

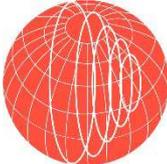


IBCSG

**INTERNATIONAL BREAST  
CANCER STUDY GROUP**



**IBCSG 59-19 / BIG 18-02**

**P  LAR**

**Une étude multicentrique, randomisée, ouverte, de phase III évaluant le palbociclib adjuvant en combinaison à un traitement hormonal versus un traitement hormonal seul pour des patient(e)s souffrant d'une récurrence locorégionale isolée réséquée d'un cancer du sein, positive pour les récepteurs hormonaux / HER2-négative**

**Palbociclib pour une récurrence locorégionale isolée d'un cancer du sein, HR positive / HER2-négative (POLAR)**

**Numéro EudraCT : 2018-003553-19**  
**Numéro chez Pfizer : WI239003**  
**Promoteur : International Breast Cancer Study Group (IBCSG)**

**Centre de Coordination de l'IBCSG, Effingerstrasse 40, CH - 3008 Berne**

**Téléphone : +41 31 511 94 00 Fax : +41 31 511 94 01**

*Version 1.1 du Protocole*

*1 mai 2019*

*France*



IBCSG

## 1. Résumé du protocole

<p><b>Titre</b></p>	<p><b>Une étude multicentrique, randomisée, ouverte, de phase III évaluant le palbociclib adjuvant en combinaison à un traitement hormonal versus un traitement hormonal seul pour des patient(e)s souffrant d'une récidive locorégionale isolée réséquée d'un cancer du sein, positive pour les récepteurs hormonaux / HER2-négative</b></p> <p><b>Palbociclib pour une récidive locorégionale isolée d'un cancer du sein, HR positive / HER2-négative (POLAR)</b></p>
<p><b>Phase clinique</b></p>	<p>Étude randomisée, de phase III</p>
<p><b>Population de patients</b></p>	<p>Patients des 2 sexes souffrant d'une récidive locorégionale isolée (ILRR) réséquée, histologiquement confirmée, d'un cancer du sein, positive pour les RH, HER2-négative.</p>
<p><b>Conception de l'étude</b></p>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 20px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>ILRR d'un CS</li> <li>HR-positif et</li> <li>HER2-négatif</li> <li>femmes ou hommes</li> </ul> </div> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">C H I R U R G I E</p> <p>→ ≤6 mois →</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>R 1:1</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: left;"> <p><b>Bras A:</b> Palbociclib pendant 3 ans TH standard (≥ 3 ans)</p> </div> <div style="text-align: left;"> <p><b>Bras B:</b> TH standard (≥ 3 ans)</p> </div> </div> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><u>Palbociclib</u> 125 mg/jour par voie orale pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause, pendant 3 ans</p> <p><u>Traitement hormonal standard (conformément aux pratiques locales)</u> -Peut consister en un IA, du fulvestrant ou un SERM, ± un analogue de la LHRH si femme préménopausée ou homme -Peut déjà avoir débuté au moment de la randomisation -La durée du traitement hormonal du protocole est de <b>3 ans au moins</b> à partir de la randomisation -Les patients sont encouragés à poursuivre le TH au-delà de 3 ans, selon la décision de l'investigateur</p> <p><u>Chirurgie</u> -La randomisation doit avoir lieu dans les 6 mois suivant l'excision macroscopique complète de la récidive locorégionale isolée.</p> </div>
<p><b>Traitement</b></p>	<p>Les patients seront randomisés selon un rapport 1:1 vers :</p> <p><b>Bras A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclib 125 mg/jour par voie orale pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause, pendant 3 ans à dater de la randomisation.</li> <li>Traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans à dater de la randomisation</li> </ul> <p><b>Bras B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans à dater de la randomisation</li> </ul>



