

RESUME FRANÇAIS PROTOCOLE TDXdose

<p>TITRE DE L'ESSAI</p>	<p>Influence des caractéristiques morphologiques sur la pharmacocinétique et la toxicité du trastuzumab-déruxtécan chez des patients ayant un cancer du sein métastatique.</p>
<p>ACRONYME – CODE PROMOTEUR</p>	<p>TDXdose – 25 SEIN 06</p>
<p>N° EU CT</p>	<p>2025-522656-68-00</p>
<p>PROMOTEUR</p>	<p>ONCOPOLE CLAUDIUS REGAUD Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse Cedex 9 –France Tél : 05 31 15 50 50</p>
<p>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</p>	<p>Professeur Florence DALENC, MD, PhD Oncopole Claudius Regaud - Département d'Oncologie médicale Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole Tél : 05 31 15 51 04 - E-mail :dalenc.florence@iuct-oncopole.fr</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les anticorps couplés à un cytotoxique (ADCs) représentent une nouvelle classe thérapeutique majeure dans le traitement des cancers. Le trastuzumab-déruxtécan (T-DXd) est un ADC dont l'anticorps est dirigé contre le récepteur à activité tyrosine kinase HER2 couplé à un payload (=cytotoxique), le déruxtécan (DXd). L'hydrolyse enzymatique du linker, libère le DXd, inhibiteur de topoisomérase I. Actuellement le T-DXd est indiqué en 2^{ème} ligne de traitement des cancers du sein localement avancés ou métastatiques avec une expression faible de HER2 ou HER2 surexprimé/amplifié, suite aux résultats des études d'enregistrement DESTINY BREAST 04 et 03 respectivement. L'indication du T-DXd dès la 1^{ère} ligne est prochainement attendue en monothérapie dans la population HER2 faiblement exprimé (low voire ultra low) et possiblement en association avec le pertuzumab dans la population HER2 surexprimé/amplifié suite aux résultats respectivement des études DESTINY BREAST 06 et 09.

Le T-DXd est administré à la dose de 5.4 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. L'adaptation des doses en fonction du poids semble justifiée par les études pharmacocinétiques (PK) réalisées durant son développement. Elles ont en effet, démontré que le poids était une covariable significativement associée à sa clairance d'élimination mais aussi à celle du DXd. Néanmoins, la corrélation entre le poids et les paramètres PK du T-DXd est relativement faible, engendrant une variabilité inter individuelle importante de l'exposition plasmatique (de l'ordre de 30% pour le T-DXd et 40% pour le DXd) et une surexposition des patients les plus corpulents.

Des relations PK-pharmacodynamiques ont été observées pour le T-DXd avec une meilleure efficacité mais également des toxicités plus importantes (hématologiques, cardiaques, pulmonaires), chez les patients présentant les concentrations en T-DXd et en DXd libre les plus élevées. Alors que les doses de certains ADCs prescrits en mg/kg sont plafonnées (le plus souvent à 100kg) pour limiter la toxicité, ce n'est pas le cas du T-DXd. Cette disparité de calcul de dose entre les différents ADCs génère de nombreux questionnements, auxquels seules des études PK académiques pourront répondre. Dans une étude de vie réelle menée à l'Oncopole Claudius Regaud sur des données rétrospectives, 33% des 93 patients analysés présentaient un IMC > 25 et l'incidence des toxicités cliniquement significatives était plus élevée chez les patients pesant plus de 71kg.

De plus, l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique avec notamment une activation des macrophages, qui pourrait participer à la libération du cytotoxique par la digestion des ADCs. Enfin, on estime qu'un patient obèse sur 4 présente une sarcopénie, facteur associé à une moindre tolérance aux traitements anti-cancéreux (cytotoxiques, thérapies ciblées, inhibiteurs de checkpoint immunitaires). Malheureusement, l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC), de la composition corporelle et de l'inflammation sur la PK du T-DXd n'a pas été évaluée au cours de son développement clinique. L'ensemble de ces éléments concourent à étudier le lien PK-PD du T-DXd chez des patients présentant des caractéristiques morphologiques variées.

Face à l'utilisation croissante des ADCs en oncologie, et le nombre important de patients en surpoids ou en situation d'obésité, il paraît important de réaliser des études, comme celle que nous proposons ici, s'intéressant à cette population de patients afin d'évaluer si la possible majoration de leurs effets indésirables provient d'une surexposition à l'ADC et/ou au cytotoxique libéré. Si tel est le cas, ces études permettront de proposer des individualisations de dose permettant de maîtriser la toxicité tout en maintenant des concentrations efficaces.

