

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° UC-BCG-2010

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE PROMOTEUR : CCR5316

NUMERO DE CODE UNICANCER : UC-BCG-2010 / (CCR5316_GMP14_UCBG220_TRAKER)

VERSION (N° ET DATE) : N°2.0 – 16 AOUT 2021

TITRE DE L'ESSAI : Essai randomisé sur la détection précoce d'une rechute moléculaire par le suivi de l'ADN tumoral circulant et le traitement par palbociclib plus fulvestrant par rapport à une hormonothérapie standard chez les patients présentant un cancer du sein précoce ER-positif HER2-négatif.

TITRE ABREGE : TRAK-ER

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR INTERNATIONAL:

Nom : Pr Nicholas Turner

E-mail : nick.turner@icr.ac.uk

Tel : +44 2078118914

INVESTIGATEUR – CO-COORDONNATEUR INTERNATIONAL :

NOM : Pr Fabrice André

E-mail : FABRICE.ANDRE@GUSTAVEROUSSY.FR

Tel : + 33 (0)1 42 11 43 71

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR, FRANCE :

NOM : Dr Marie Robert

E-mail : Marie.Robert@ico.unicancer.fr

Tel : + 33 (0)2 40 67 98 36

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 40

- 20 centres français
- 20 centres anglais

NOMBRE DE PATIENTS AU TOTAL:

- 1100 patients pour la phase de surveillance de l'ADNtc
- 132 patients pour la phase thérapeutique randomisé
- 50 % en France

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

PROMOTEUR : THE ROYAL MARSDEN NHS FOUNDATION TRUST, LONDRES

REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR DANS L'UNION EUROPEENNE ET GROUPE COORDONNATEUR POUR LA FRANCE :

UNICANCER
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13 (France)

PERSONNE A CONTACTER :

DR SABRINA YARA
CHEFFE DE PROJET
R&D UNICANCER
TEL : +33 (0) 1 85 34 36 61
TEL : +33 (0) 6 13 92 20 70
email: s-yara@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION :

Patients ayant un cancer du sein précoce ER+/HER2- à haut risque de récurrence.

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE)

La détection d'une rechute moléculaire via l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) peut permettre d'identifier quels patients avec un cancer du sein ER+ rechutent sous hormonothérapie adjuvante.

Cet essai visera à démontrer que le palbociclib et le fulvestrant peuvent retarder ou empêcher une rechute chez les patients chez qui une rechute moléculaire avec ADNtc a été détectée.

L'essai TRAK-ER comportera deux phases : une phase de surveillance de l'ADNtc et une phase thérapeutique randomisée avec des patients présentant un ADNtc positif.

L'essai TRAK-ER mettra en place un programme de dépistage de l'ADNtc pour les patients présentant un cancer du sein ER+, recevant une hormonothérapie adjuvante et chez qui une hormonothérapie adjuvante standard est prévue pendant encore au moins trois ans. Les patients recrutés dans l'essai TRAK-ER présenteront des caractéristiques cliniques de risque élevé afin d'identifier un risque plus élevé de future rechute.

Des échantillons de sang seront recueillis pour l'analyse de l'ADNtc tous les trois mois pendant trois ans au maximum. Les dosages d'ADNtc seront utilisés afin d'identifier les personnes présentant un risque de rechute très élevé (c.-à-d. celles pour qui le résultat du test de dépistage de l'ADNtc est revenu positif) et de randomiser cette population à haut risque afin qu'elle reçoive une hormonothérapie standard ou l'association palbociclib/fulvestrant pendant deux ans au maximum.

METHODOLOGIE : Essai de phase II international, multicentrique, randomisé, en ouvert

OBJECTIF PRINCIPAL :

Phase de surveillance :

Évaluer l'incidence d'une détection de l'ADN tumoral circulant chez les patients présentant un cancer du sein ER+/HER2-

Phase de traitement :

Déterminer si l'association du palbociclib et du fulvestrant améliore la survie sans récurrence par rapport à une hormonothérapie standard chez les patients ayant un cancer du sein ER-positif / HER2-négatif et présentant de l'ADN tumoral circulant détectable au cours d'une hormonothérapie adjuvante.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Déterminer si l'association palbociclib/fulvestrant améliore l'intervalle sans rechute, la survie sans maladie invasive, la survie sans récurrence distante et la survie globale par rapport à une hormonothérapie standard.
- Comparer la survie sans rechute chez les patients qui présentent toujours un ADNtc négatif et les patients présentant un ADNtc positif randomisés afin de recevoir une hormonothérapie standard.
- Déterminer si la clairance de l'ADNtc avec l'association palbociclib/fulvestrant est associée à une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale.
- Déterminer si la clairance de l'ADNtc avec une hormonothérapie standard est associée à une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale
- Déterminer si l'association palbociclib/fulvestrant entraîne une amélioration de la clairance de l'ADNtc par rapport à une hormonothérapie standard.
- Évaluer la tolérance et l'innocuité des traitements
- Évaluer le taux de détection d'une maladie avancée déclarée au moment de la première détection de l'ADNtc.
- Évaluer le taux de détection d'une récurrence locale isolée au moment de la première détection de l'ADNtc.
- Évaluer la proportion de récurrences impliquant un ADNtc détecté avant une récurrence clinique.
- Évaluer le degré de détection de l'ADNtc lors de la première détection.
- Évaluer le délai entre la détection d'un ADNtc et la récurrence dans le groupe recevant une hormonothérapie à titre de soins courants.

