

## SYNOPSIS SAFIR 03

Version 1.1 – 13 Avril 2023

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
<b>Numéro de code promoteur du protocole :</b> UC-GMP-2206	
<b>Version (N° et date):</b> 1.1– 13 Avril 2023	
<b>Titre de l'essai :</b> Programme de dépistage de l'ADN tumoral circulant chez des patients présentant un cancer de sein métastatique HR+/HER2 négatif pour la détection des patients à haut risque de récurrence sous traitement par un inhibiteur CDK4/6, suivi d'une étude randomisée de phase II comparant l'alpélisib au ribociclib, tous deux associés au fulvestrant, chez les patients présentant des mutations <i>PIK3CA</i> ciblables persistantes.	
<b>Phase (pour les essais médicament):</b> Phase II	
<b>Titre de l'essai facilement compréhensible :</b> Détection de l'ADN tumoral dans le sang des patients recevant un traitement standard pour un cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs (HR+) et n'exprimant pas HER2 (HER2 négatif) comme outil de guidage pour adapter au plus tôt le traitement en fonction du type moléculaire de la tumeur et du risque de rechute.	
<b>Titre abrégé :</b> SAFIR 03	
<b>Investigateur Coordonnateur :</b> Fabrice ANDRE & Caroline BAILLEUX	
<b>Nombre de centres :</b> 40	<b>Nombre de patients :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Environ 1080 patients pour la partie sélection moléculaire</li><li>- 162 patients pour la partie randomisation</li></ul>
B) IDENTIFICATION DU SPONSOR	
<b>PROMOTEUR :</b> <input checked="" type="checkbox"/> UNICANCER <input type="checkbox"/> AUTRE, PRECISEZ :	
<b>Nom :</b>	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
<b>Personne à contacter :</b>	<b>M. François LEGRAND</b> <b>Chef de Projets</b> R&D UNICANCER Tel : +33 (0)1 73 79 73 02 Email : <a href="mailto:safir03@unicancer.fr">safir03@unicancer.fr</a>

## C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

### INDICATION :

Les patients éligibles à la phase de sélection moléculaire de l'étude sont des femmes (pré ou post-ménopausées) ou des hommes de plus de 18 ans diagnostiqués d'un cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs (HR+), à récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 négatifs (HER2-), et qui sont éligibles à un traitement par un inhibiteur CDK4/6 associé au fulvestrant, dans un contexte d'hormono-résistance (progression métastatique survenue pendant ou dans l'année qui suit la fin du traitement hormonal adjuvant)..

### RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE) :

#### Valeur pronostique de l'ADN circulant tumoral (ADNct) chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique

Dans le cancer du sein métastatique, la chute d'ADNct au cours des 4 premières semaines de traitement a une valeur pronostique. Deux études ont montré qu'une absence de chute de l'ADNct en dessous de la médiane est associée à de mauvais résultats. Dans le contexte métastatique de deuxième ligne, l'analyse exploratoire de l'étude PALOMA3 a montré que la PFS médiane pour les patients sans chute d'ADNct était de 4 mois vs 11,2 mois avec chute d'ADNct (O'Leary 2018, Hrebien 2019 ; Mosele 2020).

Dans le traitement de première ligne de la maladie métastatique, l'étude translationnelle BiotalEE a été récemment rapportée à San Antonio par Bianchini et al. (BIANCHINI 2021). Cette étude a inclus 287 femmes ménopausées traitées par létrozole et ribociclib. Les participants ont eu des biopsies liquides prélevées au départ (jour 0), au jour 15 du cycle 1, au jour 1 du cycle 2 et à la première imagerie à environ 12 semaines. L'analyse de l'ADNct a été effectuée à l'aide d'un panel qui couvre les exons codants de 39 gènes liés au cancer du sein. Au départ, 43,0 % des patients avaient des mutations cibles détectées. Une dynamique ctDNA forte et robuste a été observée au cours du premier cycle. Parmi les patients présentant une mutation détectable au départ, le traitement par ribociclib plus létrozole a entraîné une clairance de l'ADNc chez 47,1 % des patients au jour 15 et 52,4 % des patients au jour 1 du cycle 2. Le groupe obtenant la clairance de l'ADNc au jour 15 était associé à un risque de progression significativement plus faible avec un hazard ratio de 0,51 (P = 0,022). Une analyse similaire au jour 1 du cycle 2 a également montré une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients présentant une mutation cible initiale avec clairance de l'ADNct (HR, 0,44 ; P = 0,052).

Notre équipe a analysé des échantillons de l'essai clinique PADA-1 (BIDARD 2021). PADA-1 a été conçue pour évaluer l'utilité clinique de l'analyse séquentielle de l'ADNct pour l'émergence de mutations ESR1 afin de déclencher un basculement précoce du traitement AI plus palbociclib au fulvestrant plus palbociclib. L'étude a inclus 1 017 patients et a été positive sur son critère principal. Nous avons eu accès à 372 échantillons appariés depuis le départ et 4 semaines. Ils ont été analysés à l'aide des tests Guardant Health 360 (GH360) pour la détection de l'ADNct. Tout d'abord, un panel ciblé basé sur le séquençage de nouvelle génération a été utilisé pour caractériser les altérations génomiques somatiques sur l'ADNct dans 73 gènes (avec des variants somatiques connus dans différents types de cancers). Une deuxième analyse a été limitée à 11 mutations connues comme drivers dans le cancer du sein (PIK3CA, GATA3, TP53, AKT1, ERBB2, BRCA1, BRCA2, ATM, ASR1, PALB2 et RB1). La méthode de réponse moléculaire (MR) sur ctDNA de Guardant Health est basée sur la méthode précédemment publiée par Zhang et al. (ZHANG 2020). La MR était définie par une diminution de 50 % de l'ADNct (MR<0,5). ctDNA Low fait référence à l'absence de mutations somatiques, ou à des mutations somatiques détectées à des niveaux inférieurs à la limite de quantification du changement du niveau d'ADNct. Les sujets à faible ADNct se sont comportés comme des répondeurs moléculaires et ont été regroupés pour l'analyse de HR. En utilisant l'ensemble du panel de 73 gènes, la réponse moléculaire s'est avérée peu discriminante sur la PFS entre répondeurs (MR) et non répondeurs (non-MR). La MR déterminée avec le panel sélectif du sein de 11 mutations conductrices a amélioré la capacité prédictive

