

UNICANCER Tumor Group: UCBG
Protocol n°UC-0140/1615 - UCBG3-05

EudraCT n°: 2016-004360-18

Etude randomisée en ouvert de phase III évaluant la tolérance et l'efficacité du palbociclib en association avec une hormonothérapie dont la prescription est orientée par le suivi des mutations *ESR1* de l'ADN tumoral circulant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec des récepteurs aux œstrogènes positif et Her2 négatif

Titre abrégé: **PADA-1**
PAlbociclib et détection des mutations d'*ESR1* dans l'**ADN** tumoral circulant

SYNOPSIS FRANCAIS

Version n°1.0 du 14 décembre 2016

INVESTIGATEURS COORDONNATEURS	<p>Dr François-Clément BIDARD, MD PhD Médical Oncologue, Département d'Oncologie Médicale Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France Phone: + 33 (0)1 44 32 40 00 Fax: + 33 (0)1 56 24 40 41 Email: francois-clement.bidard@curie.fr</p> <p>Dr Suzette DELALOGUE, MD Médical Oncologue, Département d'Oncologie Médicale Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France Phone: + 33 (0)1 42 11 42 93 Fax: + 33 (0)1 42 11 52 74 Email: Suzette.Delalogue@gustaveroussy.fr</p> <p>Dr Thomas BACHELOT, MD PhD (ARCAGY-GYNECO) Médical Oncologue, Département d'Oncologie Médicale Centre Leon Berard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France Phone: + 33 (0)4 78 78 26 54 Fax: + 33 (0)4 78 78 27 16 Email : thomas.bachelot@lyon.unicancer.fr</p>
PROMOTEUR	<p>UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France) Phone: + 33 (0)1 44 23 04 04 – Fax: + 33 (0)1 44 23 55 69</p>

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° UC-0140/1615 - UCBG3-05

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR: UNICANCER – UC-0140/1615 - UCBG3-05

VERSION ET DATE: 1.0 DU 14 DÉCEMBRE 2016

TITRE DE L'ESSAI : Etude randomisée en ouvert de phase III évaluant la tolérance et l'efficacité du palbociclib en association avec une hormonothérapie dont la prescription est orientée par le suivi des mutations *ESR1* de l'ADN tumoral circulant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec des récepteurs aux œstrogènes positif et Her2 négatif

TITRE ABREGE : PADA-1

INVESTIGATEURS COORDONNATEURS :

DR FRANÇOIS-CLEMENT BIDARD & DR SUZETTE DELALOGUE & DR THOMAS BACHELOT

NOMBRE DE CENTRES INVESTIGATEURS ESTIMES: 75 SITES

Nombre de patients:

800 TRAITES

160 RANDOMISEES

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME: UNICANCER
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13 (France)

PERSONNE A CONTACTER: MRS. VISSAC-SABATIER CECILE
Project Manager
R&D UNICANCER
Phone: +33 (0)1 73 79 77 58
Fax: + 33 (0)1 44 23 55 69
Email : c-vissac@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION:

Patientes avec un cancer du sein métastatique, des récepteurs aux œstrogènes positifs (RO+), HER2-négatif et pour lesquelles il n'y a pas eu de traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique ou la rechute loco-régionale.

METHODOLOGIE:

Etude randomisée, en ouvert, multicentrique de phase III conduite chez des patientes recevant un anti-aromatase en association avec du palbociclib en première ligne de traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RO positif, Her2 négatif et dont l'objectif est d'évaluer, à la survenue de la mutation *ESR1* dans l'ADN tumoral circulant, l'efficacité d'un changement d'hormonothérapie (anti-aromatase vers fulvestrant) combiné au palbociclib, ainsi que la tolérance de la combinaison hormonothérapie et palbociclib sur l'ensemble de la population.

CO-OBJECTIFS PRIMAIRES :

Population : Etape 1 à 3

- Evaluer le profil de toxicité global de l'association palbociclib + hormonothérapie sur l'ensemble de la population de patientes tout au long de l'étude incluant une potentielle administration séquentielle de fulvestrant + palbociclib, avec un intérêt particulier pour les toxicités hématologiques.

Population : Etape 2

- Evaluer si le changement d'hormonothérapie associé au palbociclib (à savoir un changement précoce d'inhibiteur d'aromatase + palbociclib vers le fulvestrant + palbociclib) entraîne un bénéfice pour les patientes pour qui une mutation *ESR1* au niveau de l'ADN tumoral circulant aurait été détectée lors du traitement par palbociclib + anti-aromatase.

OBJECTIFS SECONDAIRES:

Population : Etapes 1 & 2 – Bras A et B

- Evaluer l'efficacité (survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST conventionnels) du palbociclib en association avec l'hormonothérapie (inhibiteur d'aromatase ou fulvestrant), à partir de la date d'inclusion initiale dans l'étude.

Population : Etapes 2 & 3 – Bras A et B

- Evaluer si chez les patients montrant des mutations *ESR1*, le changement de traitement précoce (suite à la détection de ctDNA muté) vers le fulvestrant entraîne une amélioration de la SSP à partir de la randomisation, par rapport à un changement tardif (c.à.d. changement de traitement suite à une progression clinique selon les critères RECIST).

Toute la population : Etapes 1 à 3

- Colliger des données de tolérance sur une large population de patientes traitées par palbociclib et hormonothérapie (inhibiteur d'aromatase ou fulvestrant) dans un contexte de pratique générale en oncologie et d'étudier ces données selon les associations et les caractéristiques des patientes à l'inclusion.
- Etudier la qualité de vie des patientes avant et tout au long du traitement.
- Colliger les traitements anti-néoplasiques reçus après la première ligne de traitement et la survie globale des patientes incluses.