OBJECTIF(S) EXPLORATOIRE(S) :

- Analyses moléculaires, y compris, mais sans s'y limiter, le séquençage de l'exome entier et le séquençage de l'ARN des biopsies de tumeurs primitives et métastatiques chez les patients qui récidivent afin de définir les mécanismes de résistance au traitement et d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.
- Suivre l'évolution clonale de la maladie résiduelle par une analyse séquentielle du plasma dans le cadre d'une rechute moléculaire.
- Analyse exploratoire des niveaux d'ADNtc et des mutations, et association avec la survie sans rechute et la survie globale.

CRITERES D'INCLUSION PHASE DE SURVEILLANCE :

1. Consentement éclairé signé pour participation à l'essai et au don d'échantillons de tissus et de sang.
2. Hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus
3. Score de performance ECOG égal à 0, 1 ou 2
4. Cancer du sein ER-positif (Score d'Allred 6/8 ou plus, ou coloration $\geq 10\%$ des cellules cancéreuses) et HER2-négatif (immunohistochimie 0/1 + et/ou hybridation in situ négatif prouvé histologiquement)
5. Patients présentant un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence selon au moins l'un des critères suivants :

Chirurgie primaire (aucun autre traitement avant la chirurgie)

- A. Quatre ganglions lymphatiques axillaires ou plus envahis ou un ganglion lymphatique supraclaviculaire positif au moment du diagnostic, ou
- B. Taille de la tumeur > 5 cm, quel que soit le statut des ganglions lymphatiques, ou
- C. 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires envahis et au moins l'un des critères suivants; i) taille de la tumeur > 3 cm, ii) grade histologique 3 iii) risque génomique élevé défini par un score de récurrence Oncotype Dx ≥ 26 , un score Prosigna ≥ 60 , un score de risque EPclin $\geq 4,0$ ou classé dans la catégorie de risque élevé selon MammaPrint, ou
- D. Au moins 15% de risque résiduel de décès prédit dans les 10 ans en utilisant le NHS PREDICT (voir l'annexe A3 sur le calcul du risque résiduel de décès prédit avec le PREDICT)

Chimiothérapie néoadjuvante (chimiothérapie avant la chirurgie)

- E. Au moins un ganglion lymphatique positif (micrométastase ou macrométastase) après chimiothérapie
- F. Ganglion lymphatique négatif et taille de la tumeur > 3 cm après chimiothérapie

Hormonothérapie néoadjuvante (Hormonothérapie avant la chirurgie)*

- G. Au moins un ganglion lymphatique positif (micrométastase ou macrométastase) après chimiothérapie
- H. Ganglion lymphatique négatif et taille de la tumeur > 3 cm après chimiothérapie

*Utiliser les critères de chirurgie primaire - la stadification de la taille de la tumeur et de l'envahissement des ganglions lymphatiques peut être soit la stadification pathologique après l'hormonothérapie, soit la stadification clinique initiale avant le traitement néoadjuvant.

6. Echantillon tumoral disponible issu de la biopsie tumorale archivée (provenant soit de la biopsie de diagnostic, de la chirurgie primaire ou, le cas échéant, de la maladie résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante)

- A. Les patients atteints de tumeurs bilatérales sont éligibles si les deux tumeurs sont ER-positives et HER2-négatives et si un échantillon de la biopsie archivée peut être fourni pour chaque tumeur
- B. Les patientes atteintes d'un cancer du sein multifocal dont les tumeurs examinées histopathologiquement répondent toutes aux critères pathologiques du cancer du sein ER-positif et HER2-négatif, et dont deux échantillons de tissus archivés peuvent être fournis.
7. Aucun signe macroscopique de maladie métastatique à distance ou de maladie localement avancée incurable sur les scans effectués à tout moment depuis le diagnostic initial.
8. Patients recevant une hormonothérapie standard avec des inhibiteurs de l'aromatase (letrozole, exemestane), du tamoxifène, ou en combinaison pendant au moins six mois* et au maximum pendant sept ans, avec une hormonothérapie planifiée pour au moins trois ans supplémentaires. Les patientes pré-ménopausées ou péri-ménopausées peuvent également recevoir des analogues de la GnRH.
- *les patients peuvent s'inscrire au cours des 6 premiers mois de traitement par hormonothérapie et attendre au moins 6 mois de traitement par hormonothérapie avant de commencer la surveillance de l'ADNct. Les patients qui ont déjà commencé et qui ont arrêté définitivement une hormonothérapie standard ne peuvent pas être incluses dans l'essai.
9. Les patients doivent avoir subi une intervention chirurgicale avec marges saines (conformément aux directives locales).
10. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être disposés à utiliser une méthode de contraception adéquate pendant les trois premières années de l'essai. S'ils/elles sont randomisés dans le bras hormonothérapie, une contraception efficace devra être utilisée pendant toute la durée du traitement de l'essai et jusqu'à au moins 4 semaines après la dernière dose de l'essai. S'ils/elles sont randomisés dans le bras fulvestrant et palbociclib, une contraception efficace devra être utilisée pendant toute la durée du traitement de l'essai et jusqu'à 2 ans après la dernière dose de fulvestrant.
11. Patients acceptant de subir des tests sanguins fréquents.

