

RESUME DU PROTOCOLE

A. IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
PROMOTEUR – NUMERO DU PROTOCOLE : UC-0140/1812	
VERSION (NR & DATE): version n°5.0 – 27 mai 2021	
TITRE: DOLAF - Essai international de phase II multicentrique évaluant Durvalumab (MEDI4736), OLaparib et Fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, ER-positif et HER2-négatif, sélectionnés selon des critères prédictifs de sensibilité à l'olaparib	
TITRE POUR PUBLIC: Essai évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de Durvalumab, OLaparib et Fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, ER-positif et HER2-négatif	
TITRE ABREGE : Essai évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de Durvalumab, OLaparib et Fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, ER-positif et HER2-négatif	
INVESTIGATEURS COORDONNATEURS: Séverine GUIU (International) Judith Balmaña (Espagne)	
NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIME): 55	NOMBRE DE PATIENTS: 158

B. IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER :	CLARA GUYONNEAU Chef de projets R&D UNICANCER Tél: + 33 (0)1 44 23 55 60 Fax: + 33 (0)1 44 23 04 65 Email: c-guyonneau@unicancer.fr

C. INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI
<p>INDICATION:</p> <p>Patients ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé ER+ et HER2- avec soit une mutation germinale ou somatique <i>BRCA</i> soit des mutations délétères d'autres gènes impliqués dans la réparation par recombinaison homologue (HRR) ou dans le statut MSI (instabilité des microsatellites).</p>
<p>METHODOLOGIE:</p> <p>Essai international, interventionnel, multicentrique, non randomisé, de phase II en ouvert avec une phase initiale de sécurité, incluant des patients avec un cancer du sein métastatique ou localement</p>

avancé ER+ et HER2-, évaluant l'association olaparib, durvalumab et fulvestrant.

OBJECTIF PRIMAIRE:

Evaluer l'efficacité de la combinaison d'olaparib, de durvalumab et du fulvestrant dans le traitement des patients avec un cancer du sein métastatique ou localement avancé ER+ et HER2- avec des altérations de gènes *BRCA* ou des altérations de gènes impliqués dans HRR ou dans le statut MSI, en terme de taux de survie sans progression (PFSR) à 24 semaines.

OBJECTIFS SECONDAIRES:

Sécurité dans la population globale et la population *BRCA* germinale mutée

1. Déterminer la sécurité de l'association olaparib, durvalumab et fulvestrant.

Efficacité dans la population globale de l'étude:

1. Déterminer l'efficacité en terme de survie globale (OS)
2. Déterminer l'efficacité en terme de taux de réponse objective (ORR)
3. Déterminer l'efficacité en terme de durée de réponse (DoR)
4. Déterminer l'efficacité en terme de survie sans progression (PFS)

Efficacité dans la population *BRCA* germinale mutée

1. Déterminer l'efficacité en terme de OS
2. Evaluer l'efficacité en terme de PFSR à 24 semaines
3. Déterminer l'efficacité en terme de ORR
4. Déterminer l'efficacité en terme de DoR
5. Déterminer l'efficacité en terme de PFS

Des analyses exploratoires de l'efficacité et la tolérance de l'association médicamenteuse seront réalisées dans les populations de patients avec :

1. Des traitements antérieurs d'inhibiteurs de CDK4/6.
2. Différents statuts d'expression de PD-L1.

OBJECTIFS ANCILLAIRES:

1. Rechercher des biomarqueurs prédictifs de réponse à la trithérapie.
2. Analyser la modulation des populations de cellules immunitaires qui peut être prédictive de la réponse tumorale à la trithérapie.
3. Evaluer le statut mutationnel de l'ADN circulant avant et après traitement.

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION:

1. Cancer du sein métastatique ou localement avancé ER positif ($\geq 10\%$), HER2 négatif (0, 1+, 2+ et aucune amplification du gène HER2 par HIS), histologiquement confirmé, non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie curative
2. Patients âgés ≥ 18 ans (femmes pré/post-ménopausées ou hommes).