OBJECTIFS TRANSLATIONNELS (SOUS-ETUDES TRANSLATIONNELLES):

- Définir, à partir de biopsies tumorales et/ou de plasma, quelles sont les altérations moléculaires acquises suite à une résistance au palbociclib et à l'hormonothérapie.
- Identifier, à partir de biopsies tumorales et/ou de plasma, les altérations moléculaires associées à une progression précoce suite au traitement par palbociclib et hormonothérapie

- Définir si des biomarqueurs détectés à partir de l'ADN tumoral circulant, autre que des mutations *ESR1*, pourraient permettre un suivi précoce de la réponse au traitement et/ou un diagnostic précoce de la progression.

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION (ETAPE 1):

1. Femme avec un adénocarcinome du sein, au stade métastatique ou avec une récurrence loco-régionale prouvée, non curable, avec une maladie considérée comme étant sensible aux inhibiteurs d'aromatase

Note: les patientes rechutant alors qu'elles sont traitées par du tamoxifène en adjuvant ou d'autres hormonothérapies différentes des inhibiteurs d'aromatase sont éligibles, ; les patientes rechutant après – ans ou plus sous inhibiteur d'aromatase sont éligibles.
2. Age ≥ 18 ans;
3. Espérance de vie > 3 mois;
4. ECOG 0-2;
5. Cancer du sein RO positif, Her2 négatif. Si disponible, l'évaluation du statut des récepteurs aux œstrogènes doit être basée sur l'échantillon tumoral le plus récent ; pour être considéré comme RO positif, l'échantillon tumoral le plus récent devra avoir au moins 10% de cellules tumorales avec un marquage positif pour les RO ;
6. Bloc tumoral (tumeur primaire ou métastase) disponible ;
7. Pas de thérapies anti-néoplasiques antérieures pour la maladie métastatique ou avancée (chimiothérapie, thérapie ciblée ou hormonothérapie); l'initiation antérieure d'agonistes de la LH-RH ou d'agents à action osseuse sont cependant permis;
8. Patientes ménopausées ou avec une suppression de la fonction ovarienne :
 - Femme avec une ovariectomie bilatérale
 - Femme post-ménopausée, définie selon l'un des critères suivants:
 - Agée de 60 ans ou plus
 - Agée de 50 à 59 ans et qui correspond à l'un des critères suivants :
 - ✓ Aménorrhée ≥ 24 mois avec un taux de FSH (follicule-stimulating hormone) dans l'intervalle correspondant aux femmes post-ménopausées
 - ✓ Patientes avec une hystérectomie ou une aménorrhée chimio-induite avec un taux de FSH dans l'intervalle correspondant aux femmes post-ménopausées
 - Les autres femmes, doivent être traitées mensuellement par un analogue de la LH-RH (la première injection doit être réalisée ≥ 7 avant l'initiation du traitement) et qui veulent continuer à recevoir un agoniste de la LH-RH pendant toute la durée de l'étude;

9. Les patientes peuvent avoir une maladie mesurable (selon les critères RECIST v1.1) ou une maladie non mesurable
 - Patientes avec des lésions osseuses blastiques seules ne sont pas éligibles
 - Patientes avec un épanchement pleural, cardiaque ou péritonéal seul ou une carcinomatose méningée ne sont pas éligibles;
10. Fonction adéquate des organes et de la moelle, selon les critères ci-dessous:
 - Hémoglobine ≥ 90 g/L
 - Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5$ G/L
 - Plaquettes ≥ 100 G/L
 - Bilirubine $\leq 1,5 \times$ Limite Normale Supérieure (LNS). Ne s'applique pas aux patients atteints d'un syndrome de Gilbert confirmé.
 - ALAT et ASAT $\leq 3 \times$ LNS;
 - Phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times$ LNS ($\leq 5.0 \times$ LNS si des métastases sont présentes au niveau des os et du foie)
 - Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LNS ou clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min calculée selon la formule de Cockcroft-Gault (utilisant le poids actuel) pour les femmes [clairance de la créatinine = Poids (kg) \times (140 - Age) \times 0,85 (mL/min) / (72 \times créatinine sérique (mg/dL))
11. Souhait et capacité à respecter les visites prévues, le plan de traitement, les tests biologiques et autres procédures de l'essai incluant les évaluations demandées pour l'inclusion;
12. Résolution à un grade I de tous les effets toxiques survenus suite aux précédentes thérapies anti-cancéreuses ou de procédures chirurgicales selon le NCI CTCAE version 4.0 (excepté les alopecies et autres toxicités non considérées comme étant à risque pour la patiente et laissé à la discrétion de l'investigateur) ;
13. Information de la patiente et signature du consentement éclairé, avant toutes procédures spécifiques de l'étude incluant les évaluations demandées pour l'inclusion;
14. Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale.

CRITERES DE NON INCLUSION (ETAPE 1):

1. Cancer du sein localement avancé ou présentant une rechute locorégionale pour lequel un traitement curatif serait envisagé ;
2. Statut tumoral Her2-positif or équivoque soit sur la tumeur primitive soit sur la rechute, définie par un IHC3+, Fish/Cish amplifié ou un Fish/Cish équivoque selon les critères ASCO2015 ;
3. Traitement antérieur par hormonothérapie pour la maladie métastatique n'est pas autorisé;
4. Traitement antérieur par un inhibiteur de CDK 4/6 en adjuvant ou pour la maladie métastatique (le traitement en néo-adjuvant et /ou pré-opératoire est permis); cependant, un antécédent de traitement par une autre thérapie ciblée est permise ;
5. Crise viscérale : propagation avancée, symptomatique et viscérale qui peut présenter un risque de complication potentiellement fatale à court terme (« crise viscérale ») et qui requiert un traitement par chimiothérapie;
6. Toute chirurgie importante (nécessitant une anesthésie générale) ou survenue d'une lésion traumatique significative dans les 4 semaines précédant l'initiation du traitement ou patientes pour qui une chirurgie importante pourrait être nécessaire pendant la durée de l'étude ; cependant les procédures chirurgicales liées au diagnostic sont permises (même si elles sont sous anesthésie générale) ;