CRITERES DE NON INCLUSION PHASE DE SURVEILLANCE :

1. Tout traitement concomitant ou planifié pour le diagnostic actuel de cancer du sein autre qu'une hormonothérapie adjuvante ou du bisphosphonate
2. Les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre du soin courant ne peuvent s'inscrire qu'après au moins 12 mois à compter de la fin du traitement par CDK4/6.
3. Une exposition préalable au fulvestrant n'est pas autorisée.
4. Diagnostic antérieur de cancer, y compris diagnostic antérieur de cancer du sein au cours des 5 années précédentes, autre que cancer de la peau de type non-mélanome ou le carcinome in situ du col de l'utérus.
5. Les patients ayant déjà participé à un essai thérapeutique dans lequel le traitement expérimental est poursuivi après la chirurgie. Les patients qui ont participé à un essai clinique avec un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre d'un traitement adjuvant ne sont pas éligibles. Les patients qui ont reçu un inhibiteur de CDK4/6 uniquement avant une opération, sans utilisation postopératoire adjuvante, sont éligibles.
6. Traitement avec un produit expérimental ou avec le produit de l'étude dans les 4 semaines précédant l'enregistrement à l'essai.
7. Les patients ne s'étant pas rétabli à un grade ≤ 1 (à l'exception de l'alopécie ou de certaines autres toxicités qui, de l'avis de l'investigateur, ne doivent pas exclure le patient) des effets secondaires liés à tout traitement antinéoplasique antérieur, à l'exclusion des effets secondaires du traitement hormonal.
8. Les patients présentant une altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou une maladie gastro-intestinale pouvant modifier considérablement l'absorption des médicaments oraux (par exemple, maladie de Crohn, maladies ulcéreuses, nausées incontrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle).
9. Les patients présentant tout autre problème médical grave et/ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, contre-indiquerait la participation du patient à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.
10. Maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative, y compris l'un des éléments suivants:
 - a. Antécédents d'infarctus du myocarde (IM), d'angine de poitrine, de péricardite symptomatique ou de pontage coronarien (PAC) dans les 6 mois précédant le début de l'essai
 - b. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique
 - c. Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital.
 - d. Arythmie cardiaque.
11. Antécédents de pneumonie, de maladie pulmonaire interstitielle ou de fibrose pulmonaire
12. Antécédents connus du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (dépistage non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).
13. Hépatite B ou hépatite C active connue (tests non requis dans le cadre du dépistage de l'étude)

14. Femmes dont on sait qu'elles sont enceintes ou qui allaitent

15. Insuffisance hépatique avec un score Child-Pugh de classe C ou clairance de la créatinine <30 ml / min.

CRITERES D'INCLUSION PHASE DE TRAITEMENT :

Les patients seront éligibles à la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion énumérés ci-dessous. Les participants qui ont arrêté définitivement l'hormonothérapie pendant la phase de surveillance ne sont pas éligibles à la phase de traitement (section 6.4.3 du protocole).

1. Consentement éclairé signé pour participation à l'essai et au don d'échantillons de tissus et de sang.
2. Score de performance ECOG égal à 0, 1 ou 2
3. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 72 heures précédant la première dose de traitement.
4. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être disposés à utiliser une méthode de contraception adéquate, dès la première dose de traitement reçue et jusqu'à 4 semaines après la dernière dose de traitement en cas de randomisation vers une hormonothérapie standard et jusqu'à 2 ans après la dernière dose de fulvestrant en cas de randomisation vers le traitement fulvestrant/palbociclib. Remarque: L'abstinence est acceptable s'il s'agit du mode de vie habituel et s'il est choisi par le patient. Les patientes seront considérées comme non fertile si elles sont ménopausées ou si elles ont subi une stérilisation irréversible.
5. Patients avec une moelle osseuse et une fonction organique adéquates, telles que définies par les valeurs de laboratoire suivantes :
 - a. Nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 / L$
 - b. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9 / L$
 - c. Hémoglobine $\geq 100 g / L$
 - d. INR $\leq 1,5$
 - e. Créatinine $< 1,5 \times LSN$ et clairance de la créatinine $\geq 30 ml / min$
 - f. Bilirubine totale $< LSN$ sauf pour les patients atteints du syndrome de Gilbert qui ne peuvent être inclus que si la bilirubine totale est $\leq 3,0 \times LSN$ ou bilirubine directe $\leq 1,5 \times LSN$.
 - g. Alanine aminotransférase (ALT) $< 2,5 \times LSN$
 - h. Aspartate aminotransférase (AST) $< 2,5 \times LSN$
6. Les patientes doivent être ménopausées OU
pré- ou péri-ménopausiques ou les hommes peuvent être inclus s'ils ont une suppression ovarienne/gonadique avec l'analogue de la GnRH goséréline. Les patients doivent avoir commencé la goséréline ou un autre analogue de la GnRH au moins 2 semaines avant le cycle 1 jour 1 et continuer tout au long de l'étude s'ils sont randomisés dans bras de traitement palbociclib/fulvestrant.

Patientes ménopausées, telles que définies par au moins l'un des éléments suivants :

- a. Âge ≥ 60 ans ;
- b. Âge < 60 ans et arrêt des règles régulières pendant au moins 12 mois consécutifs sans autre cause pathologique ou physiologique, et taux sériques d'estradiol et de FSH dans la plage de référence du laboratoire institutionnel pour les femmes ménopausées ;

c. Ovariectomie bilatérale documentée.