	<p>→ La randomisation doit avoir lieu dans les 6 mois suivant l'excision macroscopique complète de la récurrence locorégionale.</p> <p>→ La radiothérapie (le cas échéant) pour la récurrence locorégionale ipsilatérale doit avoir pris fin plus de 2 semaines avant la randomisation.</p>
<b>Contexte et justification</b>	<p>Une récurrence locale ou régionale d'un cancer du sein, après une mastectomie ou une tumorectomie indique un mauvais pronostic et accompagne ou précède les métastases à distance chez une proportion élevée de patients. Les patients présentant des récurrences locorégionales isolées (ILRR), sans signes de métastases à distance, ont un risque substantiel de développer des métastases à distance par la suite, avec des probabilités de survie à 5 ans variant entre 45 % et 80 % après la récurrence locorégionale [1,2]. Ces résultats indiquent la valeur pronostique péjorative des événements d'ILRR et la nécessité de traitements autres que l'exérèse chirurgicale de l'ILRR.</p> <p>La chimiothérapie adjuvante et les traitements hormonaux réduisent le risque de récurrence et de décès chez les patient(e)s souffrant d'un cancer du sein primaire. Cependant, on dispose de peu de données pour étayer la recommandation d'un traitement systémique pour une récurrence locorégionale. L'étude randomisée du Swiss Group for Clinical Cancer Research, SAKK 23/82, a montré une augmentation de la survie sans maladie en cas de traitement par tamoxifène après une récurrence locorégionale chez des patient(e)s souffrant de tumeurs sensibles aux hormones, ayant subi une mastectomie [3].</p> <p>L'IBCSG a conduit l'étude CALOR, acronyme de Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer (IBCSG 27-02 / BIG 1-02 / NSABP B-37), en collaboration avec le Breast International Group (BIG) et le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), afin d'établir si la chimiothérapie améliore l'évolution des patients souffrant d'ILRR [4]. L'étude CALOR a inclus 162 patients provenant de 54 hôpitaux ; 85 patients ont été randomisés au hasard vers une chimiothérapie, et 77 n'ont pas reçu de chimiothérapie. Au total, 110 patients avaient une ILRR HR+. Dans l'ensemble, au bout d'un suivi médian de 4,9 ans, la survie sans maladie à 5 ans (DFS) était de 69 % (IC 95 % 56-79) dans le groupe chimiothérapie, vs 57 % (44-67) dans le groupe 'pas de chimiothérapie' (HR 0,59 [IC 95 % 0,35-0,99] ; p=0,046). La survie globale (OS) était également significativement plus longue dans le groupe chimiothérapie : OS à 5 ans de 88 % (IC 95 % 77-94) vs 76 % (63-85) avec un HR à 0,41 (IC 95 % 0,19-0,89 ; p=0,024). Les patients assignés vers la chimiothérapie pour des ILRR ER-négatives avaient de plus grandes chances d'obtenir une DFS que ceux</p>



randomisés vers le groupe ‘pas de chimiothérapie’ (HR 0,32 [IC 95 % 0,14-0,73] ; la DFS à 5 ans était de 67 % (IC 95 % 44-82) dans le groupe chimiothérapie vs 35 % (18-53) dans le groupe ‘pas de chimiothérapie’. Chez les patients souffrant d’ILRR ER-positives, la valeur correspondante de l’HR pour la DFS était de 0,94 (IC 95 % 0,47-1,89), et la DFS à 5 ans atteignait 70 % (53-81) dans le groupe chimiothérapie vs 69 % (53-81) dans le groupe ‘pas de chimiothérapie’. Une analyse finale actualisée de l’étude CALOR après un suivi médian d’environ 9 ans a été publiée dans le Journal of Clinical Oncology en avril 2018 [5]. Elle a confirmé que la chimiothérapie était bénéfique pour les patients souffrant d’ILRR résequées, ER-négatives, et n’a pas étayé l’utilisation de la chimiothérapie en cas d’ILRR ER-positives.