7. Diathèse hémorragique active connue;
8. Toute maladie concomitante systémique sérieuse connue (c.à.d. infection active par le VIH ou maladie cardiaque connue) incompatible avec l'étude (à la discrétion de l'investigateur), antécédent de diathèse hémorragique, ou de traitement anti-coagulant (l'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire est permise) ;
9. Patientes incapables d'avaler des comprimés ;
10. Antécédent de syndrome de mal-absorption ou autre qui interférerait avec l'absorption entérale ;
11. Traitement journalier chronique par corticostéroïdes avec une dose \geq 10mg/jour de méthylprednisolone ou équivalente (stéroïdes inhalés exclus) ;
12. Métastases du système nerveux central connues, actives et non contrôlées ou symptomatiques, méningite carcinomateuse, ou maladie lepto-méningée indiquée par des symptômes cliniques d'œdème cérébral, et/ou de croissance en progression. Les patientes avec un antécédent de métastases cérébrales ou de compression de la moelle épinière sont éligibles si elles ont été définitivement traitées par une thérapie locale (c.à.d. radiothérapie, chirurgie stéréotaxique) et sont cliniquement stables et n'ont pas pris d'antiépileptiques ni de stéroïdes depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement ;
13. Hypersensibilité connue au létrozole, anastrozole, exemestane, fulvestrant, palbociclib ou tout autre excipient ;
14. QTcF $>$ 480 msec pour l'évaluation d'inclusion, antécédent de QT syndrome long ou court, syndrome de Brugada ou antécédent connus de prolongation du QTc ou de torsades de pointes (TdP) ;
15. Troubles électrolytiques non contrôlés qui pourraient aggraver les effets de traitements entraînant une prolongation du QTc (c.à.d. hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie) ;
16. Patientes traitées dans les 7 jours précédant le début du traitement protocolaire par: des médicaments qui sont connus pour être des inhibiteurs du CYP3A4, des médicaments qui sont connus pour être des inducteurs du CYP3A4, des médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle du QT ; patientes qui sont sous cure à base de jus de fruit) ;
17. Patientes déjà incluses dans un autre essai thérapeutique évaluant un produit médical d'investigation ou ayant reçues un produit médical d'investigation dans les 3 mois ;
18. Antécédent de précédents cancers :
 - Tout autre stade II, III, IV de cancer dans les 5 années précédant l'inclusion de la patiente dans l'étude – cependant, les cancers du sein primitifs multiples (cancers controlatéraux/ipsilatéraux, rechutes locales) sont permis à conditions que les tumeurs aient été ER+
 - Antécédent de cancer hématologique ;
19. Personnes dépourvues de leur liberté ou sous tutelle ou dans l'incapacité de donner leur consentement ;
20. Femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes susceptibles de procréer doivent prendre des mesures contraceptives non hormonales adéquates (méthodes contraceptives de barrière, dispositifs contraceptifs intra-utérins, stérilisation ; les agonistes de la LHRH ne peuvent être considérés comme des mesures contraceptives efficaces) pendant la durée du traitement de l'étude et pendant 90 jours suivant l'interruption du traitement. Un test sérique de grossesse doit être négatif chez les femmes pré-ménopausées ou chez les femmes ayant une aménorrhée de moins de 12 mois.

CRITERES D'INCLUSION, PARTIE RANDOMISATION (ETAPE 2):

1. Patientes incluses et traitées dans le cadre du protocole PADA-1 et recevant une combinaison d'inhibiteur d'aromatase et de palbociclib ;
2. Détection de la survenue d'une mutation *ESR1* au niveau de l'ADN tumoral circulant comme définie dans le protocole (voir section 4.4) ;
3. Absence d'une progression tumorale concomitante prouvée selon les critères RECIST 1.1 ;
4. Espérance de vie > 3 mois ;
5. OMS 0-2 ;
6. Patientes qui ont été informées et ont signé le consentement spécifique à la partie randomisation du protocole.

CRITERES DE NON INCLUSION, PARTIE RANDOMISATION (ETAPE 2):

1. Patientes qui ont stoppé soit l'inhibiteur d'aromatase soit le palbociclib pour plus de 4 semaines consécutives ;
2. Patientes présentant/ayant présenté une crise viscérale liée à leur cancer du sein sous-jacent ;
3. Patientes pour qui la tolérance au palbociclib n'est pas compatible avec la poursuite de ce traitement.

CRITERES D'INCLUSION, CHANGEMENT DE LIGNE (ETAPE 3) :

1. Patientes incluses dans l'étude PADA-1 et qui ont été randomisées dans le bras de traitement A n'entraînant pas de changement de traitement (inhibiteur d'aromatase + palbociclib) suite à la détection de mutation *ESR1* au niveau l'ADN tumoral circulant ;
2. Patientes pour qui une progression tumorale a récemment été documentée (RECIST 1.1).