du test. Moins d'échantillons étaient évaluables pour la MR (169 échantillons, 45 %). Parmi eux, 22 échantillons (13 %) ont été classés non-MR et 147 échantillons (87 %) MR. La PFS a été améliorée pour MR+ctDNA<sub>low</sub> avec un HR=4,44 (IC à 95 % 2,86-6,91, p < 0,001. La PFS médiane de la population non MR n'était que de 8 mois contre 30 mois pour MR+ctDNA<sub>low</sub> (BAILLEUX et al, SABCS 2022).

Pour l'étude actuelle, nous utiliserons les tests Guardant Health pour la détection de l'ADNct avec le panel de 11 gènes et le point de cutt-of validé sur les échantillons PADA-1.

Le programme SAFIRO3 vise l'identification précoce des patients sans surexpression HER2, RH+, hormono-résistants afin de les orienter vers une stratégie thérapeutique innovante. Les patients résistants à l'IA dont les tumeurs présentent une mutation *PIK3CA* seront orientés vers le protocole SAFIR3-ARRIBA testant l'introduction précoce de l'alpélisib (ANDRE 2019).

### **Efficacité de l'alpélisib chez les patients avec un cancer du sein difficile à traiter.**

L'alpélisib est un inhibiteur sélectif  $\alpha$  de PI3KCA. Plusieurs résultats suggèrent que l'alpélisib pourrait être efficace chez les patients atteints de cancers du sein réfractaires et difficiles à traiter.

Tout d'abord, l'essai SOLAR-1 a démontré le bénéfice de l'alpélisib en terme de PFS comparé au placebo, tous deux combinés au fulvestrant pour traiter des patients post-ménopausés, atteints d'un cancer du sein métastatique HR+ HER2-, avec une mutation *PIK3CA* qui présentait une résistance primaire aux inhibiteurs de l'aromatase (AI) (HR = 0.65; 95% CI: 0.50-0.85; p<0.001). (Andre, Ciruelos et al. 2019)

D'un point de vue fonctionnel, alors que le traitement hormonal et les inhibiteurs de CDK4/6 ciblent la voie des œstrogènes, l'alpélisib cible un oncogène, ce qui suggère l'absence de résistance croisée.

L'activité de l'alpélisib a également été étudiée dans le cadre de l'étude BYLieve (NCT03056755) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé réfractaire, HR+, HER2-, *PI3KCA* muté, ayant immédiatement progressé lors ou après un traitement de première ligne standard par inhibiteur CDK4/6 associé à l'hormonothérapie. (Rugo, Lerebours et al. 2021). Dans la cohorte A, l'alpélisib combiné au fulvestrant a été administré à 121 patientes présentant une mutation *PIK3CA* et ayant progressé sous inhibiteur CDK4/6 +AI. 22 % d'entre elles étaient préménopausés et ont été traitées par l'alpélisib combiné au fulvestrant + la goséréline ou la leuproréline. (Rugo, Lerebours et al. 2021). Le critère d'évaluation principal, la PFS, a été atteinte avec une médiane de 7,3 mois (IC 95 % 5-6-8-3) (Rugo, Lerebours et al, SABCS 2020 abstract PD2-07).

L'étude ByLieve a été conçue sans bras de comparaison. Cependant, une analyse appariée/pondérée a comparé la cohorte alpélisib à une cohorte de vrai vie. (Turner, Chia et al. 2021). Chez les patients traités par alpélisib, la PFS était comprise entre 6,5 et 8,0 mois, contre 3,4 à 3,7 mois pour les patientes ayant reçu des traitements standard dans la cohorte de vrai vie. Le HR pour les différentes méthodes était compris entre 0,46 et 0,64, démontrant le bénéfice clinique de l'alpélisib associé au fulvestrant après avoir été traité par un inhibiteur de CDK4/6.

**Cette étude sera l'une des premières à vérifier si la détection précoce d'un cancer métastatique difficile à traiter, grâce à la cinétique de l'ADNct peut conduire à l'accès à d'autres stratégies thérapeutiques efficaces.**

**Elle a pour objectif de valider de manière prospective la valeur pronostique de la chute de l'ADNct et fournira des preuves de l'utilité clinique de cette chute de l'ADNct. En outre, elle permettra de mettre en place une infrastructure nationale qui sera utilisée pour tester de nouveaux médicaments dans des lignes plus précoces.**

## METHODOLOGIE :

L'étude SAFIR 03 comprend :

- **Un programme de dépistage initial appelé SAFIR 03 - SCREENING** : Programme de dépistage sanguin par l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans l'objectif de décider d'un traitement pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexprimant pas HER2 (HER2 négatif).
- **Suivi d'une étude randomisée appelée SAFIR 03 - ARRIBA** : Etude randomisée comparant l'alpélisib au ribociclib, tous 2 associés au fulvestrant, chez les patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexprimant pas HER2 (HER2 négatif), et chez qui des niveaux significatifs d'ADN tumoral muté sur *PIK3CA* circulant sont détectées dans le sang après 4 semaines de traitement standard par inhibiteur de CDK4/6.