Les résultats de l’étude CALOR suggèrent fortement que l’individualisation du traitement selon les caractéristiques pathologiques de la lésion récidivante, dans ce cas d’ILRR, donne une meilleure indication de la possibilité de réponse au traitement, par rapport aux caractéristiques de la tumeur primaire. En particulier, les résultats différents basés sur les prescriptions de chimiothérapie selon le statut ER étaient plus frappants lorsque nous avons examiné les cohortes selon le statut ER dans l’ILRR plutôt que selon le statut ER dans la tumeur primaire.

Les CDK4 et 6 contrôlent la transition de la phase G1 à la phase S dans le cycle cellulaire, en se liant aux cyclines de type D. Une cible primaire de l’action des CDK est le produit du gène de prédisposition au rétinoblastome (Rb), qui médie l’arrêt de G1 via la séquestration de facteurs de transcription de la famille E2F. La phosphorylation de Rb (pRb) par des complexes cyclines-CDK actifs entraîne la libération de facteurs de transcription E2F et la transcription des gènes requis pour l’entrée en phase S. En inhibant la phosphorylation de Rb, les inhibiteurs de CDK4/6 induisent l’arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses Rb-compétentes [6].

L’activation de la voie CDK4/6 est un mécanisme bien connu de résistance au traitement hormonal [7]. En effet, les inhibiteurs de CDK4/6 ont montré une activité dans des modèles cellulaires de résistance acquise aux traitements hormonaux [8].

Le palbociclib a été approuvé par la FDA aux États-Unis pour le traitement du cancer du sein avancé HR+/HER2neg en combinaison avec du létrozole et du fulvestrant, des traitements hormonaux, étant donné les résultats sans précédent en termes d’efficacité dans deux études cliniques pivotales (PALOMA-2 et PALOMA-3) [9,10]. Le palbociclib et d’autres inhibiteurs de CDK4/6 ont également montré un bon profil de toxicité et ils constituent



dès lors des candidats idéaux pour une combinaison avec un traitement hormonal.

Étant donné l'activité démontrée et la sécurité du palbociclib administré en traitement de première ligne d'un cancer du sein métastatique HR-positif/HER2-négatif, il serait intéressant de savoir si les bénéfices de l'inhibition de CDK4/6 peuvent s'appliquer au contexte adjuvant. L'objectif de l'étude PALLAS, en cours (NCT02513394), est de déterminer si l'ajout de 2 ans de palbociclib au traitement hormonal adjuvant améliorera les résultats, comparativement à un traitement hormonal seul, en cas de cancer du sein précoce HR-positif/HER2-négatif. Les patients randomisés dans l'étude PALLAS souffrent d'un cancer du sein précoce de stade II ou III et peuvent recevoir du palbociclib à une dose de 125 mg par voie orale 1 fois par jour, du jour 1 au jour 21, suivis de 7 jours de pause, en cycles de 28 jours pendant 2 ans en tout, en plus d'un traitement hormonal adjuvant standard pendant 5 ans au moins (Bras A), ou un traitement hormonal adjuvant standard pendant 5 ans au moins (Bras B).

La justification de l'administration prolongée de palbociclib dans le contexte adjuvant (2 ans) vient des résultats d'études précliniques lors desquelles la sénescence cellulaire a été étudiée comme un mécanisme séduisant de mort cellulaire, qui a effectivement été observée *in vitro* après l'exposition de cellules de cancer du sein et de tumeurs à une combinaison d'un traitement hormonal et de palbociclib [7]. En outre, des données *in vitro* ont montré qu'après l'arrêt du palbociclib et/ou de l'agent anti-ER, les cellules peuvent finalement recommencer à se diviser. Considérant le mécanisme d'action synergique avec les agents antihormonaux et la signalisation synergique via le même mécanisme dépendant de CDK4/6, il est probable que le mécanisme d'action antiprolifératif nécessitera un traitement plus long, pour obtenir un effet antitumoral optimal. On a dès lors émis l'hypothèse que plus les patients sont traités longtemps par du palbociclib et un anti-œstrogène, plus ils sont susceptibles d'en tirer un bénéfice clinique prolongé.