3. Altération délétère germinale *BRCA1* ou *BRCA2* documentée. Les tests peuvent être effectués à tout moment avant l'inclusion.

OU

Altérations délétères germinale ou somatique documentées impliquées dans la réparation par recombinaison homologue (HRR) (*ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *FAND2*, *FANCL*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* et *RAD54L*) ou dans le statut MSI. Les tests peuvent être effectués à tout moment avant l'inclusion. Un séquençage nouvelle génération (NGS) réalisé en local peut être utilisé, mais les rapports devront être envoyés aux plates-formes centrales pour validation.

Un échantillon de biopsie tumorale doit être disponible: si l'obtention d'une biopsie de la tumeur métastatique est impossible (métastase osseuse comprise), les analyses seront effectuées sur la biopsie de la tumeur primaire du sein.

4. Patients ayant une espérance de vie de plus de 16 semaines.
5. Statut de performance ECOG 0-1.
6. Au moins une lésion évaluable, soit mesurable ou non mesurable qui peut être évaluée avec précision à la visite de référence avec un CT Scan ou une IRM selon les critères RECIST v1.1.
7. En situation métastatique : Les patients pourraient avoir reçu une ligne d'hormonothérapie (incluant l'inhibiteur CDK4/6 mais excluant le fulvestrant ou l'inhibiteur de mTOR) et/ou une ligne de chimiothérapie.
8. Patients ayant des fonctions normales de leurs organes vitaux et de la moelle osseuse dans les 28 jours précédant l'administration des traitements à l'étude:
- Hémoglobine ≥ 10 g/dL sans aucune transfusion au cours des 28 derniers jours.
 - Neutrophiles (en nombre absolu) $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ LSN (limite supérieure de la normale).
 - ASAT/ALAT $\leq 2.5 \times$ LSN sauf si des métastases hépatiques sont présentes, auquel cas les taux d'ASAT / ALAT doivent être $\leq 5 \times$ LSN.
 - Clairance de la créatinine estimée ≥ 51 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault ou selon un test urinaire de 24h.
9. Femmes post-ménopausées ou femmes en âge de procréer ayant un test de grossesse (urinaire ou sanguin) négatif dans les 28 jours précédant l'initiation du traitement à l'étude, et confirmé 1 jour avant le début du traitement.
10. Les femmes en âge de procréer doivent accepter de prendre une contraception efficace pendant toute la durée de l'essai et jusqu'à 3 mois après la dernière dose d'olaparib.
- Les patients de sexe masculin doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant la dernière dose d'olaparib lors des rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer. Les partenaires féminins des

patients masculins doivent également utiliser une forme de contraception extrêmement efficace.

11. Patients ayant signé leurs consentements avant toute procédure liée à l'étude.
12. Patients bien disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude.
13. Patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale (applicable uniquement en France).

CRITERES DE NON-INCLUSION:

1. Patients sans anomalie génomique ciblée par olaparib, identifiée lors de la phase de sélection.
2. Variants génétiques (classes 1, 2 et 3) de signification pronostique inconnue pour la sensibilité à l'olaparib.
3. Patients ayant des antécédents de tumeurs malignes autres qu'un cancer de la peau non-mélanome, un cancer du col utérin in situ ou des tumeurs solides comprenant des lymphomes (sans atteinte de la moelle osseuse) traités de façon curative et sans signe de maladie depuis au moins 5 ans avant le début de l'étude.
4. Patients atteints du syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë ou présentant des signes évocateurs d'un syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë.
5. Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées. De plus, le traitement de la maladie du système nerveux central doit être terminé (radiothérapie du cerveau, radiochirurgie) au moins 2 semaines avant le premier jour du cycle 1. Les patients ne doivent pas avoir besoin de prednisone à une dose > 10 mg/jour ou d'autres corticostéroïdes à dose équivalente.
6. Traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP (incluant olaparib) et/ou un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 (incluant durvalumab).
7. Patients ayant reçu une chimiothérapie ou tout autre traitement anticancéreux expérimental dans les 3 semaines précédant l'étude. L'hormonothérapie doit avoir été interrompue au moins 7 jours avant le premier jour de cycle 1. La radiothérapie palliative doit être terminée au moins 14 jours avant le premier jour de cycle 1. Les biphosphonates et le dénosumab sont autorisés.
8. Chirurgie majeure dans les 2 semaines précédant l'enrôlement. Les patients doivent être rétablis des suites d'une chirurgie antérieure avant l'enrôlement.
9. Toxicités persistantes (grade NCI-CTCAE ≥ 2) causées par un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopécie et de la neuropathie périphérique (grade ≤ 2).
10. Patients ayant des antécédents connus de diathèse hémorragique ou d'hémorragie.
11. Infection active incluant la tuberculose (évaluation clinique incluant les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, et dépistage de la tuberculose conformément à la pratique locale), l'hépatite B (résultat positif connu pour l'antigène de surface du VHB [HBsAg]), l'hépatite C (VHC), ou virus de l'immunodéficience humaine (anticorps anti-VIH 1/2 positifs). Les patients présentant une infection VHB

antérieure ou résolue (définie par la présence d'un anticorps de l'hépatite B [anti-HBc] et par l'absence d'HBsAg) sont éligibles. Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la réaction en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC.

12. Patients considérés en mauvaise condition médicale en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active non contrôlée, d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique, d'une hypertension non contrôlée, d'un angor instable, d'une arythmie cardiaque, d'un ulcère gastrique actif ou d'une gastrite, et de diathèses hémorragiques actives. Infarctus récent du myocarde (dans les 3 mois), crise épileptique majeure non contrôlée, compression de la moelle épinière instable, syndrome de la veine cave supérieure, pneumopathie bilatérale interstitielle étendue en tomodensitométrie haute résolution (HRCT) ou tout trouble psychiatrique empêchant l'obtention d'un consentement éclairé.
13. ECG au repos indiquant des maladies cardiaques non contrôlées et potentiellement non réversibles selon le jugement de l'investigateur (par exemple, ischémie instable, arythmie symptomatique non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QTcF > 470 ms, troubles électrolytiques, etc.) ou des patients avec un syndrome du QT long congénital.
14. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 28 jours précédant la première dose de durvalumab, à l'exception des corticostéroïdes intranasaux ou inhalés ou des corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques, ne dépassant pas 10 mg / jour de prednisone ou d'un corticostéroïde équivalent.
15. Maladies auto-immunes actives ou précédemment documentées au cours des 2 dernières années, à l'exception des patients atteints de vitiligo ou de psoriasis sans traitement systémique au cours des 2 dernières années.
16. Maladies inflammatoires antérieures ou actives de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse).
17. Antécédents de greffe d'organes allogènes, y compris une greffe de moelle osseuse allogénique ou une double greffe de sang de cordon ombilical.
18. Patients ayant reçu des vaccins vivants atténués dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude.
19. Patients incapables d'avaler les médicaments administrés par voie orale, patients présentant des troubles gastro-intestinaux susceptibles de nuire à l'absorption de l'olaparib et patients recevant un traitement anticoagulant oral à long terme (à l'exception de la Warfarine).
20. Femmes enceintes ou allaitantes.
21. Hypersensibilité connue au durvalumab, à l'olaparib et / ou au fulvestrant ou à l'un des excipients de ces produits.
22. Traitements concomitants utilisés:
 - Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. La période de sevrage requise avant de commencer l'olaparib est de 2 semaines.

- Inducteurs puissants ou modérés de CYP3A. La période de sevrage requise avant le début du traitement par l'olaparib est de 5 semaines pour l'enzalutamide ou le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents.

NB: Chez les hommes et les femmes non ménopausées qui recevront de la goséréline (Zoladex®) en association avec les médicaments à l'étude, l'utilisation concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou induire des Torsades de pointes doit être évaluée avec précaution.

