC or hormone receptor-low/HER2-negative breast cancer (including chemotherapy, radiation therapy, endocrine therapy, immune-mediated therapy [non-antibody-based therapy or antibody-based therapy including but not limited to other anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-PD-L2 antibodies, excluding therapeutic anticancer vaccines], retinoid therapy, or targeted therapy).
- 17- Prior exposure to chloroquine/hydroxychloroquine without an adequate treatment washout period of > 14 days before randomisation (see Appendix H 2).

18- Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of study intervention. The following are exceptions to this criterion:

- Intranasal, inhaled, topical steroids or local steroid injections (eg, intra-articular injection)
- Systemic corticosteroids at physiological doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or its equivalent
- Steroids as premedication for hypersensitivity reactions or as an antiemetic (eg, CT scan premedication)

19- Receipt of live, attenuated vaccine within 30 days prior to the first dose of study intervention.

20- Participation in another clinical study with a study intervention or investigational medicinal device administered in the last 4 weeks prior to randomisation, randomisation into a prior Dato-DXd, T-DXd, or durvalumab study regardless of treatment assignment, or concurrent enrolment in another clinical study (unless the study is observational [non-interventional], or the participant is in the follow-up period of an interventional study).

21- Participants with a known history of severe hypersensitivity reactions to any of the study drugs or any excipients (including but not limited to polysorbate 80 for Dato-DXd).

22- Participants with a known history of severe hypersensitivity reactions to other mAbs.

23- Involvement in the planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca staff and/or staff at the study site).

24- Judgement by the investigator that the participant should not participate in the study if the participant is unlikely to comply with study procedures, restrictions, and requirements.

25- Previous enrolment or randomisation in the present study.

26- For females only: is pregnant (confirmed with positive serum pregnancy test) or breastfeeding, or planning to become pregnant.

27- Female participants should refrain from breastfeeding from enrolment throughout the study and for at least 7 months after last dose of study intervention, or as dictated by local PI for SoC if longer.

Intervention

Pembrolizumab

Durvalumab

Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd)

Cohortes

Centre universitaire de santé McGill

Donnée non disponible

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Donnée non disponible

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Donnée non disponible

Centre intégré de santé et de services sociaux des Laurentides

Donnée non disponible

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Donnée non disponible

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Donnée non disponible

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Donnée non disponible

Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches

Donnée non disponible

autres centres

Nom

Condition médicale

Traitement

État du
recrutement

Nom	Condition médicale	Traitement	État du recrutement
Dato-DXd plus durvalumab	<p>Les participants reçoivent du durvalumab toutes les 3 semaines (Q3W) + Dato-DXd Q3W en tant que thérapie néoadjuvante avant la chirurgie; suivi de 9 cycles de durvalumab Q3W en tant que thérapie adjuvante après la chirurgie. La chimiothérapie adjuvante peut être administrée en combinaison avec le durvalumab uniquement si les participants ont une maladie résiduelle. L'olaparib peut être administré pour les participants avec des tumeurs gBRCA-positives et une maladie résiduelle. La chimiothérapie adjuvante peut être l'une des suivantes: 1. Doxorubicine (Q3W) ou épirubicine (Q3W) + cyclophosphamide (Q3W) pendant 4 cycles (12 semaines) suivi de paclitaxel (hebdomadaire) et carboplatine (hebdomadaire ou Q3W) pendant 4 cycles (12 semaines); 2. Doxorubicine (Q3W) ou épirubicine (Q3W) + cyclophosphamide (Q3W) pendant 4 cycles (12 semaines) suivi de paclitaxel (hebdomadaire) pendant 4 cycles (12 semaines); 3. Carboplatine (hebdomadaire ou Q3W) + paclitaxel (hebdomadaire) pendant 4 cycles (12 semaines); 4. Capecitabine (Q3W) pendant 8 cycles.</p>	Donnée non disponible	• Inconnu
Pembrolizumab plus chimiothérapie	<p>Les participants reçoivent du pembrolizumab toutes les 3 semaines (Q3W) + paclitaxel hebdomadaire + carboplatine (hebdomadaire ou Q3W) x 4 cycles, suivi de pembrolizumab Q3W + (doxorubicine OU épirubicine) + cyclophosphamide Q3W x 4 cycles en tant que thérapie néoadjuvante avant la chirurgie; suivi de 9 cycles de pembrolizumab Q3W en tant que thérapie adjuvante après la chirurgie. La capecitabine adjuvante (Q3W) pour 8 cycles peut être administrée en combinaison avec pembrolizumab uniquement si les participants ont une maladie résiduelle. L'olaparib peut être administré pour les participants avec des tumeurs gBRCA-positives et une maladie résiduelle.</p>	Donnée non disponible	• Inconnu