CRITERES DE NON INCLUSION PHASE DE TRAITEMENT :

1. Preuve de récurrence de la maladie (métastatique ou locale, voir rubrique 6.6 pour la prise en charge des patients présentant des récurrences locales potentiellement guérissables) sur des scanners d'évaluation réalisées depuis le résultat d'ADNct positif.
2. Hypersensibilité connue aux excipients du palbociclib et fulvestrant
3. Tout traitement anticancéreux depuis l'inclusion dans l'étude TRAK-ER autre qu'un traitement hormonal ou du bisphosphonate. Une exposition préalable au fulvestrant n'est pas autorisée.
4. Diagnostic d'un autre cancer depuis l'inscription à l'essai autre que le cancer non-mélanocytaire ou le carcinome du col de l'utérus *in situ*
5. Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement d'essai ou ne s'étant pas remis des principaux effets secondaires de cette procédure
6. Patient recevant actuellement de la warfarine ou un autre anticoagulant dérivé de la coumarine, pour un traitement, une prophylaxie ou autre. Le traitement par l'héparine, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le rivaroxiban ou le fondaparinux est autorisé.
7. Les patients ne s'étant pas rétabli à un grade ≤ 1 (à l'exception de l'alopécie ou de certaines autres toxicités qui, de l'avis de l'investigateur, ne doivent pas exclure le patient) des effets secondaires liés à tout traitement antinéoplasique antérieur, à l'exclusion des effets secondaires du traitement hormonal.
8. Les patients présentant une altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou une maladie gastro-intestinale pouvant modifier considérablement l'absorption des médicaments oraux (par exemple, maladie de Crohn, maladies ulcéreuses, nausées incontrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle).
9. Les patients ayant un autre problème médical grave et/ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, contre-indiquerait la participation du patient à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.
10. Maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative, y compris l'un des éléments suivants :
 - a. Antécédents d'infarctus du myocarde (IM), d'angine de poitrine, de péricardite symptomatique ou de pontage coronarien (PAC) dans les 6 mois précédant le début de l'essai
 - b. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique
 - c. Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital.
 - d. Arythmie cardiaque.
11. Patient recevant actuellement l'une des substances suivantes ne pouvant être arrêtée 7 jours avant le jour 1 du cycle 1 :
 - a. Médicaments qui sont de puissants inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 (section 8.5.2)
 - b. Préparations / médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, fruits (ex. Pamplemousse, pomelos, carambole, oranges de Séville) et leur jus

12. Antécédents de pneumonie, de maladie pulmonaire interstitielle ou de fibrose pulmonaire.
13. Antécédents connus du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (dépistage non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).
14. Hépatite B ou hépatite C active connue (tests non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).
15. Le patient a des antécédents de non-respect du régime médical
16. Antécédents de diathèse hémorragique (c.-à-d. Coagulation intravasculaire disséminée, déficit en facteur de coagulation), autres anomalies connues de la coagulation ou traitement par anticoagulants. L'héparine de faible poids moléculaire (HBPM), l'aspirine à faible dose ou le clopidogrel sont autorisés.
17. Les femmes dont on sait qu'elles sont enceintes ou qu'elles allaitent.

Critères inclusions (France) :

Les patients doivent être affiliés à un système de sécurité sociale (ou équivalent).

Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai : lorsque le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.

Critères non inclusions (France) :

Patients réticents ou incapables de se conformer au suivi médical requis par l'essai (phase de surveillance, phase de traitement) pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques.

Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou curatelle ou dans l'incapacité de donner son consentement.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Phase de surveillance :

- **Détection de l'ADNct** - Détection de l'ADNct total et répartition par incidence au premier test d'ADNct par rapport à l'incidence lors des tests ADNct ultérieurs.

Phase de traitement :

- **Survie sans récurrence** - Délai entre la randomisation et la récurrence locale / régionale invasive (y compris la récurrence mammaire invasive ipsilatérale) ou récurrence invasive à distance ou décès quelle que soit la cause. Les patientes atteintes d'un deuxième cancer invasif primaire (du sein ou non du sein) seraient censurées au moment de la détection.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- **Délai sans récurrence** - Temps entre la randomisation et la récurrence locale / régionale invasive (y compris la récurrence mammaire invasive ipsilatérale) ou la récurrence invasive à distance. Tous les décès et les seconds cancers invasifs primaires (du sein ou non du sein) seraient censurés au moment de la détection.
- **Survie sans maladie invasive** - Délai entre la randomisation et la récurrence locale / régionale invasive (y compris la récurrence mammaire invasive ipsilatérale), un nouveau cancer du sein (ipsilatéral ou controlatéral) ou une récurrence à distance ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients présentant des récurrences non invasives ou des seconds cancers invasifs primaires (non mammaires) seraient censurés au moment de la détection.
- **Survie sans récurrence à distance** - Délai entre la randomisation et la récurrence du cancer du sein invasif à distance ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patientes atteintes de nouveaux cancers du sein invasifs controlatéraux ou de seconds cancers primaires invasifs non mammaires seraient censurées au moment de la détection.
- **Survie globale** – Délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- **Clairance de l'ADNc** - Absence d'ADNct détectable et de récurrence de la maladie à 24 semaines. Des évaluations à des temps ultérieurs seront réalisées dans le cadre d'une analyse exploratoire (par exemple, 52 semaines).
- **Innocuité et tolérance** - Évaluée par les événements indésirables (EI) selon le CTCAE v5 et la qualité de vie mesurée avec les questionnaires EQ-5D et EORTC C30 et BR23.
- Maladie avancée manifeste (maladie métastatique ou maladie localement avancée incurable) au moment de la première détection de l'ADNct et lors des tests ultérieurs d'ADNc.
- Récurrence locale isolée (récurrence dans le sein ipsilatéral ou dans les ganglions lymphatiques régionaux ipsilatéraux pouvant être traités avec une intention potentiellement curative) au moment de la détection de l'ADNct, au moment de la première détection de l'ADNct et à des tests d'ADNct ultérieurs.
- Proportion de récurrences détectées par l'ADNct - la proportion de récurrences pour lesquelles l'ADNct est détecté avant la récurrence par rapport au nombre total de récurrences pendant la période de surveillance de l'ADNct.
- Niveau de détection de l'ADNct - la fraction allélique de l'ADNct au moment de la première détection de l'ADNct.
- Délai de récurrence selon le soin courant - Délai entre la date de détection de l'ADNct et la récurrence locale / régionale invasive (y compris la récurrence mammaire invasive ipsilatérale) dans le groupe de traitement hormonothérapie standard. Tous les décès et les seconds cancers invasifs primaires (du sein ou non du sein) doivent être censurés.