Sur la base des résultats de l'étude CALOR et des solides preuves témoignant d'une activité de la combinaison d'inhibiteurs de CDK4/6 et d'un traitement hormonal, nous avons émis l'hypothèse que le palbociclib, un inhibiteur CDK4/6 associé à un traitement hormonal, peut être actif en traitement adjuvant chez des patients souffrant d'une récurrence locorégionale isolée réséquée d'un cancer du sein, HR-positif/HER2-négatif.



	<p><b>Références :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27(15): 2466-73.</li> <li>2. Wapnir IL, Aebi S, Geyer CE, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy for radically resected locoregional relapse of breast cancer: IBCSG 27-02, BIG 1-02, and NSABP B-37. <i>Clin Breast Cancer</i> 2008; 8(3): 287-92.</li> <li>3. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. <i>J Clin Oncol</i> 1994; 12(10): 2071-7.</li> <li>4. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15(2): 156-63.</li> <li>5. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(11): 1073-9.</li> <li>6. Migliaccio I, Di Leo A, Malorni L. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer therapy. <i>Curr Opin Oncol</i> 2014; 26(6): 568-75.</li> <li>7. Lee NV, Yuan J, Eisele K, et al. Abstract LB-136: Mechanistic exploration of combined CDK4/6 and ER inhibition in ER-positive breast cancer. <i>Cancer Research</i> 2014; 74(19 Supplement): LB-136-LB.</li> <li>8. Wardell SE, Ellis MJ, Alley HM, et al. Efficacy of SERD/SERM Hybrid -CDK4/6 Inhibitor Combinations in Models of Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 2015; 21(22): 5121-30.</li> <li>9. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2015; 16(1): 25-35.</li> <li>10. Turner NC, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone -Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(17): 1672-3.</li> </ol>
<p><b>Objectif et critère d'évaluation primaires</b></p>	<p>Déterminer si un traitement de 3 ans par palbociclib plus un traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans allonge la survie sans maladie invasive (iDFS) comparativement à un traitement hormonal standard seul pendant au moins 3 ans, chez des patients présentant une récurrence locorégionale isolée (ILRR) réséquée d'un cancer du sein, positive pour les récepteurs hormonaux, HER2-négative.</p> <p>Le critère d'évaluation primaire, l'iDFS, est défini comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'une récurrence invasive locale, régionale ou à distance (incluant une récurrence invasive de tumeur mammaire ipsilatérale), d'un cancer du sein invasif controlatéral, d'un deuxième cancer invasif (autre qu'un cancer du sein) ou le décès, quelle qu'en soit la cause.</p>
<p><b>Objectifs et critère d'évaluation secondaires</b></p>	<p>Évaluer la tolérance d'un traitement de 3 ans par palbociclib plus un traitement hormonal standard comparativement à un traitement hormonal standard seul, d'après les effets indésirables.</p>