CRITERES D'INCLUSION, ETUDES TRANSLATIONNELLESUR DES BIOPSIES:

1. Patiente éligible à l'étude principale ;
2. Patientes présentant des métastases (ou une tumeur primitive en cas de maladie localement avancée ou de stade IV lors du diagnostic) qui peuvent être biopsiées, à l'exception des métastases osseuses ;
3. Information de la patiente et signature du consentement éclairé spécifique (études translationnelles), avant toute procédure spécifique de l'étude, prélèvements et analyses ;

CRITERES DE NON INCLUSION, ETUDES TRANSLATIONNELLES A PARTIR DE BIOPSIES:

1. Patientes avec des métastases osseuses lorsqu'il s'agit du seul site biopsiable de la maladie;
2. Patientes pour qui toutes les lésions cibles figurent dans une région précédemment irradiée, excepté si une progression a été clairement observée avant l'inclusion dans l'étude sur au moins l'une d'entre elles ;

CO-ENDPOINT PRIMAIRES:

- La toxicité hématologique des patientes avec des métastases osseuses sera étudiée en utilisant la classification internationale des toxicités « Common Terminology Criteria for Adverse Events » (CTCAE), version 4.03.
- La survie sans progression (SSP) correspond au temps écoulé entre la randomisation (suite à la détection de la mutation *ESR1* au niveau de l'ADN tumoral circulant) et la progression tumorale (identifiée par l'investigateur selon les critères RECISIT v1.1) ou le décès (selon l'évènement survenant en premier) – chez les patientes randomisées.

ENDPOINTS SECONDAIRES:

- La survie sans progression correspond au temps écoulé entre l'inclusion et la progression tumorale (identifiée par l'investigateur selon les critères RECISIT v1.1) ou le décès (selon l'évènement survenant en premier) – chez toutes les patientes incluses qu'elles prennent du fulvestrant en 2^{ème} et/ou en 3^{ème} ligne de traitement.
- La survie sans progression correspond au temps écoulé entre la randomisation et la seconde progression tumorale ou décès (selon l'évènement survenant en premier) – chez les patientes participant à l'étape 3 (c.à.d les patientes qui n'ont pas été randomisées dans le bras fulvestrant + palbociclib après détection de la mutation *ESR1* dans l'ADN tumoral circulant).
- Description de toutes les toxicités de grades 2-4 et des taux d'incidence des évènements indésirables graves (EIGs) dans la population globale et à chaque étape de traitement.
- Survie globale mesurée à partir de la date d'inclusion jusqu'au décès de la patiente – chez toutes les patientes incluses.
- Qualité de vie obtenue à partir de questionnaires QLQ-C30 remplis par les patientes à l'inclusion, à la randomisation, et tous les 2 cycles jusqu'à la progression de la maladie (incluant les patientes qui changent tardivement de traitement du bras A vers le bras B).

ENDPOINTS TRANSLATIONNELS:

- Description de l'incidence de nouvelle tumeur et de mutations au niveau de l'ADN tumoral circulant liée à l'apparition d'une résistance de la maladie suite à l'association palbociclib - hormonothérapie.
- Description de la prévalence des mutations au niveau tumoral et au niveau de l'ADN tumoral circulant en dehors de la mutation de type *ESR1*, avant (biopsie tumorale et ADN tumoral circulant), pendant (ADN tumoral circulant) et après (biopsie et ADN circulant tumoral) traitement par palbociclib et hormonothérapie.
- Définir si les biomarqueurs d'ADN tumoral circulant autre que les mutations de type *ESR1* pourraient permettre un diagnostic précoce de la progression.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

IDENTIFICATION DES PRODUITS ET ADMINISTRATION:

Nom du médicament (DCI)	Nom Commercial	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Palbociclib	Ibrance®	Gélules	Voie orale	125mg/jour pendant 21 jours suivi de 7 jours de pause afin de réaliser un cycle complet de 28 jours
Letrozole	Femara® + médicament générique	Comprimés	Voie orale	2.5 mg par jour
Anastrozole	Arimidex® + médicament générique	Comprimés	Voie orale	1 mg par jour
Exemestane	Aromasin® + médicament générique	Comprimés	Voie orale	25 mg par jour
Fulvestrant	Faslodex®	Injectable	Intra-musculaire	500 mg en injection intra-musculaire à J1 et J15 du cycle 1 puis à J1 de chaque cycle suivant (1 cycle = 28 jours)

SCHEMA THERAPEUTIQUE

Schématiquement, trois étapes peuvent être distinguées.

A noter que toutes les patientes ne participeront pas aux différentes étapes de cette étude.

➤ **Première étape** (N=800 patientes attendues)

Toutes les patientes incluent dans l'étude seront traitées par du palbociclib 125 mg une fois par jour pendant 21 jours suivi de 7 jours de pause, soit un cycle complet de 28 jours, en association avec un inhibiteur de l'aromatase (létrozole, anastrozole ou exemestane, selon les choix de l'investigateur et selon les résumés des caractéristiques du produit) administré en continue. La mutation au niveau du gène ESR1 de l'ADN tumoral circulant sera évaluée à intervalle régulier. Cette première étape prendra fin suite à la détection de la mutation au niveau du gène ESR1 de l'ADN tumoral circulant (les patientes seront ensuite randomisées pour la suite de leur traitement, voir plus bas) ou lors de la survenue d'une progression tumorale selon les critères RECIST (fin des traitements protocolaires).

➤ **Deuxième étape** (N=160 patientes attendues)

Les patientes pour qui la mutation ESR1 au niveau de l'ADN tumoral circulant sera détectée (N=160) seront randomisées (1:1) et traitées par:

- BRAS A: même schéma thérapeutique (aucun changement de traitement); pour ces patientes, cette seconde phase de traitement prendra fin à la suite d'une progression tumorale détectée selon les critères RECIST, lors de laquelle, les patientes pourront entrer dans une 3^{ème} phase de traitement (changement de ligne afin de recevoir du fulvestrant + palbociclib, voir plus bas).