Analyses exploratoires

- Analyse moléculaire de l'ADN, de l'ARN ou de protéines par séquençage ou d'autres techniques, de biopsies archivées, d'échantillons de plasma ou de biopsie de maladies récurrentes.
- Analyse séquentielle de l'ADNct chez les patients randomisés au traitement de l'étude afin d'étudier les changements temporels de l'ADNct. Analyses exploratoires des niveaux d'ADNct et des mutations, et association avec la survie sans progression et la survie globale.
- Analyse exploratoire des niveaux d'ADNct et des mutations, et association avec la survie sans progression et la survie globale.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX :

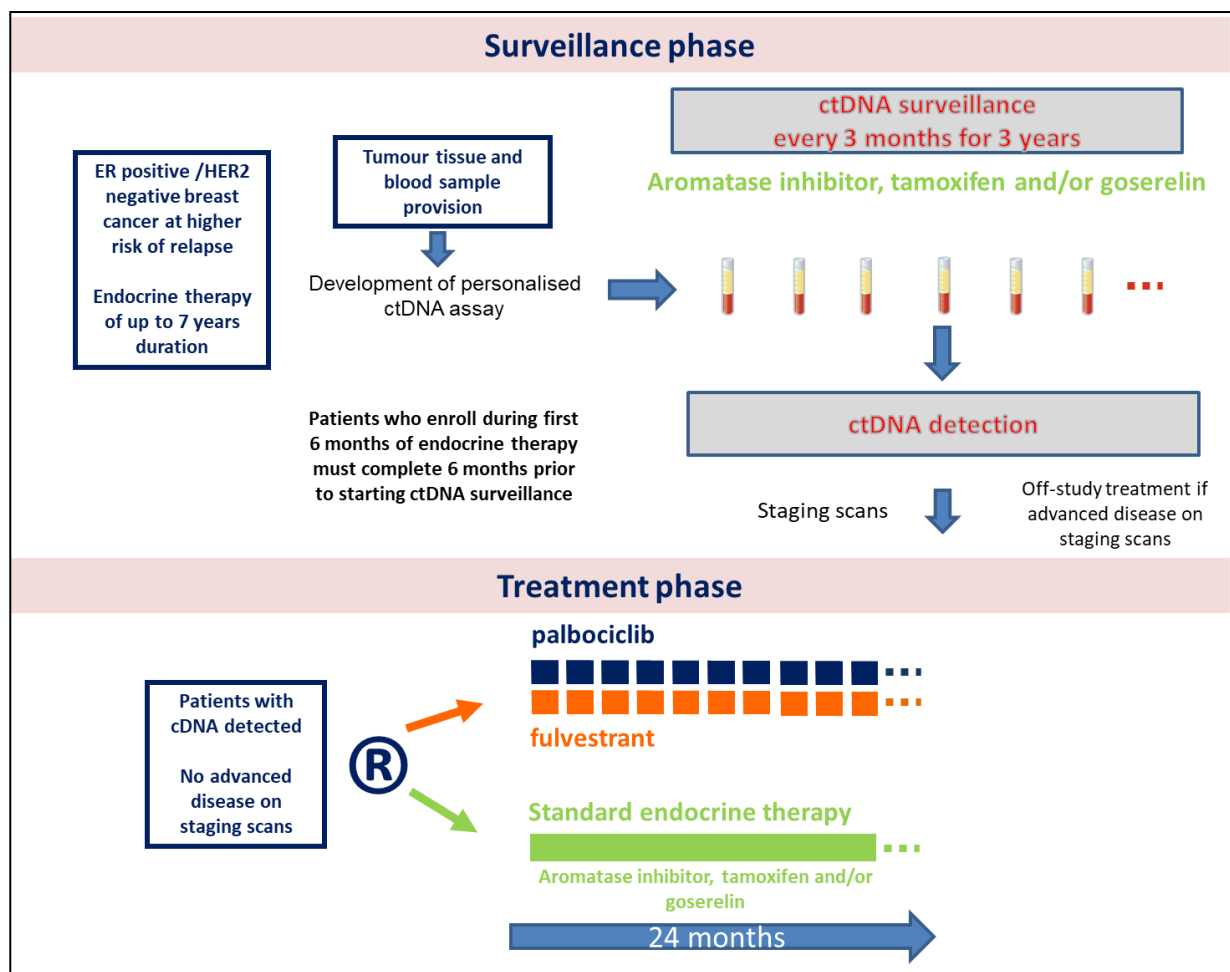
Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Palbociclib	Ibrance®	Comprimés	Orale	125 mg par voie orale une fois par jour, en commençant au cycle 1, les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.
Fulvestrant	Faslodex®	Solution injectable	intramusculaire	500 mg injectés en 2x250 mg aux jours 1, 15 du cycle 1 puis tous les 28 jours (+/- 3 jours) au jour 1. Aucune réduction de dose autorisée.
Tamoxifène (hormonothérapie standard)	-	Comprimés	Orale	10 mg par jour pendant 24 mois
Létrozole (hormonothérapie standard)	-	Comprimés	Orale	2.5 mg par jour pendant 24 mois
Anastrozole (hormonothérapie standard)	-	Comprimés	Orale	1 mg par jour pendant 24 mois
Exémestane (hormonothérapie standard)	-	Comprimés	Orale	25 mg par jour pendant 24 mois

E) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS AUXILLIAIRES

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Goséréline : suppression ovarienne/gonadique				Prescription selon le soin courant

(1) Dans le cas de possibilité d'utilisation de médicament générique, indiquer uniquement la DCI, la spécialité est laissée au choix du centre investigateur.