Nous émettons l'hypothèse que le calcul de la dose en mg/kg des ADCs (dont le T-DXd) chez les patients en surpoids ou obèses, entraîne une surexposition plasmatique en T-DXD et DXd libre et augmente le risque de

toxicités dû aux capacités d'élimination dans cette population de patients qui n'est pas proportionnellement augmentée. De plus, d'autres facteurs associés à l'obésité, telle que l'inflammation globale ou la sarcopénie, peuvent être responsables d'une majoration des toxicités en altérant la pharmacocinétique (e.g., augmentation de la libération du DXd) ou la pharmacodynamique (e.g., syndrome inflammatoire) du T-DXd.

Nous proposons ici la première étude prospective qui a pour objectifs d'évaluer le lien entre l'IMC, la PK mais aussi les effets indésirables (EI) d'un ADC, le T-DXd, en oncosénologie. Nous décrivons l'impact des caractéristiques morphologiques sur la pharmacocinétique du T-DXd et sur le payload (DXd libre), et également le lien avec leurs effets pharmacologiques (effets indésirables et efficacité). Il est attendu de mettre en évidence une surexposition au T-DXd et/ou au DXd chez les patients ayant un IMC >25 associée à une majoration de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables.

A terme, l'étude TDXdose pourra servir de fondement pour une étude interventionnelle prospective dans laquelle les doses en T-DXd seraient individualisées chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité. Par ailleurs, les résultats de l'étude TDXdose permettront d'améliorer la connaissance de l'utilisation des ADCs dans d'autres types de tumeurs solides et pour d'autres types d'ADCs.

DESCRIPTION DE L'ETUDE

DESIGN DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique multicentrique, prospective, non randomisée, menée en ouvert.

Cette étude clinique a pour objectif de comparer l'exposition plasmatique du payload (DXd libre) entre les patients en surpoids ou obèses (IMC>25) et ceux avec un IMC normal (IMC ≤ 25) durant les trois premiers cycles de traitement par trastuzumab-déruxtécan (T-DXd).

Les patients éligibles au traitement par T-DXd seront inclus dans l'étude dans l'une des deux cohortes : IMC > 25 (i.e., patients en situation de surpoids ou d'obésité) ou IMC ≤ 25 (poids normal).

Le traitement par T-DXd sera prescrit et administré dans le cadre du soin courant :

. actuellement dans le cadre de son AMM en traitement de 2nde ligne pour les cancers du sein métastatiques ou localement avancés avec HER2 faiblement exprimé ou HER2 amplifié / surexprimé.

. lorsque le T-DXd obtiendra l'AMM en 1^{ère} ligne :

- en monothérapie pour les patients présentant une maladie avec HER2 faiblement exprimé (et potentiellement très faiblement exprimé).
- en association probable avec le pertuzumab pour les patients présentant une maladie avec amplification/surexpression d'HER2.

Les prélèvements de PK seront réalisés au cours des quatre premiers cycles de traitement par T-DXd. Un dernier prélèvement de PK aura lieu à l'arrêt définitif du T-DXd qu'elle qu'en soit la raison ou en fin d'étude au terme de 24 mois si le patient poursuit encore le traitement.