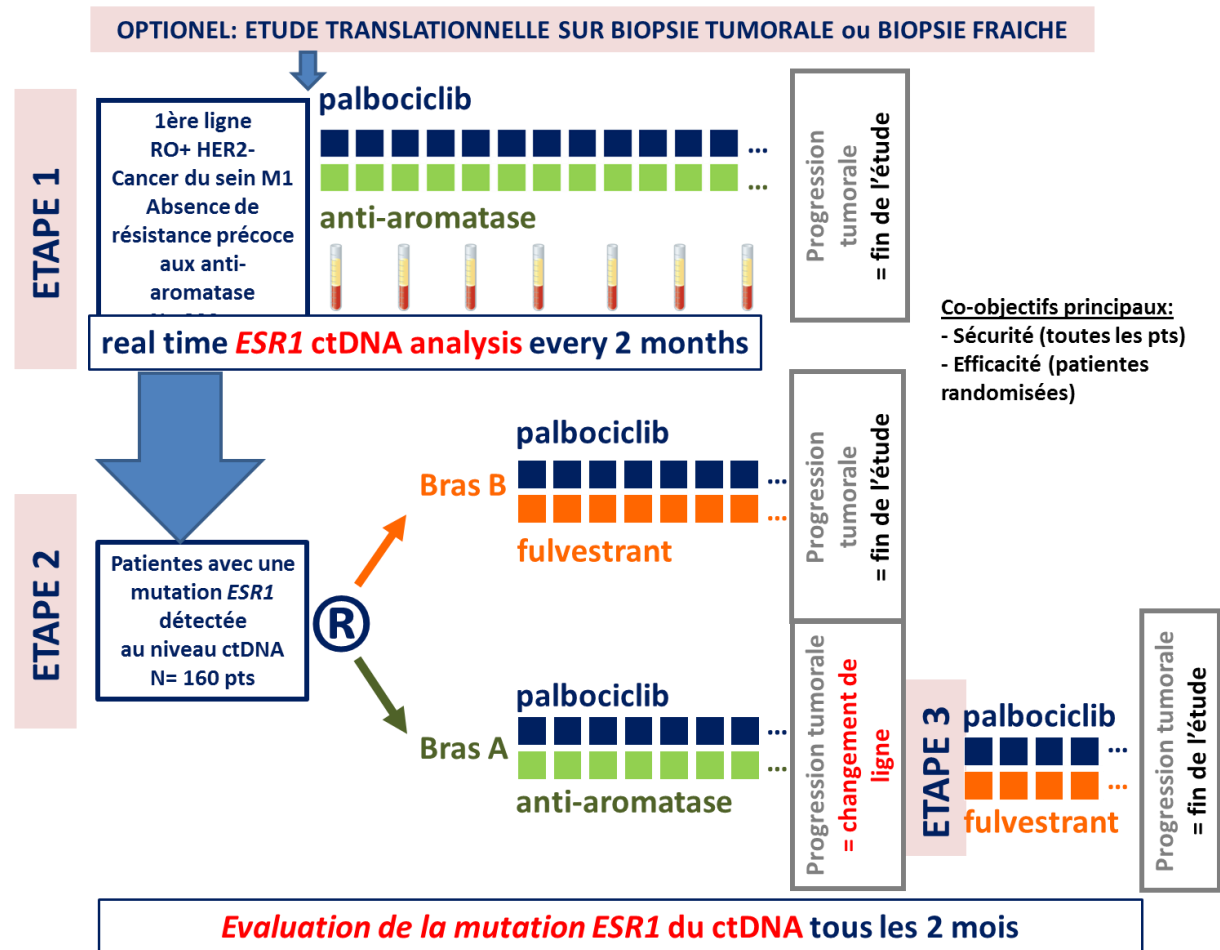
OU

- BRAS B: palbociclib 125 mg une fois par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours de pause, soit un cycle complet de 28 jours, en association avec du fulvestrant, un régulateur négatif sélectif du récepteur des œstrogènes, 500 mg administré en intramusculaire aux jours 1, 15, et 29 et une fois par mois par la suite. Pour ces patientes, la fin des traitements protocolaires correspondra à la progression tumorale selon les critères RECIST.

➤ **Troisième étape** (changement de ligne, N=80 patientes attendues)

Les patientes qui ont été randomisées dans le bras A, et qui de ce fait n'ont pas reçu du fulvestrant, se verront proposer un traitement par fulvestrant + palbociclib, après avoir progressé sous inhibiteur d'aromatase + palbociclib. Ce changement de ligne sera à la discrétion de

l'investigateur et de la patiente. Pour les patientes participant à cette troisième étape, la fin du traitement protocolaire correspondra à la progression tumorale sous fulvestrant + palbociclib.



Les patientes pour qui la dose de palbociclib a été réduite (quelque soit l'étape de traitement), recevront le même dosage aux cycles et phases de traitement suivantes.

Pour toutes les études translationnelles, il sera demandé aux patientes si elles souhaitent donner les reliquats de leur échantillons sanguins, y compris pour l'évaluation d'autres biomarqueurs à partir de l'ADN tumoral circulant qui pourraient prédire la progression tumorale ou permettre d'identifier des cibles thérapeutiques.