Après une phase initiale de sélection moléculaire (SAFIR 03 - SCREENING) visant à identifier les patients avec des tumeurs porteuses d'une mutation sur le gène *PIK3CA*, puis à détecter une persistance de la mutation *PIK3CA* dans l'ADNct, après 4 semaines sous un inhibiteur de CDK4/6, les patients seront inclus dans la phase de traitement (SAFIR 03 - ARRIBA), conçue comme une étude de phase II, randomisée, ouverte, multicentrique, pour comparer l'alpélisib au ribociclib en association avec le fulvestrant (dans le prolongement de la stratégie inhibiteur CDK4/6-fulvestrant).

## OBJECTIF PRINCIPAL :

Cette étude randomisée a pour objectif de comparer l'efficacité de l'alpélisib+fulvestrant à celle du ribociclib+fulvestrant, en termes de survie sans progression confirmée par un comité radiologique de revue indépendante (CRI), pour le traitement des femmes et des hommes présentant des mutations persistantes de *PIK3CA* des exons 4, 9 ou 20\* dans l'ADNct après 4 semaines de traitement avec n'importe quel inhibiteur CDK4/6-fulvestrant en première ligne de traitement de la maladie métastatique.

\* Également numéroté exon 5, 10 et 21 selon une classification récente : Ensembl Transcript ID : ENST00000263967.4, RefSeq : NM\_006218.4.

## OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Evaluer et comparer la survie sans progression (PFS) basée sur une revue locale, dans les groupes de l'étude
- Évaluer et comparer la survie globale (OS) dans les groupes de l'étude.
- Évaluer et comparer les taux de réponse objective (ORR) dans les groupes de l'étude.
- Évaluer et comparer la durée de la réponse (DoR) dans les groupes de l'étude.
- Évaluer et comparer le taux de bénéfice clinique (CBR) dans les groupes de l'étude.
- Évaluer et comparer le délai de réponse (TTR) dans les groupes de l'étude.
- Valider que les patients randomisés avec une mutation *PIK3CA* résiduelle dans l'ADNct présentent un plus mauvais pronostic comparé aux patients non randomisés.
- Évaluer la sécurité des traitements dans chaque bras.
- Décrire les patients non randomisés en termes de caractéristiques de la maladie, PFS et OS.

## DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

### SAFIR 03 - Screening : Programme de sélection

#### Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les patients doivent répondre à tous les critères suivants :

1. Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit de la phase de sélection avant toute procédure spécifique à l'étude,
2. Le patient est âgé de  $\geq 18$  ans,
3. Le patient a un cancer du sein métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement.
4. Le patient est atteint d'un cancer du sein HER2negatif (sans surexpression de HER2 selon les recommandations ASCO-CAP 2018),
5. Le patient a un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (HR+), défini comme ayant une expression du récepteur aux œstrogènes (ER) et/ou du récepteur à la progestérone (PR) dans  $\geq 10$  % des cellules tumorales,
6. Le patient a eu une rechute métastatique pendant ou dans l'année qui suit la fin du traitement hormonal adjuvant,
7. Le patient n'a pas reçu de traitement dans le contexte métastatique,
8. Le patient est éligible à un traitement de première ligne par un inhibiteur de CDK4/6 commercialisé (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) en association avec le fulvestrant, conformément à son autorisation de mise sur le marché,
9. L'échelle de statut de performance ECOG du patient est  $\leq 1$ ,
10. Le patient a une fonction hématologique et de ses organes adéquate,
11. Le patient présente une maladie mesurable ou évaluable selon RECIST v1.1,
12. Le patient doit être disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude,
13. Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale (ou équivalent).

### Critères de non-inclusion

Les patients ne sont pas autorisés à participer à la phase de sélection de l'étude s'ils répondent à l'un des critères suivants :

1. Exposition antérieure à des inhibiteurs de PIK3CA-AKT ou de CDK4/6,
2. Le patient a déjà initié le traitement par inhibiteur de CDK4/6,
3. Le patient présente une compression de la moelle épinière et/ou des métastases cérébrales symptomatiques ou progressives (sauf si asymptomatiques ou traitées et stables sans stéroïdes pendant  $\geq 30$  jours avant d'initier le traitement standard),
4. Le patient a un diagnostic établi de diabète de type I ou de type II non contrôlé (sur la base de la glycémie à jeun et de l'HbA1c),
5. Le patient est incapable d'avalier des comprimés,
6. Le patient a une hypersensibilité connue à l'un des excipients du traitement à l'étude, en particulier les patients allergiques au soja ou aux arachides,
7. Le patient a des antécédents de syndrome de malabsorption ou toute autre condition pouvant interférer avec l'absorption entérale, y compris, mais sans s'y limiter, une inflammation active de l'intestin (par exemple, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse) nécessitant un traitement immunosuppresseur,
8. Le patient présente toute condition/maladie pour laquelle l'investigateur considère que la participation à l'étude est inappropriée ou qui peut compromettre le traitement et le respect du protocole,
9. Le patient est privé de liberté ou sous tutelle.

## **SAFIR 03 - ARRIBA : ETUDE RANDOMISEE**

### **Critères d'inclusion**

Pour participer à la l'étude randomisée, les patients doivent répondre à tous les critères d'inclusion :

1. Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit de la phase de randomisation avant toute procédure,
2. Le patient présente une persistance de la mutation PIK3CA sur l'exon 4, 9 ou 20\*, déterminé par un dosage de l'ADN tumoral circulant (ADNct) après 4 semaines de traitement avec n'importe quel inhibiteur de CDK4/6 associé au fulvestrant,
3. Le patient doit avoir arrêté l'inhibiteur CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) au moins 7 jours avant la randomisation,
4. L'échelle de statut de performance ECOG du patient est  $\leq 1$ ,
5. L'espérance de vie du patient est jugée  $\geq 3$  mois,
6. Le patient a une fonction hématologique et de ses organes adéquate, telles que définies par les valeurs de laboratoire suivantes :
  - Numération absolue des neutrophiles  $\geq 1500/\text{mm}^3$ ,
  - Numération des plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - Hémoglobine  $\geq 9,0$  g/dL,
  - International Normalized Ratio (INR)  $\leq 1,5$  (sauf si le patient reçoit des anticoagulants et que l'INR se situe dans la fourchette thérapeutique d'utilisation prévue pour cet anticoagulant dans les 7 jours précédant la première dose du médicament à l'étude),
  - Créatinine sérique  $\leq 1,5 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN) ou clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min,
  - Bilirubine totale  $\leq 2 \times$  ULN ( $< 3$  ULN en cas de maladie de Gilbert documentée) ou bilirubine directe  $\leq 1,5 \times$  ULN,
  - Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 2,5 \times$  ULN, ou  $< 5,0 \times$  ULN si le patient présente des métastases hépatiques,
  - Amylase sérique à jeun  $\leq 2 \times$  ULN,
  - Lipase sérique à jeun  $\leq$  ULN,
  - Glycémie à jeun  $\leq 140$  mg/dL (ou  $\leq 7,7$  mmol/L) et hémoglobine glycosylée (HbA1c)  $\leq 6,4$  %,
7. Le patient doit avoir les valeurs de laboratoire suivantes dans les limites normales ou corrigées afin de rentrer dans les limites normales avec des suppléments avant la randomisation :
  - Potassium,
  - Magnésium,
  - Calcium total (corrigé pour l'albumine sérique),
8. Le patient doit présenter les paramètres d'un ECG standard à 12 dérivations (défini comme la moyenne des ECG réalisés en trois exemplaires) comme suit, avant la randomisation :
  - Intervalle QTcF  $< 450$  ms (en utilisant la correction de Fridericia),
  - Fréquence cardiaque au repos entre 50-90 bpm,
9. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un résultat négatif au test de grossesse sérique dans les 14 jours précédant l'inclusion à la phase d'essai randomisée,

10. Les hommes ou les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins 2 ans après la dernière dose du traitement à l'étude pour les femmes, et de 21 jours pour les hommes,
11. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.

\* Également numéroté exon 5, 10 et 21 selon une classification récente : Ensembl Transcript ID : ENST00000263967.4, RefSeq : NM\_006218.4.

### Critères de non-inclusion

Les patients ne sont pas éligibles pour participer à l'étude randomisée s'ils répondent à l'un des critères suivants :

1. Le patient est éligible à la chimiothérapie en raison d'une crise viscérale,
2. Femmes enceintes ou allaitantes,
3. Le patient a reçu plus de 2 cycles de l'inhibiteur de CDK4/6 en cours, associé au fulvestrant, avant la randomisation,
4. Le patient a interrompu le traitement par inhibiteur de CDK4/6 pendant plus de 14 jours avant la randomisation,
5. Le patient présente des signes de progression clinique ou radiologique de la maladie avant la randomisation,
6. Le patient présente des effets indésirables non résolus (grade  $\geq 1$ ), à l'exception de l'alopécie et des effets indésirables non résolus de grade  $\geq 2$  liés au fulvestrant ou à l'analogue de la LH-RH qui sont acceptables pour la randomisation,
7. Le patient est considéré comme présentant un risque médical élevé en raison d'une maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, un diabète sucré, une maladie pulmonaire cliniquement significative, un trouble neurologique cliniquement significatif, une pancréatite chronique, des infections fongiques, bactériennes ou virales actives non traitées/non contrôlées, ainsi que des infections virales actives connues par l'hépatite B, l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
8. Le patient présente actuellement une pneumopathie/une pneumopathie interstitielle documentée (le scanner thoracique réalisé avant le début du traitement de l'étude dans le but d'évaluer la tumeur doit être revu pour confirmer l'absence de toutes complications pulmonaires pertinentes),
9. Le patient a des antécédents de réaction cutanée grave, telle que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), l'érythème polymorphe (EM), la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS),
10. Le patient présente une ostéonécrose de la mâchoire non résolue,
11. Le patient souffre d'une maladie cardiaque cliniquement significative et non contrôlée et/ou anomalies de la repolarisation cardiaque, y compris l'un des éléments suivants :
  - Hypertension non contrôlée,
  - Insuffisance cardiaque congestive symptomatique : Classe  $\geq 2$  de la New York Heart Association (NYHA),
  - Angine de poitrine instable,
  - Accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation,

- Arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement, à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie supraventriculaire paroxystique traitées, ou anomalie de conduction pour laquelle le patient ne présente plus de risque d'arythmie grave (par exemple, patient atteint du syndrome de Wolff-Parkinson-White traité par ablation chirurgicale),
  - Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) <50% par une scintigraphie à acquisition multiple (MUGA) ou un échocardiogramme (ECHO) avant la randomisation.
  - Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou de syndrome du QT long congénital, ou l'un des éléments suivants avant la randomisation :
    - ✓ Présence de facteurs de risque de torsades de pointe, notamment une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigées, des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des antécédents de bradycardie cliniquement significative/symptomatique,
    - ✓ Utilisation concomitante de médicament(s) connu(s) pour allonger l'intervalle QT et/ou connu(s) pour provoquer des torsades de pointe et qui ne peut pas être interrompu (dans les 5 demi-vies ou 7 jours avant d'initier le traitement de l'étude) ou ne peut pas être remplacé par une alternative sûre,
    - ✓ Impossibilité de déterminer le QTcF (en utilisant la correction de Fridericia),
  - Pression artérielle systolique (PAS) >160 mmHg ou <90 mmHg,
12. Le patient a reçu une radiothérapie ≤4 semaines ou une irradiation à champ limité palliative ≤2 semaines avant de commencer le médicament de l'étude, ou n'a pas récupéré au grade 1 ou mieux des effets secondaires liés à cette thérapie (les exceptions incluent l'alopécie) et/ou chez qui ≥ 25% de la moelle osseuse a été irradiée,
13. Le patient consomme actuellement l'un des aliments, suppléments, préparations à base de plantes ou médicaments suivants qui ne peuvent être interrompus dans les 7 jours suivant le début du traitement de l'étude :
- Inducteurs ou inhibiteurs puissants connus du CYP3A4/5 (y compris le pamplemousse),
  - Médicaments métabolisés de façon prédominante par le CYP3A4/5, avec une fenêtre thérapeutique étroite,
14. Le patient présente une hypersensibilité connue à l'un des excipients du traitement à l'étude, en particulier les patients allergiques au soja ou aux arachides,
15. Le patient participe ou prévoit de participer à un autre essai clinique thérapeutique interventionnel. La participation simultanée à une étude observationnelle est acceptable,
16. Le patient présente des tumeurs malignes autres que celles à l'étude, à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérus et du carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau, traités de manière adéquate par biopsie conique. Les survivants du cancer, qui ont subi un traitement potentiellement curatif pour une tumeur maligne antérieure, sans preuve de rechute/récidive dans un délai ≥ 5 ans, et à risque négligeable de récurrence sont éligibles pour l'étude,
17. Le patient présente toute condition/maladie, pour laquelle l'investigateur considère que la participation à l'essai est inappropriée ou qui peut compromettre le traitement et le respect du protocole,
18. Le patient est privé de liberté ou sous tutelle.



### CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Le critère d'évaluation principal de la comparaison randomisée est la survie sans progression (PFS) confirmée par un comité radiologique de revue indépendante (CRI).

La PFS est définie comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date de la première progression documentée de la maladie confirmée centralement par un CRI ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Les évaluations de la tumeur sont revues et confirmées par un CRI basées sur RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009).

Les patients encore en vie au moment de l'analyse, sans progression radiologique documentée (y compris les perdus de vue) seront censurés au moment de la dernière date d'évaluation d'efficacité radiologique. Les patients qui interrompent le traitement de l'étude pour une raison autre que la progression confirmée par un CRI telle que définie par RECIST v1.1 ne doivent pas commencer un nouveau traitement antinéoplasique, dans la mesure du possible.

### CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

Les critères d'efficacité pour les patients randomisés sont :

- **Survie sans progression locale:** elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation du traitement standard et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Les évaluations de la tumeur sont faites par les investigateurs et basées sur RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009).
- **La survie globale:** elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore en vie à la date de cut-off (y compris les perdus de vue) seront censurés à la dernière date de vie connue.
- **Le taux de réponse objective :** il sera évalué par les investigateurs selon RECIST v1.1 et est défini comme la proportion de patients présentant une meilleure réponse globale de type réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP) pendant le traitement.
- **La durée de la réponse :** elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date de la première réponse complète (RC) ou partielle (RP) documentée et la date de la première progression documentée confirmée centralement par un CRI de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients sans progression radiologique à la date de cut-off seront censurés à la date de la dernière évaluation radiologique de la tumeur.
- **Taux de bénéfice clinique:** il sera évalué par les investigateurs selon RECIST v1.1. et est défini comme la proportion de patients présentant une meilleure réponse globale de type réponse complète (RC), réponse partielle (RP) ou maladie stable pendant le traitement.
- **Temps de réponse :** il est défini, pour les sujets présentant une réponse objective selon RECIST v1.1, comme le délai entre la randomisation et la première documentation d'une réponse objective confirmée par la suite.

Les critères d'efficacité pour les patients non-randomisés sont:

- **La survie globale :** elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date d'initiation du traitement standard et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore en vie à la date de cut-off (y compris les perdus de vue) seront censurés à la dernière date de vie connue.
- **Survie sans progression locale:** elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date d'initiation du traitement standard et la date de la première progression radiologique documentée de la

maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Les évaluations de la tumeur sont faites par les investigateurs et basées sur RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009).

Critère de validation de la valeur pronostique de la mutation PIK3CA résiduelle dans l'ADNct:

- La survie globale : elle est définie comme l'intervalle de temps entre la date d'initiation des soins standard et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore en vie à la date de cut-off (y compris les perdus de vue) seront censurés à la dernière date de vie connue.

Le critère d'évaluation de la sécurité est :

- L'évaluation de l'incidence des événements indésirables, gradés selon le NCI CTC-AE v5.

## D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

### Nom des médicaments et mode d'administration :

#### IMP

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Alpelisib	PIQRAY®	Comprimés	Orale	300 mg une fois par jour, tous les jours <sup>1</sup>
Ribociclib	KISQALI®	Comprimés	Orale	600 mg une fois par jour, 3 semaines de traitement/ 1 semaine de pause thérapeutique <sup>2</sup>
Fulvestrant	Tout produit sur le marché	250 mg in 5 mL solution (prefilled syringes)	Injection intramusculaire	Selon le standard de soin : 500 mg, tous les 28 jours (voir la notice du produit)

#### Non-IMP/ Traitement Auxiliaire

Analogue LH-RH (goséréline, leuproréline ou triptorelin)	Tout produit sur le marché	Voir la notice du produit	Voir la notice du produit	Selon le standard de soin : tous les 28 jours (voir la notice du produit)
--	----------------------------	---------------------------	---------------------------	---

<sup>1</sup> Alpelisib : les réductions de dose à 250mg et à 200 mg sont décrites à la section des adaptations de dose

<sup>2</sup> Ribociclib : les réductions de dose à 400mg et à 300 mg sont décrites à la section des adaptations de dose

### REGIMES THERAPEUTIQUES :

**Bras alpelisib (bras expérimental) :** alpelisib oral (300 mg par jour, en cycle de 28 jours) et fulvestrant selon la pratique standard. En outre, les femmes préménopausées et les hommes recevront un analogue de la LH-RH (goséréline ou leuproréline) tous les 28 jours  $\pm$ 3 jours, conformément à la pratique standard.