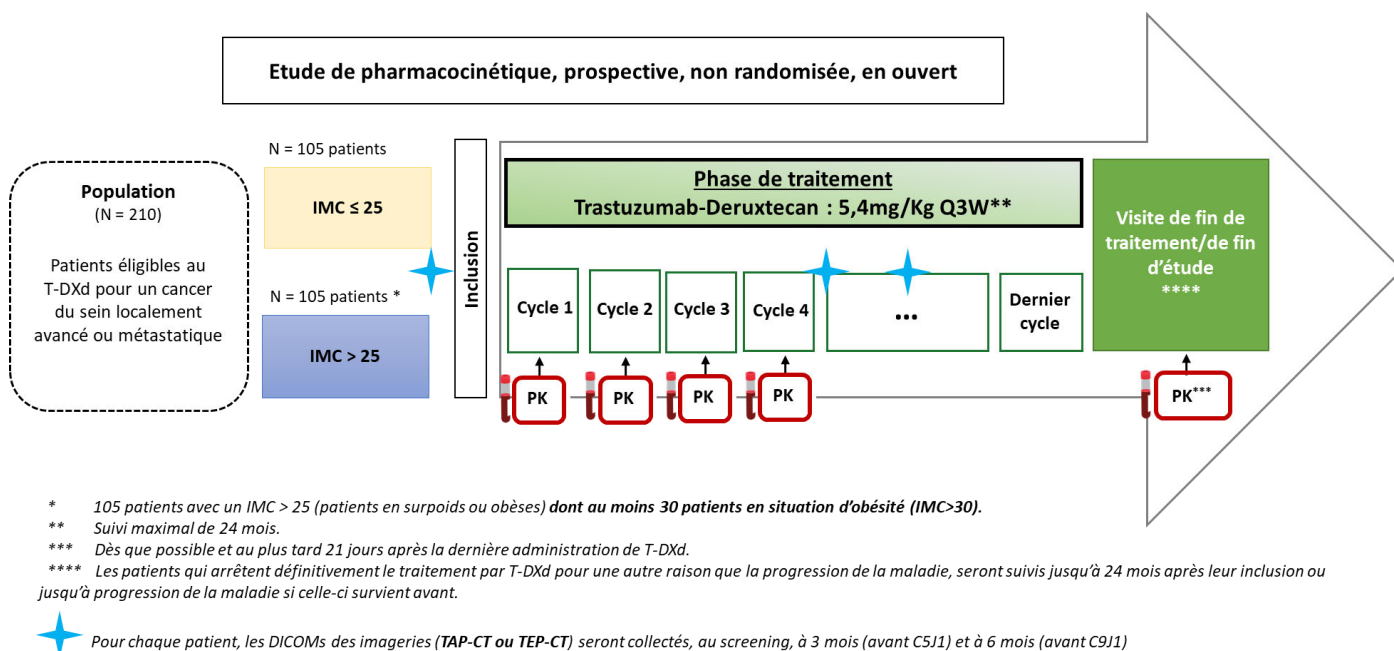
Le suivi clinique, biologique et radiologique des patients durant la phase de traitement sera réalisé conformément à la pratique courante de chaque centre investigateur.

Tous les patients seront suivis durant la phase de traitement et ce pour une durée maximale de 24 mois suivant leur inclusion ou jusqu'à progression de la maladie si celle-ci survient avant 24 mois. Les patients qui arrêteront le traitement par T-DXd pour une autre raison que la progression de la maladie (i.e., toxicité ...) continueront d'être suivi jusqu'à 24 mois après leur inclusion ou jusqu'à progression de la maladie si cet évènement survient avant.

Un total de 210 patients seront inclus dans l'étude avec la répartition suivante :

- N = 105 patients avec un IMC \leq 25 (patients de poids normal)
- N = 105 patients avec un IMC > 25 (patients en surpoids ou obèses) dont au moins 30 patients en situation d'obésité (IMC > 30).

Schéma de l'étude



PERIODES DE L'ETUDE

Screening :

Les évaluations de screening devront être réalisées dans les 28 jours précédant l'initiation du traitement par T-DXd (avant C1J1).

Phase de traitement :

Après inclusion dans l'étude, le patient recevra le traitement par T-DXd dans le cadre de son AMM et selon les pratiques du soin courant. Le traitement sera administré à la dose de 5.4 mg/kg par voie intra-veineuse toutes les 3 semaines. L'administration concomitante de pertuzumab sera acceptée pour les patients présentant une amplification/surexpression d'HER2 lorsque le traitement par T-DXd + pertuzumab en 1^{ère} ligne obtiendra l'AMM. Le traitement par T-DXd pourra être poursuivi au-delà de 24 mois, hors protocole de l'étude, sur décision de l'investigateur (bénéfice clinique attendu pour le patient), conformément à l'AMM du T-DXd.

Un **carnet** sera remis au patient avant l'initiation du traitement par T-DXd pour collecter les évènements indésirables qui surviendraient durant les 3 premiers cycles de traitement. Le carnet devra être complété par le patient qui le remettra à l'équipe soignante lors sa venue pour le 4^{ème} cycle (C4J1).

Pour les **analyses de pharmacocinétiques**, des prélèvements sanguins (5mL de sang sur tube héparine) seront réalisés dans le centre investigateur à différents temps durant les quatre premiers cycles de T-DXd puis à l'arrêt définitif du traitement.