	<p>Évaluer si un traitement de 3 ans par palbociclib plus un traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans prolonge d'autres mesures d'efficacité, comparativement à un traitement hormonal standard seul pendant au moins 3 ans dans cette population de patients.</p> <p>Les critères d'évaluation secondaire sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Effets indésirables, selon la version 5 du CTCAE</li><li>• Intervalle sans cancer du sein (BCFI)</li><li>• Intervalle sans récurrence à distance (DRFI)</li><li>• Survie globale (OS)</li></ul>
<b>Taille de l'échantillon et durée de l'étude</b>	<p>L'étude randomisera 400 patients en tout, qui seront enrôlés dans approximativement 35 sites répartis dans 5 pays.</p> <p>Il est prévu que l'enrôlement s'échelonne sur une période de 3,5 ans, en supposant l'inclusion de 2 patients/mois pendant les mois 0-6, lorsque les groupes et centres activeront l'étude, 6 patients/mois pendant les mois 6-12, et 12 patients/mois ensuite. Le nombre visé d'événements d'iDFS pour l'analyse primaire est attendu environ 1,5 an après l'inclusion du dernier patient, et une analyse finale, mise à jour, est prévue environ 4 ans après l'inclusion du dernier patient.</p> <p>On prévoit que la participation à l'étude des patients individuels durera jusqu'à 4 ans après l'inclusion du dernier patient. Dès lors, la durée attendue de la participation sera de 4 à 7,5 ans.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion (cf §7.1 du protocole pour les critères détaillés)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cancer du sein invasif confirmé histologiquement, défini comme une première récurrence locale et/ou régionale ipsilatérale prouvée, dans au moins un des sites repris ci-dessous :<ul style="list-style-type: none"><li>– Sein</li><li>– Paroi thoracique, incluant la cicatrice de mastectomie et/ou la peau</li><li>– Ganglions axillaires ou mammaires internes</li></ul></li><li>• Fin du traitement locorégional :<ul style="list-style-type: none"><li>– Excision macroscopique de la récurrence pratiquée dans les 6 mois précédant la randomisation</li><li>– Fin de la radiothérapie (le cas échéant) plus de 2 semaines avant la randomisation</li></ul></li><li>• Marges négatives ou microscopiquement atteintes</li><li>• Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus</li><li>• Indice de performance de l'ECOG de 0 ou 1</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>• La récurrence tumorale doit être positive pour les récepteurs hormonaux : ER+ et/ou PgR+ <math>\geq 1</math> % à l'IHC</li><li>• La récurrence tumorale doit être HER2-négative (0, 1+, 2+ à l'IHC et/ou pas d'amplification ISH/FISH) Une tumeur ayant un statut HER2 2+ à l'IHC doit également être ISH/FISH négative (non amplifiée)</li><li>• Fonction hématologique, rénale et hépatique normale</li><li>• Le patient/la patiente accepte que la tumeur (biopsie diagnostique au trocart ou pièce chirurgicale d'ILRR) soit envoyée en vue d'une analyse pathologique centrale</li><li>• Les patient(e)s doivent débuter prochainement ou avoir déjà débuté un traitement hormonal pour leur récurrence locorégionale ipsilatérale isolée</li><li>• Consentement éclairé (CE) écrit avant toute procédure spécifique à un 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.</li><li>• Les patients doivent être affiliés au système de sécurité sociale (ou équivalent)</li></ul>
--	---

**Principaux critères d'exclusion (cf §7.2 du protocole pour les critères détaillés)**

- Récidive, quelle qu'en soit la taille, avec extension directe à la paroi thoracique et/ou la peau (ulcération ou nodules cutanés), non excisable chirurgicalement
- Signes de métastases à distance d'après les examens de stadification conventionnels (examen physique, RX thorax ou CT, échographie abdominale ou CT, scintigraphie osseuse ou FDG-PET-CT).
- Cancer du sein invasif bilatéral (un carcinome in situ du sein controlatéral est autorisé)
- Cancer du sein inflammatoire
- Patients ayant un antécédent d'affection maligne autre qu'un cancer du sein invasif, avec les exceptions suivantes :
  - Les patients diagnostiqués, traités et indemnes de maladie depuis au moins 5 ans, et considérés comme à faible risque de récurrence de cette affection néoplasique par l'investigateur sont éligibles
  - Les patients souffrant des affections néoplasiques suivantes sont éligibles, même s'ils ont été diagnostiqués et traités au cours des 5 dernières années : carcinome mammaire canalaire in situ ; cancer du col in situ ; cancer thyroïdien in situ ; cancers cutanés non mélanomateux, non métastatiques
- Traitement précédent par palbociclib ou tout autre inhibiteur de CDK 4/6
- Chimiothérapie précédente ou planifiée ou radiothérapie planifiée pour la récurrence locorégionale ipsilatérale isolée (la radiothérapie est autorisée, mais elle doit avoir pris fin plus de 2 semaines avant la randomisation)
- Affection ou situation concomitante qui empêcherait le patient/la patiente de participer à l'étude, ou toute situation médicale grave susceptible d'interférer avec la sécurité du patient/de la patiente
- Contre-indications ou hypersensibilité connue au palbociclib ou aux excipients
- Femmes enceintes ou allaitantes ; l'allaitement doit être arrêté avant la randomisation
- Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant la randomisation
- Personnes privées de liberté ou placées sous protection ou sous tutelle