Ou

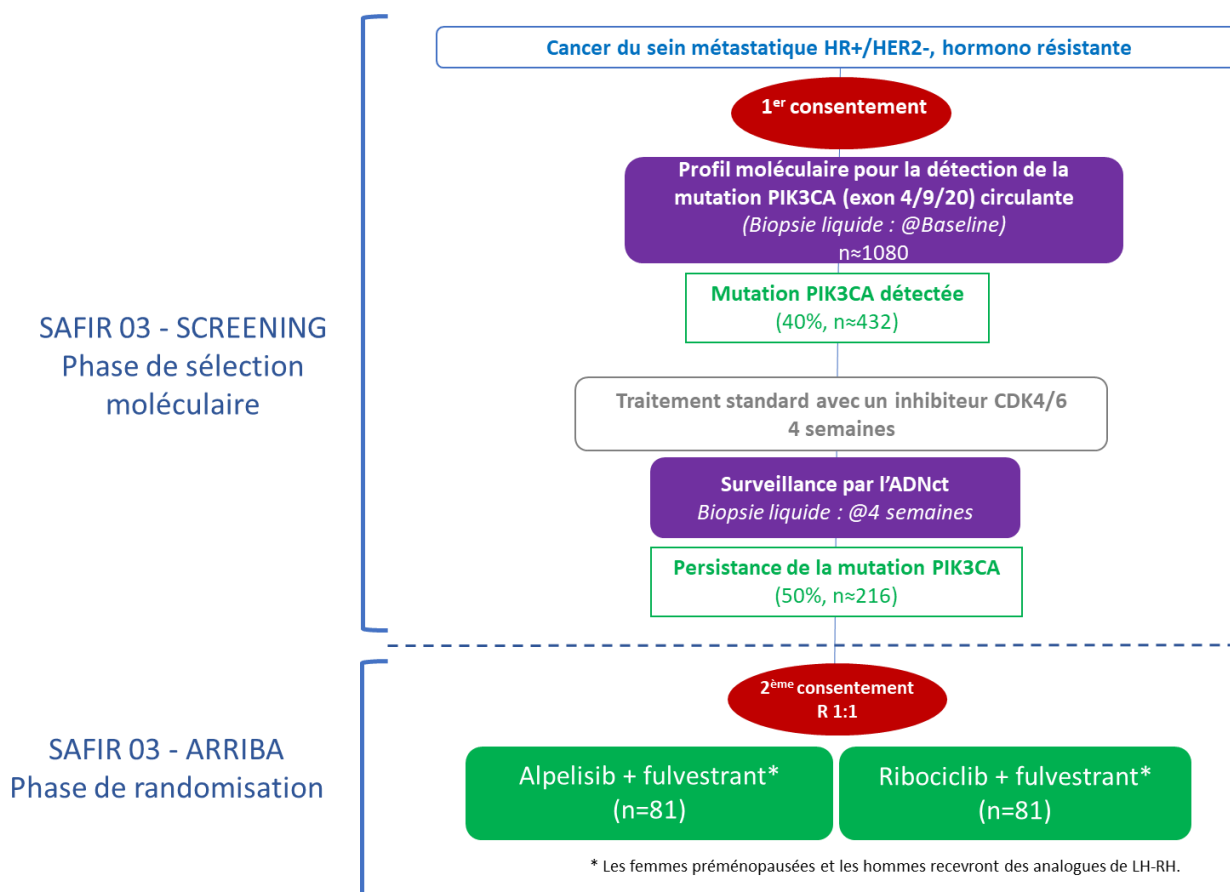
**Bras ribociclib (bras contrôle) :** ribociclib oral (600 mg par jour, 3 semaines de traitement/ 1 semaine de pause thérapeutique par cycles de 28 jours) et fulvestrant selon la pratique standard. En outre, les femme préménopausées et les hommes recevront un analogue de la LH-RH (goséréline ou leuproréline) tous les 28 jours  $\pm$ 3 jours, conformément à la pratique standard.

### DUREE DE TRAITEMENT :

Le traitement randomisé dans le cadre de SAFIR 03 - ARRIBA sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, conditions intercurrentes empêchant la poursuite du traitement, ou refus du patient.

Les investigateurs ne doivent pas interrompre le traitement lorsqu'ils observent une progression clinique. Une évaluation radiologique doit être organisée immédiatement après et confirmée centralement par un comité radiologique de revue indépendante (CRI).

### ORGANIGRAMME DE L'ETUDE :



## E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

### CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée en fonction de l'objectif principal de l'étude randomisée de phase II. L'objectif principal de l'étude randomisée SAFIR 03 - ARRIBA est d'évaluer la PFS des patients traités par alpelisib (bras expérimental) par rapport au ribociclib (bras contrôlé), tous deux associés à un traitement hormonal standard (fulvestrant, +/- un agoniste de la LH-RH [chez les femmes préménopausées et les hommes]).

La PFS médiane du bras témoin (placebo-fulvestrant) de l'étude SOLAR01 (Andre et al NEJM 2019) était de 5,7 mois (IC 95 %, 3,7 à 7,4).

O'Leary (Nat Med 2018) ont utilisé des échantillons de plasma provenant de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et incluses dans l'étude randomisée de phase III PALOMA-3 sur l'inhibiteur CDK4/6 palbociclib et le fulvestrant . Ils ont montré que le changement relatif du niveau de *PIK3CA* dans l'ADNct après 15 jours de traitement prédit fortement la PFS sous palbociclib et fulvestrant (les patientes avec *PIK3CA* CDR15 au-dessus de la médiane avaient une PFS inférieure à celles en dessous de la médiane (HR = 3,94, 95% CI 1,61-9,64)).