[Par ailleurs, avant les trois premiers cycles de traitement, un prélèvement sanguin \(5mL de sang sur tube EDTA\) pour dosage centralisé de cytokines, sera réalisé spécifiquement pour la recherche.](#)

Procédures décentralisées au domicile du patient :

Pour l'analyse de la pharmacocinétique du T-DXd prévue lors de l'inter-cycle C1-C2, à C1J10 (+/- 2 jours), si le patient ne peut se rendre au centre investigateur, les procédures suivantes seront réalisées à son domicile :

- ✓ prélèvement sanguin pour analyse de pharmacocinétique (5mL de sang sur tube héparine)
- ✓ prélèvement sanguin pour réalisation du bilan biologique standard (NFS, plaquettes, hémoglobine) dont les résultats seront corrélés aux résultats pharmacocinétiques.

La plateforme CT Home Care de l'Oncopole Claudius Regaud (structure de l'Oncopole Claudius Regaud indépendante du Promoteur) assurera la gestion de la réalisation de ces procédures décentralisées en lien avec les centres investigateurs. CT Home Care coordonnera l'unité d'infirmiers mobiles (UPARC) pour assurer le passage d'un infirmier au domicile du patient et le transport des prélèvements jusqu'au centre doseur.

Les **évaluations tumorales** seront réalisées selon les pratiques standard de chaque centre par :

- . CT scan TAP ou TEP-CT (évaluation selon le jugement de l'investigateur)
- . Scintigraphie osseuse (si cliniquement indiquée)
- . IRM cérébrale ou CT scan (si cliniquement indiqué.e)

La fréquence et les modalités d'acquisition sont laissées à la discrétion de l'investigateur, cependant un scanner thoracique est recommandé chaque fois que l'investigateur suspecte une pneumopathie interstitielle diffuse.

Pour répondre à un des objectifs de l'étude, les imageries (DICOMs du CT scan TAP ou du TEP-CT) acquises au screening, à 3 mois (avant C5J1) et à 6 mois (avant C9J1) seront téléchargées après anonymisation sur une plateforme sécurisée et centralisées chez le Promoteur.

De plus, pour les patients qui auront spécifiquement consenti, des **échantillons de sang supplémentaires** seront prélevés et un **échantillon tumoral archivé** (issu d'une métastase préférentiellement ou à défaut de la tumeur primaire) sera collecté en vue de la constitution d'une **collection biologique**. La collection pourra être utilisée pour des recherches ultérieures dans le domaine de l'ADN tumoral circulant et de la pharmacogénétique afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la sensibilité/résistance au traitement par T-DXd.

Une **visite de fin de traitement** devra être planifiée dans les 21 jours suivant la dernière dose de T-DXd dans le cas d'un arrêt définitif du traitement et ce quel qu'en soit la raison : maladie progressive ou non.

Selon le jugement de l'investigateur, un traitement par trastuzumab +/- pertuzumab +/- autres thérapies ciblées (telle qu'une hormonothérapie) pourra être prescrit après l'arrêt du T-DXd et en l'absence de maladie progressive (durant les 24 mois de participation à l'étude), uniquement pour les patients présentant une surexpression/amplification d'HER2. Dans ce cas, les patients continueront d'être suivis pour la collecte du statut de leur maladie (progressive ou non progressive) et la collecte des données de sécurité (événements indésirables) jusqu'à 24 mois suivant leur inclusion ou jusqu'à progression de la maladie si mise en évidence avant.

Visite de fin d'étude :

La visite de fin d'étude aura lieu :

- 24 mois après l'inclusion du patient en l'absence de maladie progressive durant la phase de traitement. Les examens requis à la visite de fin d'étude (examens identiques à ceux requis à la fin de traitement) devront être planifiés 24 mois +/- 14 jours après l'inclusion du patient.
- à la progression de la maladie si elle est mise en évidence durant la période de 24 mois de participation du patient. Dans ce cas, la visite de fin d'étude correspondra à la visite de fin de traitement.

Le détail des visites et évaluations prévues dans le protocole est décrit dans le calendrier récapitulatif des évaluations et examens (Tableau 1 en pages 10 et 11).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est de comparer l'exposition plasmatique du payload (DXd libre) entre les patients en surpoids ou obèses (IMC>25) et ceux avec un IMC normal (IMC ≤ 25) durant les trois premiers cycles de trastuzumab-déruxtécan (T-DXd).

OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer la fréquence et l'intensité des effets indésirables entre les deux groupes (i.e. patients en surpoids ou obèse vs. patients de poids normal).
- Evaluer les relations entre la pharmacocinétique (concentration plasmatique ou exposition en T-DXd ou DXd libre) et la tolérance au T-DXd.
- Evaluer les relations entre la pharmacocinétique (concentration plasmatique ou exposition en T-DXd ou DXd libre) et l'efficacité du traitement (SSP).
- Développer un modèle de pharmacocinétique de population du T-DXd et évaluer l'impact des différentes covariables (morphologiques incluant les paramètres alternatifs de la composition corporelle, démographiques, biologiques) sur les paramètres pharmacocinétiques.
- Evaluer le lien entre la sarcopénie (initiale et son évolution durant le traitement) et les effets du T-DXd (effets indésirables et efficacité).

POPULATION A L'ETUDE

CRITERES D'INCLUSION :

1. Patient (femme ou homme) âgé \geq 18 ans le jour de la signature du consentement, atteint d'un cancer du sein prouvé histologiquement.
2. Cancer du sein métastatique ou localement avancé présentant une surexpression/amplification d'HER2 (IHC+++ ou ++ et hybridation in situ positive) ou une faible expression d'HER2 (IHC + ou ++ et hybridation in situ négative) ou une très faible expression d'HER2 (en 1^{ère} ligne en cas d'AMM).
3. Patient éligible au traitement par Trastuzumab-Déruxtécan (T-DXd)
4. L'administration concomitante de pertuzumab est acceptée (en 1^{ère} ligne en cas d'AMM) pour les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique présentant une surexpression/amplification d'HER2.
5. Les patientes avec potentiel reproducteur doivent présenter un test de grossesse négatif dans les 72 heures précédentes la 1^{ère} dose de T-DXd.
6. Les patientes avec potentiel reproducteur doivent accepter de suivre au moins une méthode de contraception ou être chirurgicalement stériles, ou s'abstenir de toute activité hétérosexuelle pendant toute la durée de l'étude et ce jusqu'à 7 mois après la dernière dose de T-DXd. Sont considérées avec potentiel reproducteur, les patientes non stérilisées chirurgicalement et qui ont eu leur menstruation dans les 12 derniers mois.
Note : l'abstinence est acceptable s'il s'agit du mode de vie et de la méthode contraceptive de préférence de la patiente.
7. Les patients doivent accepter d'utiliser au moins une méthode contraceptive pendant la durée de l'étude et ce jusqu'à 4 mois après la dernière dose de T-DXd.
Note : l'abstinence est acceptable s'il s'agit du mode de vie et de la méthode contraceptive de préférence du patient.
8. Signature du consentement éclairé
9. Patient en capacité de participer à l'étude et acceptant de donner son consentement avant la réalisation de toute procédure à l'étude, et de se conformer au protocole.
10. Patient affilié à un régime de sécurité sociale en France.

CRITERES D'EXCLUSION:

1. Abords veineux périphériques rendant difficile la réalisation des prélèvements sanguins.
2. Patient en incapacité de recevoir le traitement par T-DXd à la dose de 5,4 mg/kg au cycle 1 (quelle que soit la raison).
3. Patient présentant une autre pathologie maligne connue progressive ou requérant un traitement curatif à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés, des carcinomes squameux cutanés, traités curativement et des cancers in situ du col de l'utérus.
4. Patient présentant toute autre condition significative médicale, psychiatrique ou chirurgicale non contrôlée par un traitement, pouvant interférer avec les procédures à l'étude.
5. Patiente enceinte ou allaitante.

6. Toute condition psychologique, familiale, géographique ou bien sociologique qui selon le jugement de l'investigateur pourrait potentiellement interférer avec le recueil du consentement éclairé ou le bon respect des procédures prévues dans le protocole de l'étude.
7. Patient privé de liberté ou sous régime de protection juridique (curatelle et tutelle, sauvegarde de justice).
8. Participation concomitante à un essai clinique de médicament.
9. Patient présentant un antécédent d'hypersensibilité connue au T-DXd, ou à tout excipient listé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du T-DXd.
10. Patient présentant une insuffisance hépatique sévère définie par des ASAT et/ou ALAT > 5 x LNS et une bilirubinémie totale > 1,5 x LNS.