SCHEMA THERAPEUTIQUE :



DUREE DE TRAITEMENT :

24 mois

RYTHME D'ESCALADE DES DOSES SI APPLICABLE :

Les patients doivent commencer le traitement avec une dose initiale de palbociclib de 125 mg une fois par jour pendant trois semaines et avec une semaine d'interruption. La première réduction de dose est de 100 mg une fois par jour pendant trois semaines et avec une semaine d'interruption et la deuxième réduction de dose est de 75 mg une fois par jour pendant trois semaines et avec une semaine d'interruption. Si la toxicité persiste malgré la réduction de la dose de palbociclib à 75 mg, le palbociclib 75 mg sera réduit à une fois par jour pendant deux semaines et deux semaines d'arrêt. Si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire, le patient doit être retiré de l'étude.

F) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Pour la phase thérapeutique, un total de 132 patients sera randomisé 1:1 (palbociclib plus fulvestant versus traitement endocrinien standard) avec 89 événements nécessaires pour donner 90% de puissance avec un Hazard ratio de 0,5 pour la survie sans progression (PFS) (bilatéral, alpha 0,05). On suppose que les survies sans rechute (RFS) dans le bras standard seront de 0,5, 0,2 et 0,1 à 1, 2 et 3 ans respectivement. Le recrutement des patients devrait durer plus de 4 ans et un suivi d'au

moins 1 an après la randomisation est nécessaire pour inclure les patients dans l'analyse d'efficacité. Un taux de perdu de vue de 10% a également été pris en compte.

Pour pouvoir recruter 132 dans le bras thérapeutique, 1100 patients devront entrer dans la phase de surveillance pour donner 80% de probabilité de randomiser les patients sur 4 ans, en supposant que 15% deviennent positifs pendant la surveillance et que 80% d'entre eux n'aient aucun signe de maladie localement avancée incurable/métastatique.

Avec 1100 patients entrant dans la phase de surveillance, la proportion de résultats ADNct positifs peut être estimée à +/- 3%.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Un plan d'analyse statistique complet sera rédigé avant l'analyse des données par un statisticien i. Tous les tests statistiques, sauf indication contraire, utiliseront une valeur P bilatérale de 0,05. Tous les intervalles de confiance seront de 95% et bilatéraux.

G) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RIPH

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

- Un échantillon tumoral (FFPE/congelé) de la tumeur primaire issu du matériel archivé sera collecté
- Un échantillon de tumeur issu du matériel archivé (FFPE / congelé) provenant d'une métastase sera collecté si disponible
- Echantillons de sang de 10 ml chacun seront prélevés.

H) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION :

2 ans pour la phase de screening de l'ADNtc

4 ans prévus pour la randomisation des 132 patients dans la phase de traitement

PERIODE DE TRAITEMENT : 24 MOIS

PERIODE DE SUIVI : 5 ans à compter du recrutement pour la phase de surveillance de l'ADNtc ou 5 ans à compter de la randomisation pour la phase interventionnelle

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 6 ans plus suivi de 3 ans

I) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Calendrier de soins pour la phase de dépistage et de surveillance

Évaluations et procédures	Dépistage	Inscription	Suivi						Tous les 6 mois jusqu'à la récurrence de la maladie
	Jour-28 à Jour -1		M0	M3	M6	M9	M12	Continuer tous les 3 mois jusqu'à M36	
				± 2sem	± 2sem	± 2sem	± 2sem	± 2sem	
Consentement éclairé écrit ¹	X								
Critères d'Inclusion/d'exclusion	X								
Démographie et antécédents médicaux	X								
Revue des médicaments concomitants	X								
Confirmation d'éligibilité	X								
Score de performance ECOG	X								
Récidive de la maladie ²				X		X	X 6 (mois)	X	
Enregistrement des changements d'hormonothérapie			X	X	X	X	X		
Échantillon sanguin d'ADNtc exploratoire ³		X							
Échantillons de sang pour l'analyse de l'ADNtc ⁴			X	X	X	X	X		
Echantillons de tissu de la tumeur archivée ⁵		X							
Investigations en cas de résultats positifs à l'ADNtc			6	6	6	6	6		

1. Le consentement éclairé écrit du patient doit être obtenu pour son inscription à l'essai TRAK-ER avant de procéder aux évaluations et procédures requises par le protocole (à moins que cela ne soit requis dans le cadre des soins courants du patient)
2. Les patients doivent être suivis conformément à la pratique standard tous les 6 mois (+/- 1 mois) à partir du début de la surveillance de l'ADNc. Pendant le suivi après la surveillance de l'ADN ct, cela peut être fait par un appel téléphonique aux patients. Un échantillon de tissu tumoral doit être fourni à la récurrence de la maladie pour chaque patient disposant de tissu à partir d'une biopsie prélevée régulièrement dans le cadre du soin courant du patient.
3. Au moment de l'enregistrement, 4 x 10ml d'échantillons de sang seront prélevés dans des tubes de conservation de l'ADNtc pour l'ADN germinatif et l'analyse exploratoire de l'ADNtc.
4. 4 x 10ml de sang seront collectés dans des tubes de conservation de l'ADNtc tous les 3 mois (+/- 2 semaines) jusqu'à 3 ans à partir de la phase de surveillance de l'ADNtc. Si le résultat de l'ADNtc est équivoque, un nouveau test peut être nécessaire 1 mois après le résultat équivoque afin de confirmer le statut de l'ADNtc.
5. Un échantillon de tissu tumoral archivé provenant d'une biopsie diagnostique ou d'une chirurgie primaire ; pour la maladie multifocale, la fourniture de deux échantillons de tumeur d'archives sera nécessaire.
6. En cas de résultat positif à l'ADNtc, le patient doit subir une imagerie de stadification avec scanner TDM (tomodensitométrie)* et scintigraphie osseuse*.