ETUDES TRANSLATIONNELLES:

- **Etude translationnelle additionnelle sur l'ADN tumoral circulant:** il sera demandé à toutes les patientes participant de donner jusqu'à 20 ml de sang supplémentaires (prélevés dans des tubes Streck®) pour rechercher d'autres biomarqueurs à partir de l'ADN tumoral circulant à l'inclusion (20 ml de sang), après quatre semaines de traitement (10 ml de sang), et ensuite tous les deux cycles de traitement (10 ml de sang) lors des évaluations obligatoires relatives à la recherche de la mutation *ESR1* et à chaque progression (20 ml de sang).
 - **Etude translationnelle additionnelle sur les échantillons tumoraux:** il sera demandé à toutes les patientes participant à l'étude principale de participer à l'étude translationnelle sur les échantillons tumoraux dont l'objectif est de rechercher des changements génétiques à l'origine d'une résistance précoce ou tardive à la combinaison palbociclib et hormonothérapie. Cette étude sera faite de préférence sur une biopsie fraîche (pour les patientes éligibles) ou sur du tissu tumoral archivé
 - **Une biopsie fraîche** (de préférence): Selon l'éligibilité de la patiente (voir les critères d'éligibilités), une biopsie de la tumeur sera réalisée avant le début du traitement chez les patientes éligibles et sera ensuite proposée à progression.
- OU**
- **Tissu tumoral archivé:** les patientes qui ne sont pas éligibles ou qui ne souhaitent pas participer aux études ancillaires nécessitant une biopsie fraîche (décrites ci-dessus) se verront proposer de participer à une étude ancillaire nécessitant du tissu tumoral archivé.

DUREE DU TRAITEMENT:

- Jusqu'à progression de la maladie (critères RECIST) pour les patientes non randomisées ou pour les patientes randomisées dans le bras B ;
- Les patientes randomisées dans le bras A auront le choix de changer de ligne de traitement et de recevoir du palbociclib plus du fulvestrant après la première progression tumorale (troisième étape). Pour ces patientes, la fin de la prise du traitement à l'étude correspondra à la progression tumorale sous fulvestrant + palbociclib.

ESCALADE DE DOSE (SI APPLICABLE):

NON APPLICABLE

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENTES INCLUSES ET RANDOMISEES ATTENDUES:

800 patientes seront incluent et évaluées pour la tolérance (étape 1).

160 patientes seront randomisées à la suite de la détection de mutation *ESR1* durant le traitement et évaluées pour la tolérance (étape 2).

CALCUL DE LA TAILLE DE LA POPULATION :

Le nombre de patiente à inclure est basé sur les co-objectifs principaux (efficacité et tolérance).

Co-objectif principal d'efficacité :

Afin d'évaluer si un changement d'hormonothérapie associé au palbociclib (à savoir, un changement précoce de la combinaison inhibiteur d'aromatase + palbociclib vers le fulvestrant + palbociclib) augmentera la SSP des patientes chez qui une mutation *ESR1* a été détectée au niveau de l'ADN tumoral circulant pendant le traitement par palbociclib et létrozole, nous avons émis l'hypothèse que:

- La SSP médiane des patientes pour qui le traitement est inchangé (létrozole + palbociclib, bras A) sera de **4 mois** (H0)
(ce délai entre la détection de l'ADN tumoral circulant et la progression tumorale est basé sur la littérature actuelle concernant l'ADN tumoral circulant)
- Les patientes qui changent précocement du fulvestrant + palbociclib (Bras B) présenteront un **hazard ratio de 0,57** (PFS médiane de 7 mois)
(ce hazard ratio a été observé dans l'essai SOFEA (Fribbens et al, 2016) entre le fulvestrant et le létrozole chez les patientes présentant des mutations ESR1)
- Le risqué alpha est fixé à **5%**
- Le risque beta est fixé à **7,5%**

Selon ces hypothèses, **160 patientes montrant une mutation *ESR1*** doivent être randomisées pour observer 148 évènements (progression tumorale).

Selon les publications scientifiques actuelles, nous estimons que les mutations *ESR1* peuvent être détectées au niveau de l'ADN tumoral circulant chez 20% des patientes traitées par inhibiteur d'aromatase. **Une population de 800 patientes traitées par inhibiteur d'aromatase et palbociclib est donc nécessaire** pour observer la survenue de mutations *ESR1* chez 160 patientes lors du traitement.

Co-objectif principal de tolérance :

Obtenir des données de tolérance supplémentaires sur une large population de patientes traitées par palbociclib + hormonothérapie (inhibiteur d'aromatase ou fulvestrant) et dans un contexte de pratique générale en oncologie qui pourrait aider à mieux comprendre les facteurs de risque entraînant des complications liées au traitement par palbociclib.

- Il est attendu que **10%** des patientes avec un cancer du sein présentent 1 épisode ou plus de **neutropénie grade 4** durant le traitement par palbociclib.

Ceci est le taux observé dans l'étude PALOMA-2, confirmé par la suite dans l'étude MONALEESA-2 avec un autre inhibiteur de cdk4/6 (Hortobagyi et al, 2016))

- Un sous-groupe de patientes présentant un taux **supérieur de 15% de neutropénie grade 4** durant le traitement, quelque soit le moment, nécessiterait une surveillance particulière .

Pour l'analyse principale de cette étude, nous faisons l'hypothèse que les métastases osseuses à l'inclusion seront associées à un taux plus important de neutropénies grade 4 (objectif principal; les caractéristiques des autres patientes seront testées dans les objectifs secondaires).

- Etant donné que le taux de patientes atteintes de cancer du sein à un stade métastatique et présentant des métastases osseuses est de l'ordre de **60%**,

480 patientes présentant des métastases osseuses à l'inclusion permettront de mettre en évidence un taux de 15% de neutropénie de grade 4 avec une précision de 3% (Intervalle de confiance à 95% de $\pm 3\%$).Avec la population de **800 patientes** mentionnée ci-dessus, l'étude permettra d'évaluer à la fois le co-objectif principal d'efficacité avec une puissance statistique de 92,5 % et le co-objectif principal de tolérance avec une précision de 3%.