METHODOLOGIE STATISTIQUE

NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

L'objectif principal est de mettre en évidence une différence d'exposition du DXd libre entre les patients en surpoids ou obèses (IMC>25) et ceux avec un IMC ≤25). L'inclusion de 200 patients en nombre égal pour chaque groupe (i.e., 100 par groupe) permet de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de 30% (Ratio des moyennes=0.7 ; CV : 1.10) avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5% (bilatéral). En considérant 5% de patients non évaluables, l'inclusion de 210 patients permet de s'assurer de l'effectif requis.

ANALYSE STATISTIQUE (CRITERE PRINCIPAL)

L'exposition plasmatique du DXd libre (payload) sera mesurée par l'AUC cumulée sur les 3 premiers cycles ou jusqu'à évènement (interruption ou concession de dose pour toxicité) divisée par le nombre de cycles correspondants.

Ces AUCs seront déterminées par estimation bayésienne (valeurs Posthoc) par approche non linéaire à effet mixte.

La comparaison entre les groupes sera réalisée à l'aide du test de Student (ou Mann Whitney si applicable).

DUREE DE L'ESSAI

Durée prévisionnelle de l'étude :

- Durée totale des inclusions : 24 mois
- Durée du suivi : 24 mois après l'inclusion
- Durée totale de l'étude : 4 ans

Période prévisionnelle de l'étude :

- Début prévisionnel de l'étude : T3 2025
- Fin prévisionnelle de l'étude : T3 2029

MOTS CLES

Cancer du sein localement avancé ou métastatique, HER2 faiblement exprimé, HER2 surexprimé/amplifié, Trastuzumab-Déruxtécán, Indice de Masse Corporelle, Pharmacocinétique.

CALENDRIER RECAPITULATIF DES EVALUATIONS ET EXAMENS

Voir Tableau 1 ci-après.

- ^a Le traitement par T-DXd sera administré conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à la pratique courante à la dose de 5,4mg/kg par voie intra-veineuse au J1 de chaque cycle de 3 semaines pour une durée maximale de 24 mois suivant le C1J1. Après 24 mois, le traitement par T-DXd pourra être poursuivi hors protocole selon le jugement de l'investigateur.
- ^b La taille sera mesurée uniquement au screening.
- ^c Collecte par le patient de tous les événements indésirables survenant durant les 3 premiers cycles de traitement ; le patient remettra le carnet à l'équipe soignante lors de sa venue au C4J1.
- ^d Consulter la liste des examens de laboratoire ci-dessous.
- ^e Uniquement pour les femmes avec potentiel reproducteur. Un test de grossesse urinaire ou sanguin est accepté. Les femmes avec potentiel reproducteur doivent effectuer un test de grossesse dans les 72 heures précédant la 1ère dose de T-DXd.
- ^f CT scan thoracique pour évaluation pulmonaire (chaque fois que l'investigateur suspecte une pneumopathie interstitielle diffuse).
- ^g Evaluation tumorale tous les 3 mois habituellement.
- ^h Echantillons sanguins de PK : 5 ml de sang seront prélevés aux temps suivants dans des tubes héparine : au C1J1 (en fin de perfusion et 2h après la fin de perfusion), au C1J10 (+/- 2 jours), au C2J1 (avant le début de perfusion et à la fin de perfusion), au C3J1 (avant le début de perfusion et en fin de perfusion), au C4J1 (avant le début de perfusion), à l'arrêt définitif du traitement (dans ce cas, le prélèvement de PK devra être réalisé dès que possible et dans un délai maximal de 21 jours suivant l'arrêt définitif du T-DXd ; si le traitement continue au-delà de 24 mois, le prélèvement de PK devra être réalisé à la visite des 24 mois, avant le début de perfusion).
- ⁱ Un prélèvement sanguin supplémentaire aura lieu à C1J10 (+/- 2 jours) dans le centre investigateur ou au domicile du patient (dans ce cas, une unité mobile d'IDE sera mandatée par le Promoteur).
- ^j 5ml de sang seront prélevés sur un tube EDTA avant l'initiation du traitement par T-DXd.
- ^k 4X7 ml de sang seront prélevés aux temps suivants sur tubes EDTA (avant le début perfusion) : C1J1, C2J1, C3J1, C5J1, C7J1, C9J1, C11J1, C13J1, C17J1, C21J1, C25J1, C29J1, C33J1 et à 24 mois ou à progression si elle survient avant.
- ^L Un échantillon tumoral archivé (bloc FFPE) représentatif de la maladie, issu d'une biopsie récente d'une métastase ou à défaut de la tumeur primaire sera collecté pour mise en banque.
- ^M Les évaluations seront réalisées dès que possible et au plus tard 21 jours après la dernière perfusion de T-DXd ou à 24 mois si le traitement continue au-delà de cette période.