23. Transfusions de sang total dans les 120 jours précédant l'enrôlement (les transfusions de culots globulaires et de plaquettes sont acceptables si elles ont lieu en dehors des 28 jours précédant le début du traitement).
24. Personnes privées de liberté ou placées sous tutelle ou curatelle.
25. Les patients enrôlés dans un essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion.
26. Personnes impliquées dans la planification et/ou la conduite de l'essai.

CRITERE PRINCIPAL:

Le taux de survie sans progression (PFSR) à 24 semaines est défini comme le pourcentage de patients vivants sans progression de la maladie à 24 semaines après l'inclusion. PFSR sera évaluée par l'investigateur du centre en utilisant les critères RECIST (v1.1). Le décès d'un patient dans les 24 semaines, quel que soit la cause, sera considéré comme un échec.

CRITERES SECONDAIRES:

Critères de sécurité dans la population globale et la population *BRCA* germinale mutée

1. La sécurité sera évaluée conformément à l'échelle d'évaluation de la toxicité NCI-CTCAE v5.0.

Critères d'efficacité dans la population globale

1. Le OS est défini comme étant l'intervalle entre la date d'inclusion et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Un patient vivant sera censuré à la dernière date de suivi.

RECIST v1.1 sera utilisé pour déterminer:

2. Le ORR défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR).
3. La DoR définie comme la durée entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la RC ou la PR et la première date à laquelle la maladie récurrente est documentée de manière objective.
4. La PFS définie comme l'intervalle entre la date d'inclusion et la date de progression ou de décès. Un patient vivant et sans progression de la maladie sera censuré à la dernière date de suivi.

Critères d'efficacité dans la population *BRCA* germinale mutée

1. Le OS est défini comme l'intervalle entre la date d'inclusion et la date du décès quelle qu'en soit la cause. Un patient vivant à l'analyse sera censuré à la dernière date de suivi.

RECIST v1.1 sera utilisé pour déterminer:

2. Le PFSR à 24 semaines défini comme le pourcentage de patients toujours en vie et sans progression de la maladie 24 semaines après l'inclusion. Le décès d'un patient dans les 24 semaines, quel que soit la cause, sera considéré comme un échec.
3. Le ORR défini comme le nombre et le pourcentage de patients avec une CR ou une PR.
4. La DoR définie comme la durée entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la RC ou la PR et la première date à laquelle la maladie récurrente est documentée de manière objective.
5. Le PFS défini comme l'intervalle entre la date d'inclusion et la date de progression ou de décès. Un patient vivant et sans progression de la maladie à l'analyse sera censuré à la dernière date de suivi.

Des analyses exploratoires d'efficacité en termes de OS, PFS, ORR, DoR et de sécurité seront réalisées sur la population de patients avec :

1. des inhibiteurs antérieurs de CDK4 / 6.
2. différents statuts d'expression du PD-L1.

CRITERES ANCILLAIRES:

1. Etude de l'association du test RAD51 avec, d'une part, des altérations de BRCA1 / 2 et d'autres gènes de HRR, et d'autre part, la réponse clinique.
2. Etude de la corrélation entre les biomarqueurs (biochimiques, génomiques) de la population de cellules immunitaires et le ORR qui sera évalué selon les critères irRECIST
3. Séquençage de l'ADN circulant dans le plasma pour l'évaluation du statut mutationnel avant et après traitement.

D. MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

NOMS DES MEDICAMENTS ET LEUR ADMINISTRATION:

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
<u>Durvalumab</u> (MEDI4736)		Solution à diluer pour perfusion	Intraveineuse	1500 mg tous les 28 jours
<u>Olaparib</u>	Lynparza®	Comprimés 150 mg Comprimés 100 mg	Orale	300 mg 2 fois /jour
<u>Fulvestrant</u>	Faslodex®	Seringue pré-remplie de 5 mL à 250 mg	Intramusculaire	2 injections de 250 mg aux jours 1 et 15 du cycle 1 et au 1 ^{er} jour de chaque cycle
<u>Goséréline</u>	Zoladex®	Implant en seringue pré-remplie 3.6 mg	Sous-cutanée	3.6 mg tous les 28 jours

DUREE DU TRAITEMENT:

Les patients poursuivront le traitement jusqu'à progression de la maladie selon RECIST v1.1, survenue de toxicité inacceptable, décès, ou décision du patient d'arrêter le traitement.