Sur la base de cette publication, l'hypothèse centrale de l'essai SAFIR 03 - ARRIBA est que les patients mutés *PIK3CA* qui ne répondent pas sur le plan moléculaire après 4 semaines de traitement par inhibiteur deCDK4/6 (pas de chute d'ADNct) ont un pronostic plus défavorable sous ribociclib + fulvestrant que l'ensemble de la "population mutée *PIK3CA*" (voir O'Leary), alors que ce n'est pas le cas sous alpelisib + fulvestrant (c'est-à-dire qu'il s'agit d'un marqueur prédictif du bénéfice de l'alpelisib). Par conséquent, nous supposons seulement une médiane de PFS de 5 mois sous ribociclib + fulvestrant pour les patients sans chute de l'ADNct, ce qui conduit à cibler un hazard ratio de 0,625.

En supposant une survie exponentielle, 148 événements sont nécessaires pour détecter un hazard ratio de 0,625 (correspondant à une augmentation de la médiane de survie de 5 à 8 mois) avec une puissance de 80 % à un niveau de signification bilatéral de 0,05 (en utilisant le test du logrank), avec une randomisation 1:1, et avec une analyse intermédiaire prévue pour l'efficacité lorsque 75 % des événements totaux sont atteints, et la futilité lorsque 40 % des événements totaux sont atteints (les deux avec des limites d'arrêt O'Brien Fleming).

En supposant un taux d'abandon de 10% sur la progression/survie à la quatrième année, un total de 162 patients seront randomisés sur une période de 48 mois. L'analyse sera effectuée lorsque le nombre d'événements de PFS aura été atteint ou lorsque le dernier patient randomisé sera parvenu à un suivi d'un an.

Nous supposons que 40% des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HR+, HER2- auront une mutation *PIK3CA* et que 40% d'entre eux auront suffisamment d'ADNct pour l'analyse après 4 semaines de traitement par inhibiteur de CDK4/6. Nous estimons que le taux de tumeurs avec suffisamment d'ADNct sera porté à 50% dans la population résistante aux traitements hormonaux, la proportion de tumeurs avec une mutation *PIK3CA* restant inchangée à 40%. Si nous supposons qu'environ 25 % des patients dont l'ADNct est suffisant pour l'analyse ne seront pas inclus dans l'étude randomisée de phase II, il faudra alors sélectionner environ 1 080 patients.

#### **METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :**

Le critère d'évaluation principal, la PFS confirmée centralement par un CRI, sera analysé dans la population en intention de traiter (ITT) lorsque le nombre requis d'événements (148 événements PFS) aura été atteint. L'analyse du critère principal sera basée sur un test du logrank stratifié sur les facteurs de stratification appliqués à la randomisation : métastases pulmonaires et/ou hépatiques (avec ou sans).

L'approche de Kaplan-Meier sera utilisée pour estimer les taux de survie pour chaque bras de traitement. Un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié sur les variables utilisées comme facteur de stratification lors de la randomisation sera utilisé pour estimer le rapport de risque entre les deux bras de traitement (c'est-à-dire l'ampleur de l'effet du traitement) et son intervalle de confiance (IC) à 95% après avoir vérifié l'hypothèse de risque proportionnel. Des covariables pronostiques supplémentaires seront ajoutées au modèle de régression des risques proportionnels de Cox dans une analyse de

sensibilité, comme le type d'inhibiteur de CDK4/6 utilisé pendant la phase de screening (palbociclib versus ribociclib versus abemaciclib).

L'analyse intermédiaire de futilité, utilisant les limites de O'Brien-Fleming, est prévue lorsque 40% des événements sont atteints.

L'analyse intermédiaire de l'efficacité, utilisant les limites de O'Brien-Fleming, est prévue lorsque 75% des événements sont atteints.

Une analyse de sensibilité est prévue en utilisant la PPS évaluée localement.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires :

L'OS sera analysée avec les mêmes méthodes que l'analyse de la PFS.

Le taux de réponse objective (par exemple, réponse complète ou réponse partielle), le taux de bénéfice clinique (par exemple, réponse complète, réponse partielle ou maladie stable), le temps de réponse, seront évalués et décrits par bras. La comparaison entre les groupes sera effectuée à l'aide du test de Mantel Haenszel en tenant compte des facteurs de stratification utilisés pour la randomisation.

L'analyse de la sécurité sera effectuée sur la population de sécurité.

## F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES

### TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Sang récolté à température ambiante :

Phase de sélection (SAFIR 03 – SCREENING)

- A l'initiation de la ligne de traitement standard
- A 4 semaine de l'initiation de la ligne de traitement standard (pour les patients présentant une mutation *PIK3CA* au premier prélèvement)

Phase de traitement (SAFIR 03 – ARRIBA)

- A progression de la maladie

### QUANTITE COLLECTEE :

2 tubes STRECK® de minimum 10mL

## G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 48 mois

PERIODE DE TRAITEMENT : 12 mois

PERIODE DE SUIVI : 12 mois

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 60 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 72 mois

**TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS : SAFIR 03 SCREENING - PHASE DE SELECTION**

Évaluations de l'étude	Visite initiale	Si mutation <i>PIK3CA</i> détectée dans l'ADNct	Si persistance de la mutation <i>PI3KCA</i> dans l'ADNct	Période de suivi pour les patients non randomisés
	J-7 du début du traitement par inhibiteur CDK4/6 et fulvestrant	A J29 après le début du traitement par inhibiteur CDK4/6 et fulvestrant	Vers J43 ( $\pm 7$ jours) après le début du traitement par inhibiteur CDK4/6 et fulvestrant	Actualisé tous les 3 mois
Obtention d'un consentement éclairé écrit (pour la phase de sélection)	X			
Vérification de l'éligibilité des patients	X			
Données démographiques (y compris le sexe et l'âge)	X			
Examen physique (poids, taille, ECOG PS)	X			
Caractéristiques et traitements liés au cancer du sein	X			
État de la maladie et survie				X
<b>Tests et résultats de l'ADNc</b>				
Prélèvement de sang (au moins 10mL dans des tubes STRECK x2)	X	X		
Orientation pour la décision thérapeutique (randomisation)			X	

## TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS : SAFIR 03 - ARRIBA ÉTUDE RANDOMISÉE

Cycle des traitements de l'étude (C) et jour (J) du cycle	Visite de Baseline	Visites durant le traitement						Visite de fin de traitement	Période de suivi <sup>h</sup>
		C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J15	CxJ1		
Occurrence de la visite (à partir du début du traitement de l'étude), ±3 jours durant le traitement	J-15 à J1	J1	J8	J15	J29	J43	Tous les 28 jours	Dans les 30 jours suivant la fin du traitement (±7 jours)	Actualisée tous les 3 mois
Obtention du consentement éclairé écrit (pour l'étude randomisée)	X								
Vérification de l'éligibilité des patients	X								
Randomisation (via eCRF)	X								
<b>COLLECTE DES ANTÉCÉDENTS ET TRAITEMENTS DU PATIENT</b>									
Antécédents médicaux (maladies et médicaments concomitants)	X								
Premier traitement anticancéreux reçu après l'étude									X
<b>SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ</b>									
Collecte et classement des effets indésirables (classés selon la classification CTCAE v5.0)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>TRAITEMENTS DE L'ÉTUDE</b>									
Administration de fulvestrant (et d'un analogue de la LH-RH chez les femmes préménopausées et les hommes), conformément à la pratique standard		X			X		X		
Administration de l'apélisib		En continu chaque jour							
Administration du ribociclib		En continu chaque jour, 3 semaines de travail / 1 semaine de repos							
Dispensation des traitements de l'étude au patient (apélisib/ribociclib/fulvestrant/analogue LH-RH)		X			X		X		
Retour des emballages et traitements non utilisés (apélisib/ribociclib) / Evaluation de l'observance du traitement					X		X	X	
<b>ÉVALUATIONS CLINIQUES</b>									
Examen physique (poids, ECOG PS, pression sanguine, pouls)	X	X <sup>f</sup>			X		X	X <sup>f</sup>	
Évaluation clinique de la maladie	X	X <sup>f</sup>			X		X		
Survie									X <sup>i</sup>
<b>TESTS DE LABORATOIRE<sup>a</sup></b>									
Bilans hématologiques (numération sanguine, plaquettes, hémoglobine, temps de prothombine <sup>b</sup> )	X	X <sup>f</sup>		X	X	X	X	X <sup>f</sup>	
Bilans biochimiques (créatinine, clairance de la créatinine [MDRD], bilirubine totale, AST, ALT, potassium, calcium total (corrige pour l'albumine), magnésium, sodium, phosphore, lipase et amylase)	X	X <sup>f</sup>		X	X	X	X	X <sup>f</sup>	

Cycle des traitements de l'étude (C) et jour (J) du cycle	Visite de Baseline	Visites durant le traitement						Visite de fin de traitement	Période de suivi <sup>h</sup>
		C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J15	CxJ1		
Occurrence de la visite (à partir du début du traitement de l'étude), ±3 jours durant le traitement	J-15 à J1	J1	J8	J15	J29	J43	Tous les 28 jours	Dans les 30 jours suivant la fin du traitement (±7 jours)	Actualisée tous les 3 mois
Surveillance de la glycémie : Pour tous les patients : glycémie à jeûn, HbA1c Spécifique à l'alpelisib : glycémie à jeûn, HbA1c	X <sup>c</sup>	X <sup>e</sup>	X	X	X	X	X	X <sup>f</sup>	
Test de grossesse sérique (pour les femmes en âge de procréer)	X <sup>d</sup>				X		X		
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>									
FEVG (Scintigraphie cardiaque ou échocardiogramme)	X								
ECG à 12 dérivations (en trois exemplaires) Pour tous les patients : Spécifique pour les patients sous ribociclib :	X <sup>e</sup>			X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>				
<b>ÉVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE</b>									
CT-scan ou IRM (selon RECIST v1.1)	X						X <sup>g</sup>		X <sup>g</sup>
<b>PRELÈVEMENTS D'ADNct</b>									
Prélèvement de sang (au moins 10mL par tube STRECK x2)								X (si progression)	

<sup>a</sup> Les tests de laboratoire peuvent être effectués au centre ou dans un laboratoire local ;  
<sup>b</sup> Temps de prothrombine à baseline seulement  
<sup>c</sup> Tous les patients au début de l'étude ; puis obligatoire pour les patients randomisés dans le bras alpelisib ;  
<sup>d</sup> Un test de grossesse sérique négatif est requis pour toutes les femmes en âge de procréer dans les 14 jours avant le début du traitement de l'étude ;  
<sup>e</sup> Tous les patients au début de l'étude ; puis obligatoire pour les patients randomisés sous le bras ribociclib qui sont passés du palbociclib ou de l'abemaciclib à la randomisation ; à tout moment si cela est cliniquement nécessaire. Les valeurs de l'ECG seront définies comme la moyenne des ECG réalisés en trois exemplaires.  
<sup>f</sup> Les procédures ne doivent pas être répétées si elles ont été effectuées dans les 7 jours précédents.  
<sup>g</sup> CT scan et/ou IRM toutes les 12 semaines à partir du début du traitement ; les évaluations de la tumeur doivent être poursuivies pendant la période de suivi post-traitement si l'abandon n'est pas lié à la progression de la maladie. Les évaluations doivent être poursuivies et documentées toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie confirmée centralement par un comité radiologique de revue indépendante (CRI)  
<sup>h</sup> Les données de suivi des patients doivent être mises à jour dans l'e-CRF à partir de leur dossier médical tous les 3 mois jusqu'au décès, au retrait du consentement, à la perte de suivi ou à la fin de l'étude, selon la première éventualité.  
<sup>i</sup> Les patients non randomisés verront la date de la première progression sous inhibiteur CDK4/6 et le statut de survie recueillis.