Examens de laboratoire

- ¹ Screening : NFS complète, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, gamma GT, PAL et LDH), Albumine, Créatinine et Calcémie corrigée ^RCRP.
- ² Avant C1J1 : NFS, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique et albumine. ^RCRP.
- ³ NFS, plaquettes, hémoglobine
- ⁴ Avant C2J1, C3J1, C4J1 : NFS, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique et albumine. ^RCRP.

- ^a Le traitement par T-DXd sera administré conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à la pratique courante à la dose de 5,4mg/kg par voie intra-veineuse au J1 de chaque cycle de 3 semaines pour une durée maximale de 24 mois suivant le C1J1. Après 24 mois, le traitement par T-DXd pourra être poursuivi hors protocole selon le jugement de l'investigateur.
- ^b La taille sera mesurée uniquement au screening.
- ^c Collecte par le patient de tous les événements indésirables survenant durant les 3 premiers cycles de traitement ; le patient remettra le carnet à l'équipe soignante lors de sa venue au C4J1.
- ^d Consulter la liste des examens de laboratoire ci-dessous.
- ^e Uniquement pour les femmes avec potentiel reproducteur. Un test de grossesse urinaire ou sanguin est accepté. Les femmes avec potentiel reproducteur doivent effectuer un test de grossesse dans les 72 heures précédant la 1ère dose de T-DXd.
- ^f CT scan thoracique pour évaluation pulmonaire (chaque fois que l'investigateur suspecte une pneumopathie interstitielle diffuse).
- ^g Evaluation tumorale tous les 3 mois habituellement.
- ^h Echantillons sanguins de PK : 5 ml de sang seront prélevés aux temps suivants dans des tubes héparine : au C1J1 (en fin de perfusion et 2h après la fin de perfusion), au C1J10 (+/- 2 jours), au C2J1 (avant le début de perfusion et à la fin de perfusion), au C3J1 (avant le début de perfusion et en fin de perfusion), au C4J1 (avant le début de perfusion), à l'arrêt définitif du traitement (dans ce cas, le prélèvement de PK devra être réalisé dès que possible et dans un délai maximal de 21 jours suivant l'arrêt définitif du T-DXd ; si le traitement continue au-delà de 24 mois, le prélèvement de PK devra être réalisé à la visite des 24 mois, avant le début de perfusion).
- ⁱ Un prélèvement sanguin supplémentaire aura lieu à C1J10 (+/- 2 jours) dans le centre investigateur ou au domicile du patient (dans ce cas, une unité mobile d'IDE sera mandatée par le Promoteur).
- ^j 5ml de sang seront prélevés sur un tube EDTA avant l'initiation du traitement par T-DXd.
- ^k 4x7 ml de sang seront prélevés aux temps suivants sur tubes EDTA (avant le début perfusion) : C1J1, C2J1, C3J1, C5J1, C7J1, C9J1, C11J1, C13J1, C17J1, C21J1, C25J1, C29J1, C33J1 et à 24 mois après inclusion ou à progression-si-elle-survient-avant la visite de fin de traitement si l'arrêt définitif du T-DXd a lieu avant 24 mois post-inclusion.
- ^L Un échantillon tumoral archivé (bloc FFPE) représentatif de la maladie, issu d'une biopsie récente d'une métastase ou à défaut de la tumeur primaire sera collecté pour mise en banque.
- ^M Les évaluations seront réalisées dès que possible et au plus tard 21 jours après la dernière perfusion de T-DXd ou à 24 mois si le traitement continue au-delà de cette période.

Examens de laboratoire

¹ Screening : NFS complète, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, gamma GT, PAL et LDH), Albumine, Creatinine et Calcémie corrigée ^RCRP*.

² Avant C1J1: NFS, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique et albumine. ^RCRP*.

³ NFS, plaquettes, hémoglobine

⁴ Avant C2J1, C3J1, C4J1: NFS, plaquettes, hémoglobine, bilan hépatique et albumine. ^RCRP.

* La CRP doit être évaluée une seule fois : à la visite de screening ou à la visite du C1J1. Le choix de la visite est laissé à l'investigateur.