PHASE INITIALE DE SECURITE:

Les doses administrées de durvalumab et d'olaparib ont été déterminées lors d'une précédente étude de phase I. Cependant, l'ajout de fulvestrant dans cette association n'a pas été évalué.

Compte-tenu de l'absence de données de sécurité de l'association durvalumab, opalaprib, fulvestrant, une étude de sécurité est donc prévue pour les 6 premiers patients. Un minimum de 6 patients et un maximum de 9 patients seront inclus dans cette phase de sécurité afin d'évaluer l'absence de toxicité limitant la dose (DLT) (voir la figure ci-dessous).

Une DLT est définie comme :

- Toute toxicité nécessitant un arrêt du traitement, quel que soit le médicament à l'étude, pendant 4 semaines sans récupération,

Et/ou

- tout événement indésirable immuno-médié de grade 4,
- toute colite de grade ≥ 3 ,
- toute pneumopathie non infectieuse de grade 3 or 4,
- toute pneumopathie de grade 2 qui ne se résout pas en grade ≤ 1 dans les 3 jours suivant le début des soins de support,
- tout événement indésirable immuno-médié de grade 3, à l'exclusion de la colite ou de la pneumopathie, qui ne soit pas rétrogradé au grade 2 dans les 3 jours suivant son apparition malgré une prise en charge médicale optimale comprenant des corticostéroïdes systémiques, ou rétrogradé au \leq grade 1 ou au grade évalué lors de la visite de référence dans les 14 jours.

La période d'observation de la DLT sera définie comme étant 1 cycle de traitement par la combinaison des 3 molécules (soit 2 mois à compter de l'entrée dans l'étude). Peut être considérée comme une DLT, un arrêt du traitement ou une toxicité survenue au cours de la période du DLT mais pouvant durer après la fin de la période d'observation.

Règles de planification des traitements des six premiers patients:

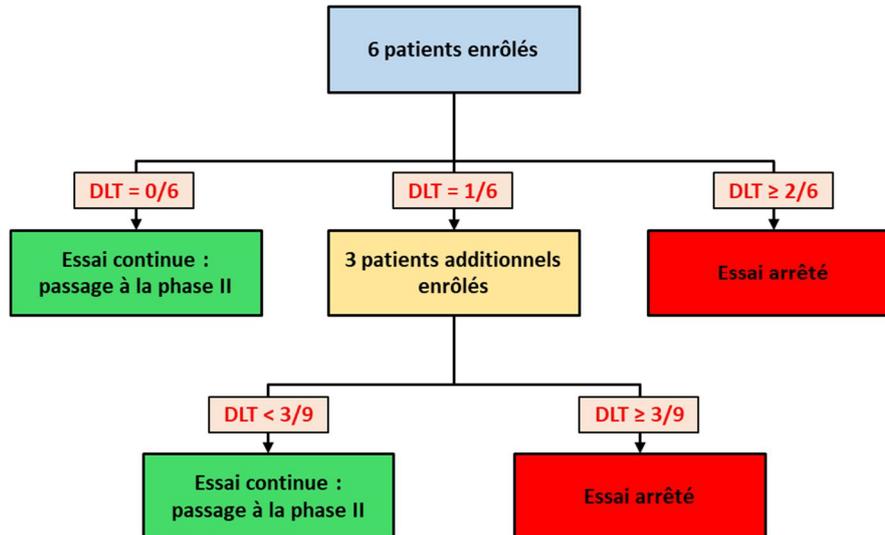
Les trois premiers patients enrôlés dans cette phase de sécurité seront traités séquentiellement avec un intervalle de 4 semaines afin de laisser suffisamment de temps pour informer les autres sites en cas de survenue d'une toxicité aiguë sévère et inattendue lors de la phase de traitement associant les 3 médicaments (Fulvestrant , Olaparib, Durvalumab).