A noter qu'avec la population de 800 patientes mentionnée ci-dessus, les taux estimés d'incidence (définis comme le ratio du nombre d'évènement et du nombre de personne à risque par année) pour les évènements indésirables dans le cadre de cette étude (comme objectif secondaire) ; 95% CI (estimé en utilisant une distribution de Poisson) seront comme suit :

Taux d'incidence observé	95%CI borne inférieure	95%CI borne supérieure
0,5 %	0,24 %	0,94 %
1 %	0,6 %	1,6 %
5 %	4 %	6,2 %
10 %	8,5 %	11,6 %
50 %	46.6 %	53.6 %

F) ECHANTILLONS COLLECTES

TYPES D'ECHANTILLONS:

1/ ECHANTILLON SANGUIN POUR LA RECHERCHE DE MUTATION *ESR1*

Pour l'objectif primaire de l'étude, 20 ml de sang seront collectés à chaque point (à l'inclusion, 10 ml après le premier cycle et tous les 2 cycles à partir de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la fin de celle-ci et 20 ml à la progression)

Dépendent de l'approbation du patient:

- Les reliquats du plasma et du ctDNA collectés dans l'étude PADA-1 seront archivés à la bibliothèque d'UNICANCER pour des analyses translationnelles futures. Il sera demandé aux patientes si elles souhaitent donner les reliquats de leur échantillons sanguins, y compris pour l'évaluation d'autres biomarqueurs à partir de l'ADN tumoral circulant qui pourraient prédire la progression tumorale ou permettre d'identifier des cibles thérapeutiques.

2/ ETUDES TRANSLATIONNELLES OPTIONNELLES (APPENDICE 4):

- **Etude translationnelle additionnelle sur l'ADN tumoral circulant:** il sera demandé à toutes les patientes participant de donner jusqu'à 20 ml de sang supplémentaires (prélevés dans des tubes streck®) en même temps que les prélèvements sanguins obligatoires pour la recherche de mutation *ESR1* (20 ml à l'inclusion, 10 ml après le premier cycle et tous les 2 cycles à partir de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la fin de celle-ci et 20 ml à chaque progression), pour des analyses futures de recherche de biomarqueurs sur le ctDNA. (
- **Etude translationnelle additionnelle sur les échantillons tumoraux:** il sera demandé à toutes les patientes participant à l'étude principale de participer à l'étude translationnelle sur les échantillons tumoraux dont l'objectif est de rechercher des changements génétiques à l'origine d'une résistance précoce ou tardive à la combinaison palbociclib et hormonothérapie. Cette étude sera réalisée soit sur des biopsies fraîches congelées de préférence (pour les patients éligibles), soit sur du tissu tumoral archivé.
 - **Biopsie fraîche (de préférence):** selon l'éligibilité de la patiente (voir les critères d'éligibilité), une biopsie tumorale sera réalisée avant tout traitement pour les patientes éligibles et sera proposé à la progression. **OU**
 - **Echantillon tumoral archivé:** les patientes qui ne sont pas éligibles ou qui ne souhaitent pas participer aux études ancillaires nécessitant une biopsie fraîche (décrites ci-dessus) se verront proposer de participer à une étude ancillaire nécessitant du tissu tumoral archivé

Patiente identifiée

Présentation des consentements éclairés

Type de consentement signé	-Partie 1: 1 ^{ère} phase de traitement PADA1 (obligatoire)	-Partie 1: 1 ^{ère} phase de traitement PADA1 (obligatoire) - Partie associée principale PADA1	-Partie 1: 1 ^{ère} phase de traitement PADA1 (obligatoire) -Partie associée principale PADA1 - Partie translationnelle
Collection de sang ^a	A l'inclusion et tous les 2 cycles: 2 x 10 ml tubes Streck	A l'inclusion et tous les 2 cycles: 2 x 10 ml tubes Streck	A l'inclusion et à progression: 4 x 10 ml tubes Streck Au cycle 1 et tous les 2 cycles: 3 x 10 ml tubes Streck
Tumeur ^b		Tumeur primitive A la progression: Biopsie tumorale congelée (optionnelle)	Avant le début du traitement: Biopsie tumorale congelée (obligatoire) A la progression Biopsie tumorale congelée (optionnelle)

^a 2 tubes Streck devront être envoyés à la plateforme d'analyse ctDNA. Les reliquats ctDNA et échantillons supplémentaires seront stockés au CRB

^b Les échantillons seront stockés au CRB

G) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION: 36 MOIS

DUREE DE TRAITEMENT : JUSQU'A PROGRESSION DE LA MALADIE. LA PFS MEDIANE ATTENDUE EST DE 24 MOIS A COMPTER DE L'INCLUSION

DUREE DE SUIVI : SUIVI DU STATUT VITAL (2 ANNEES DE SUIVI)

DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DE L'OBJECTIF PRINCIPAL: 60 MOIS