LOCALISATION ET CONTACTS

Centre principal

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

📍 MONTRÉAL, QUÉBEC

Recrutement local: OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

Donnée non disponible

Chercheurs

J. Asselah ✉ jamil.asselah@muhc.mcgill.ca

Co-chercheurs

S. Soldera ✉ sara.soldera@mcgill.ca N. Bouganim ✉ nathaniel.bouganim@muhc.mcgill.ca

Centres au Québec

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

📍 MONTRÉAL, QUÉBEC

Recrutement local: POSSIBLEMENT OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

Donnée non disponible

Chercheurs

R. Younan ✉ rami.younan.med@ssss.gouv.qc.ca

Co-chercheurs

J. Ayoub ✉ jean-pierre.ayoub.med@ssss.gouv.qc.ca S. Hassan ✉ saima.hassan.med@ssss.gouv.qc.ca E. Patocskai ✉ erica.patocskai.med@ssss.gouv.qc.ca D. Charpentier ✉ danielle.charpentier.med@ssss.gouv.qc.ca K. Boulva

CENTRE INTÉGRÉ DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE CHAUDIÈRE-APPALACHES

📍 LÉVIS, QUÉBEC

Recrutement local: POSSIBLEMENT OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

Donnée non disponible

Chercheurs

V. Barrette ✉️ vincent.barrette.med@ssss.gouv.qc.ca

Co-chercheurs

J. Fournier ✉️ jessica.fournier.med@ssss.gouv.qc.ca J. Roy ✉️ jocelyn.roy.2@ulaval.ca M. Bélanger ✉️

mario.belanger.med@ssss.gouv.qc.ca A. Filion ✉️ alfilion1@videotron.ca F. Larose ✉️

frederic.larose.med@ssss.gouv.qc.ca

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE

📍 SHERBROOKE, QUÉBEC

Recrutement local: À VENIR

CENTRE INTÉGRÉ UNIVERSITAIRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DU CENTRE-OUEST-DE-L'ÎLE-DE-MONTRÉAL

📍 MONTRÉAL, QUÉBEC

Recrutement local: OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

✉️ gelhelou@jgh.mcgill.ca 514-3408222 ext#26581

Chercheurs

F. Patenaude ✉️ NO EMAIL

Co-chercheurs

J. Boileau ✉️ boileaujf@gmail.com

CENTRE INTÉGRÉ DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DES LAURENTIDES

📍 SAINT-JÉRÔME, QUÉBEC

☎ (450) 431-6571

Recrutement local: POSSIBLEMENT OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

Donnée non disponible

Chercheurs

G. Cournoyer ✉️ gislain.cournoyer.cissslau@ssss.gouv.qc.ca

Co-chercheurs

C. Béland ✉️ caroline.beland.med@ssss.gouv.qc.ca M. Charron ✉️ maryse.charron.med@ssss.gouv.qc.ca M. Lessard

✉️ marie-claude.lessard@ssss.gouv.qc.ca S. Venne ✉️ sebastien.venne.med@ssss.gouv.qc.ca

CENTRE INTÉGRÉ UNIVERSITAIRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DU NORD-DE-L'ÎLE-DE-MONTRÉAL

📍 MONTRÉAL, QUÉBEC

Recrutement local: À VENIR

CENTRE INTÉGRÉ UNIVERSITAIRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE L'EST-DE-L'ÎLE-DE-MONTRÉAL

📍 MONTRÉAL, QUÉBEC

Recrutement local: OUVERT

Coordonnées pour le recrutement

Donnée non disponible

Chercheurs

J. Noujaim ✉ jonathan.noujaim.med@ssss.gouv.qc.ca J. NOUJAIM ✉ jonathan.noujaim.med@ssss.gouv.qc.ca

Co-chercheurs

M. Gervais ✉ mai-kim.gervais.med@ssss.gouv.qc.ca L. Sideris ✉ lucas.sideris.med@ssss.gouv.qc.ca M. Soucisse ✉ mikael.soucisse.med@ssss.gouv.qc.ca

Aussi disponible à: ABERDEEN, (AVON), BIRMINGHAM, (ALABAMA), ADANA, ALMERIA, (ANDALUCÍA), BIELSKO-BIALA, JOHOR BAHRU, BUSAN, (INCHEON GWANG YEOGSI), ICHINOMIYA-SHI, (AICHI), NOVARA, (ANCONA), VIJAYAWADA, (ANDHRA PRADESH), BAD BERKA, (BADEN WUERTTEMBERG), ...

et 24 autres villes.

Date: 28/08/2024 00:41:53