<b>Évaluations</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Visites de traitement :<ul style="list-style-type: none"><li>– Bras A : tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 3 ans</li><li>– Bras B : tous les 3 mois pendant 3 ans</li></ul></li><li>• Prise de sang tous les 3 mois pendant la phase de traitement du protocole<ul style="list-style-type: none"><li>Bras A : NFS toutes les 2 semaines lors des cycles 1 et 2, puis tous les mois, durant la prise de palbociclib</li></ul></li><li>• Les effets indésirables (v5 du CTCAE) seront consignés lors de chaque visite de traitement</li><li>• Tous les effets indésirables graves doivent être notifiés immédiatement à l'IBCSG</li><li>• Visite de fin de traitement dans les 28-60 jours calendrier après la fin de la phase de traitement du protocole</li><li>• Visites de suivi : tous les 6 mois</li></ul>
<b>Documentation</b>	Les cahiers d'observation (Case Report Forms, CRF) électroniques doivent être complétés en DFexplore
<b>Randomisation et stratification</b>	<p>La randomisation sera effectuée selon un rapport 1:1 vers :</p> <p><b>Bras A</b> : palbociclib pendant 3 ans plus un traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans</p> <p><b>Bras B</b> : traitement hormonal standard pendant au moins 3 ans</p> <p>La stratification sera réalisée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Le sexe et le statut ménopausique (femme post-ménopausée vs femme préménopausée ou homme)</li><li>• Le traitement hormonal planifié pour la récurrence locorégionale ipsilatérale isolée (fulvestrant vs IA oral ou SERM)</li></ul> <p>On utilisera un équilibrage dynamique afin de compenser les affectations randomisées au sein des institutions.</p>



<b>Considérations statistiques</b>	<p>L'étude enrôlera 400 patients, qui seront stratifiés et randomisés vers palbociclib plus un traitement hormonal (TH) standard ou vers un TH standard seul. On a émis l'hypothèse que le palbociclib plus un TH est supérieur à un TH seul. Les taux d'inclusion escomptés durant approximativement 3,5 ans sont résumés ci-dessus.</p> <p>L'objectif primaire est de déterminer si le traitement par palbociclib plus TH standard prolonge la survie sans maladie invasive (iDFS) comparativement à un TH standard seul. Dans le groupe contrôle sous TH seul, on s'attend à ce que l'iDFS à 3 ans soit de 76 %, sur la base des patients de l'étude CALOR qui souffraient d'ILRR ER+.</p> <p>On prévoit que les rapports annuels d'événements d'iDFS soient de 0,158, 0,036 et 0,077 au cours des années 1, 2 et 3, et de 0,051 par la suite. Après l'observation de 66 événements d'iDFS, on obtient 80 % de puissance pour détecter une réduction de 50 % du risque (HR=0,50) pour le palbociclib plus un TH vs un TH seul, en utilisant un test du log-rank avec un test bilatéral (<math>\alpha=0,05</math>). Avec l'hypothèse alternative, l'observation de 66 événements d'iDFS est attendue approximativement 5 ans après l'inclusion du premier patient (1,5 an après l'inclusion du dernier patient), en escomptant 5 % d'abandons au bout d'un an et 10 % à 6 ans. L'analyse primaire sera pratiquée après l'observation de 66 événements d'iDFS, ou maximum 3 ans après l'inclusion du dernier patient. On prévoit une analyse intermédiaire d'efficacité à 50 % d'information (prévue approximativement 3 ans après l'inclusion du premier patient).</p>
------------------------------------	--