Calendrier de soins pour la randomisation palbociclib plus fulvestrant

Procédures et évaluations:	Pre-traitement	Fulvestrant + palbociclib ¹³						Fin de traitement	Post-Traitement	
	Dépistage Jour -28 à jour-1	C1	C1	C2	C2	C3	C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24 ¹⁴	Arrêt (24 mois max)	Suivi de sécurité	Visites de suivi
		J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	J1 ⁵ - 72hrs	J15 - 72hrs	J1 ⁵ - 72hrs	J1 ⁵ -72hrs	Au moment de l'arrêt	30 jours après l'arrêt ¹⁰	
Consentement éclairé écrit ¹	X									
Critères d'Inclusion/d'exclusion	X									
Données démographiques, y compris les antécédents médicaux	X									
Revue des médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X		
Confirmation d'éligibilité	X									
Examen physique complet ²	X									
Examen physique ciblé (basé sur les symptômes)		X	X	X	X	X	X	X	X	
Score de performance ECOG	X	X		X		X	X			
Signes vitaux ³		X		X		X	X			
Imagerie ⁴	X ⁴						Tous les 6 mois ¹¹			Tous les 6 mois ¹¹
Administration du Palbociclib ⁵		X		X		X	X			
Administration du Fulvestrant ⁶		X	X	X		X	X			
Suivi de la survie et de la récidive de la maladie ⁷							tous les 6 mois ¹²			Tous les 6 mois ¹²
Evaluation des EIG		X	X	X	X	X	X	X	X ¹⁰	
Test de grossesse– β-HCG urine ou sérum ¹⁵	X									
Hématologie et biochimie ⁸	X	X	X	X	X	X	X ¹⁴	X	X	

Procédures et évaluations:	Pre-traitement	Fulvestrant + palbociclib ¹³						Fin de traitement	Post-Traitement	
	Dépistage Jour -28 à jour-1	C1	C1	C2	C2	C3	C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24 ¹⁴	Arrêt (24 mois max)	Suivi de sécurité	Visites de suivi
		J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	J1 ⁵ - 72hrs	J15 - 72hrs	J1 ⁵ - 72hrs	J1 ⁵ -72hrs	Au moment de l'arrêt	30 jours après l'arrêt ¹⁰	
ECG*	X									
Analyse urinaire	X									
Echantillon sanguin pour l'analyse de l'ADNtc ⁹		X ⁹				X ⁹	X ⁹	X ⁹		
Questionnaires de qualité de vie EQ-5D-5L, EORTC C30 & BR23	X						C6, C12, C18, C24			

1. Le consentement éclairé écrit du patient doit être obtenu avant les évaluations préalables au traitement.
2. L'examen physique complet comprend la taille, le poids, le statut de performance ECOG et les signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle)
3. Les signes vitaux comprennent la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le le poids à chaque cycle
4. Imagerie réalisée depuis le résultat de l'ADNtc positif avec un scanner et une scintigraphie osseuse. Si l'imagerie a été réalisée lors du consentement de la phase de surveillance depuis l'ADNtc, il n'est pas nécessaire de la répéter
5. Le jour 1 de chaque cycle de traitement* est le jour de l'administration du traitement par palbociclib. Toutes les évaluations, y compris le prélèvement d'échantillons, doivent être effectuées dans les 72 heures précédant le premier jour (voir la section 7.4.1 pour les exceptions au C1D1). Chaque cycle doit durer 28 jours. Le jour 1 de chaque cycle doit être planifié sur 28 jours (+/- 72 heures) à partir du jour 1 du cycle précédent.
6. Administration de Fulvestrant le jour 1 et le jour 15 du cycle1, et le jour 1 du cycle 2 et ensuite tous les 28 jours. Si le jour 1 d'un cycle est retardé, l'administration de fulvestrant peut se poursuivre selon le calendrier de 28 jours.
7. Les patients doivent être suivis conformément à la pratique standard tous les 6 mois (+/- 1 mois) à partir du début de la surveillance de l'ADNtc. Pendant le suivi post-traitement, cela peut être effectué sous la forme d'un appel téléphonique au patient. Les patients doivent être interrogés sur la rechute du cancer du sein ou tout autre changement dans les antécédents médicaux. Un échantillon de tissu tumoral de récurrence doit être fourni à la rechute pour chaque patient qui dispose de tissu à partir d'une biopsie* prélevée régulièrement dans le cadre des soins standard du patient.
8. À l'exception des évaluations de fin de traitement, des tests sanguins de sécurité doivent être effectués dans les 72 heures précédant chaque cycle.
9. Pendant le traitement par fulvestrant + palbociclib, 2 x 10 ml de sang doivent être prélevés dans des tubes de conservation d'ADNtc dans les 72 heures avant le jour 1 de chaque cycle 1 (pré-dose) : C1, C3, C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24 et à la fin ou à l'arrêt du traitement.