DUREE GLOBAL DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI): 84 MOIS

H) TRIAL FLOW-CHART

VISITE	Inclusion	PHASE 1 AI + palbociclib			PHASE 2 (au moment de l'apparition de <i>ESR1_{mut}</i>) AI (bras A) <u>ou</u> Fulvestrant (bras B) + palbociclib		PHASE 3 (cross-over) Fulvestrant + palbociclib <i>seulement pour les patientes dans le bras A</i>		Fin du traitement ⁽⁺⁾ au moment de la progression	Suivi pendant 2 ans ⁽⁸⁾ tous les 6 mois (+/- 1 mois)
		Cycle 1	Cycle 2	tous les 2 cycles	randomisation	tous les 2 cycles	cross over	tous les 2 cycles		
Visite de la patiente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Critères d'inclusion / non-inclusion	X				X		X			
signature du consentement	X inclusion				X randomisation		cross-over (seulement pour les patientes du bras A) ^(#)			
EXAMENS PHYSIQUES										
ECOG	X		X	X	X	X	X	X		
Signes vitaux	X		X	X	X	X	X	X		
Antécédents	X									
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tolérance, toxicité		X	X	X	X	X	X	X	X	
EXAMENS PARACLINIQUES										
Examens radiologiques	X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾	X ⁽¹⁾	X ⁽²⁾	X ⁽²⁾		X ⁽²⁾	X	
12 lead ECG ⁽³⁾	X				X		X			
TESTS BIOLOGIQUES										
NFS, plaquettes ⁽⁴⁾	X ^(*)	X j1+j14	X j1+j14	X	X ^(*)	X	X ^(*)	X		
Ionogramme, glucose	X ^(*)	X	X	X	X ^(*)	X	X ^(*)	X		
Fonctions rénales et du foie	X ^(*)	X	X	X	X ^(*)	X	X ^(*)	X		
Test de grossesse	X									
MARQUEURS TUMORAUX (5)										
CA15-3, ACE	X	X								
QUALITY DE VIE										
QLQ-C30	X		X	X	X	X	X	X	X	
DETECTION DE LA MUTATION <i>ESR1</i>										
Echantillons sanguins (20 mL) ⁽⁶⁾	X		X	X	X	X	X	X	X	
TRAITEMENT										
Dispensation du palbociclib	X		X	x	X	X	X	X		
Dispensation de l'hormonothérapie ⁽⁷⁾	AI		AI	AI	AI (bras A) Fulv. (bras B)	AI (bras A) Fulv. (bras B)	Fulv. (bras A)	Fulv. (bras A)		

Ionogramme: sodium, potassium, calcium, magnésium

Fonctions rénales et du foie: créatinine, bilirubine totale, lactate déshydrogénase, ASAT, ALAT, PAL, γ GT.

Signes vitaux: pouls, pression artérielle, et température.

(#) A la randomisation, le patient accepte via le consentement la possibilité d'effectuer un cross-over de traitement.

(*) Les résultats des tests ou des examens réalisés lors des soins courants avant l'obtention de la signature du consentement et dans les 28 jours précédents le démarrage de l'étude (l'inclusion) pourront être utilisés (pour un scanner osseux la période peut aller jusqu'à 60 jours avant le début du traitement de l'étude)

(£) Il n'est pas nécessaire de refaire les évaluations tumorales, si l'examen a été réalisé dans les 28 jours qui précèdent la randomisation.

(¥) Il n'est pas nécessaire de refaire les examens biologiques, s'il date de moins de 14 jours avant la randomisation ou avant la progression de la maladie

(+) Une visite de fin de traitement (30 jours après la dernière prise de traitement) est requise pour évaluer la tolérance et la toxicité du traitement.

1. En phase 1, la fréquence de l'évaluation tumorale est laissée au choix de l'investigateur avec un maximum de 4 cycles entre deux évaluations tumorales.
2. En phase 2 et 3, la fréquence des évaluations tumorales doit être tous les 2 cycles pendant les 6 premiers mois. Après 6 mois à partir de la randomisation et jusqu'à la progression la fréquence de celles-ci peut être modifiées selon le choix de l'investigateur, mais ne doit pas dépasser 4 cycles entre deux évaluations tumorales
3. Un électrocardiogramme (12 dérivations) incluant les calculs de l'intervalle du PR, du QT, du RR et QRS doit être réalisé à l'inclusion, à la randomisation et à chaque fois que cela semble indiqué cliniquement.
4. NFS et les plaquettes sont à réaliser avant toute prise de traitement (à l'inclusion) et à chaque cycle durant le traitement, ainsi qu'aux jours **14 au cycle 1 et 2**. Si, cliniquement nécessaire des NFS et les plaquettes peuvent être réalisées.
5. Les marqueurs tumoraux biologiques (ACE and CA15-3) doivent être réalisés à l'inclusion et à la semaine 4.
6. Les échantillons biologiques doivent être prélevés avant la première prise des traitements de l'étude.
7. Inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant (fulv.) doivent être dispensés selon les pratiques courantes.
8. Pendant deux ans, un suivi post- traitement sera effectué tous les 6 mois pour collecter le statut vital du patient et les lignes thérapeutiques suivies. Un appel téléphonique est permis pendant cette période de suivi. .

NB: A l'inclusion, avec le consentement du patient, les échantillons tumoraux archivés seront collectés pour des recherches translationnelles.

ETUDES TRANSLATIONNELLES (OPTIONNELLES)

Ces études seront proposées à toutes les patientes.

VISITE	J0	Cycle 1	Cycle 2	tous les 2 cycles	randomisation	tous 2 cycles	cross over	tous 2 cycles	au moment de la progression	tous les 6 mois (+/- 1 mois)
Visite patiente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signature du consentement (études translationnelle)	X inclus -sion									
Etude ctDNA stud										
1 ou 2 tubes streck (Jusqu'à 20 mL de sang)	X ⁽²⁾	J28	X	X	X	X	X	X	X ⁽²⁾	
Etude échantillon tumoral : BIOPSIES FRAICHES										
Critères Inclusion / non-inclusion	X									
Echantillon de tumeur fraîche (1)	X								X	
Etude d'échantillon tumoral : TISSUE ARCHIVE										
pour les patientes non éligibles ou qui déclinent la biopsie fraîche										
Echantillon tumoral archivé	X									

1. Une biopsie du site métastatique (tumeur fraîche congelée) sera collectée à l'inclusion avant que la patiente ne commence le palbociclib et l'hormonothérapie et au moment de la progression tumorale (cette biopsie sera réalisée au niveau du site métastatique). Le tissu sera immédiatement congelé dans l'azote et stocké à -80°C ou dans l'azote. Les échantillons seront enlevés par un transporteur.
2. A l'inclusion et au moment de la progression, 20 ml de sang (2 tubes streck®) seront collectés, à chacun des autres points, seulement 10 ml de sang seront collectés (1 tube streck®)