10. Les EIG survenant dans les 56 jours suivant la fin du traitement pour le fulvestrant ou 30 jours après la dernière administration du palbociclib, doivent être signalés, suivis et enregistrés.
11. L'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) du thorax, de l'abdomen et du bassin doit être répétée tous les 6 mois (+/- 2 semaines) à partir de la date de randomisation jusqu'à 5 ans de suivi.
12. Suivi tous les 6 mois à partir du cycle 1 jour 1 jusqu'à la récurrence de la maladie (+/- 1 mois)
13. Les patients pré- ou péri-ménopausés ou les hommes doivent avoir une suppression ovarienne/gonadique avec un analogue de la GnRH, la goseréline. Les patients doivent avoir commencé la goseréline au moins 2 semaines avant le cycle 1 jour 1 et continuer tout au long du traitement.

Patientes ménopausées, telles que définies par au moins l'un des éléments suivants :

- Age \geq 60 ans ;
 - Age $<$ 60 ans et arrêt des règles régulières pendant au moins 12 mois consécutifs sans autre cause pathologique ou physiologique, et taux sériques d'estradiol et de FSH dans la plage de référence du laboratoire institutionnel pour les femmes ménopausées ;
 - Ovariectomie bilatérale documentée ;
14. Les patients présentant des événements indésirables hématologiques récurrents de grade 3/4 au cours des cycles 1 et 2 peuvent continuer à subir des tests sanguins pour les cycles C4 et C5 à la discrétion du médecin investigateur.
 15. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours suivant C1D1

Calendrier de soins pour l'hormonothérapie standard

Procédures et évaluations:	Pre-traitement	Hormonothérapie standard				Fin de traitement	Post-traitement	
	Dépistage Jour -28 à jour-1	C1	C2	C3	C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24	Arrêt (24 mois max	Suivi de sécurité	Visites de suivi
		J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	Au moment de l'arrêt	30 jours après l'arrêt ¹⁰	
Consentement éclairé écrit ¹	X							
Critères d'Inclusion/d'exclusion	X							
Données démographiques, y compris les antécédents médicaux	X							
Revue des médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X		
Confirmation d'éligibilité	X							
Examen physique complet ²	X							
Examen physique ciblé (basé sur les symptômes)		X	X	X	X	X	X	
Score de performance ECOG	X	X	X	X	X			
Signes vitaux ³		X	X	X	X			
Imagerie ⁴	X ⁴				Tous les 6 mois ¹⁰			Tous les 6 mois ¹⁰

Procédures et évaluations:	Pre-traitement	Hormonothérapie standard				Fin de traitement	Post-traitement	
	Dépistage Jour -28 à jour-1	C1	C2	C3	C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24	Arrêt (24 mois max	Suivi de sécurité	Visites de suivi
		J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	J1 - 72 hrs	J15 - 72 hrs	Au moment de l'arrêt	30 jours après l'arrêt ¹⁰	
Administration hormonothérapie standard ⁵		X	X	X	X			
Suivi de la survie et de la rechute de la maladie ⁶					Tous les 6 mois ¹¹			Tous les 6 mois ¹¹
Evaluation des EIG		X	X	X	X	X	X ⁹	
Test de grossesse– β- HCG urine ou sérum ¹²	X							
Hématologie et biochimie ⁷	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X							
Analyse urinaire	X							
Echantillon sanguin pour l'analyse de l'ANDtc ⁸		X		X ⁸	X ⁸	X		
Questionnaires de qualité de vie EQ-5D, EORTC C30 & BR23	X				C6, C12, C18, C24			

1. Le consentement éclairé écrit du patient doit être obtenu du patient avant les évaluations préalables au traitement.
2. L'examen physique complet comprend la taille, le poids, le statut de performance ECOG et les signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle)
3. Les signes vitaux comprennent la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le statut de performance ECOG, le poids à chaque cycle.

4. Imagerie réalisée depuis le résultat de l'ADNtc positif avec un scanner* et une scintigraphie osseuse. Si l'imagerie a été réalisée sur le consentement de la phase de surveillance depuis l'ADNtc, il n'est pas nécessaire de la répéter
5. Hormonothérapie standard à administrer selon la pratique standard par l'hôpital ou le médecin généraliste
6. Les patients doivent être suivis conformément à la pratique standard tous les 6 mois (+/- 1 mois) à partir du début de la surveillance de l'ADNtc. Pendant le suivi post-traitement, cela peut être effectué sous la forme d'un appel téléphonique au patient. Les patients doivent être interrogée sur la rechute du cancer du sein ou tout autre changement dans les antécédents médicaux. Un échantillon de tissu tumoral de récurrence doit être fourni à la rechute pour chaque patient qui dispose de tissu à partir d'une biopsie prélevée régulièrement dans le cadre des soins standard du patient.
7. À l'exception des évaluations de fin de traitement, des tests sanguins de sécurité doivent être effectués dans les 72 heures précédant chaque cycle.
8. Pendant le traitement par hormonothérapie standard, 2 x 10 ml de sang doivent être prélevés dans des tubes de conservation d'ADNtc dans les 72 heures avant le jour 1 de chaque cycle 1 (pré-dose) : C1, C3, C6, C9, C12, C15, C18, C21, C24 et à la fin ou à l'arrêt du traitement.
9. Les EIG survenant dans les 56 jours suivant la fin du traitement pour le fulvestrant ou 30 jours après la dernière administration du palbociclib, doivent être signalés, suivis et enregistrés. L'imagerie par tomodensitométrie du thorax, de l'abdomen et du bassin doit être répétée tous les 6 mois (+ - 2 semaines) à partir de la date de randomisation (tirage au sort) jusqu'à 5 ans de suivi.
10. Suivi tous les 6 mois à partir du cycle 1 jour 1 jusqu'à la récurrence de la maladie ou la (+/- 1 mois).
11. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours suivant C1D1