Après le deuxième cycle du troisième patient, s'il n'y a pas de DLT, une réunion du comité de pilotage aura lieu afin d'évaluer la sécurité de ces trois patients et décider de traiter ou non séquentiellement avec un intervalle de 10 jours les trois patients suivants.

Si une DLT se produit, les patients suivants seront traités séquentiellement avec un intervalle de 4 semaines, jusqu'au sixième patient.

Compte-tenu de l'hypothèse qu'environ 20% des patients sélectionnés auront une mutation permettant l'inclusion et du schéma thérapeutique de l'étude, la phase de sélection des patients sera poursuivie et planifiée selon la règle suivante:

- Dès qu'un patient commence son premier cycle de traitement, la sélection de 5 patients max sera effectuée de façon simultanée.



- Si aucune **DLT** n'est observée:
 - La dose initiale sera utilisée pour traiter les patients suivants.
 - Les 6 patients déjà inclus continueront la phase II de l'essai.
- Si 1 DLT est observée chez l'un des 6 patients au cours de la période d'observation (nombre total de *DTL = 1/6 patients*):
 - 3 patients supplémentaires seront inclus simultanément à la même dose.
 - ✓ Si 1 DLT ou moins est observée chez l'un des 3 patients ajoutés (nombre total de *DTL < 3/9 patients*) et après approbation du comité de pilotage:
 - La dose initiale sera utilisée pour traiter les patients suivants.
 - Les 9 patients déjà inclus continueront la phase II de l'essai.
 - ✓ Si 2 DLT sont observées chez l'un des 3 patients ajoutés (nombre total de *DTL ≥ 3/9 patients*):
 - L'étude sera arrêtée.
- Si **2 DLT** sont observées chez l'un des 6 patients au cours de la période d'observation de la DLT (nombre total de *DTL = 2/6 patients*):
 - L'étude sera arrêtée.

Compte tenu de la toxicité hématologique attendue de l'olaparib, si 30% des patients nécessitent une réduction de la dose d'olaparib au cours de la phase de sécurité, la dose réduite sera utilisée pour la phase II de l'étude.

Les patients qui ont dû interrompre le traitement avant la fin de la période d'observation de la DLT pour des raisons autres que la survenue d'une toxicité limitant la dose seront remplacés après une revue par le comité indépendant de surveillance des données (CIS).

E. PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A SELECTIONNER/A INCLURE: 790/158

Les hypothèses statistiques sont basées sur les données des études cliniques MEDIOLA (NCT02734004) et PALOMA 3 (NCT01942135).

Le calcul de l'échantillon est basé sur la méthode « two-stage Simon's design (Optimax) ». Un succès est défini comme un patient sans progression à 24 semaines.

Le décès d'un patient dans les 24 semaines, quel que soit la cause, sera considéré comme un échec.

Avec le design optimal à 2 étapes de Simon, $\alpha = 2,5\%$ (pour prendre en compte les tests multiples), $\beta = 5\%$, p_0 (probabilité d'inefficacité maximale) = 50%, p_1 (probabilité d'efficacité minimale) = 65% et, avec un nombre maximal de patients égal à 150, il serait nécessaire d'inclure 64 patients évaluable au cours de la première étape.

À la fin de la première étape, si ≤ 33 succès sont observés parmi les 64 premiers patients évaluable, l'essai sera arrêté.

Si 34 succès sont observés, 85 patients supplémentaires seront inclus dans la deuxième étape pour un total de 149 patients.

La stratégie pourrait être considérée comme suffisamment efficace s'il y a au moins 87 succès (sur 149 premiers patients évaluable).

Selon le schéma établi, il faudra inclure 149 patients éligibles. En outre, un taux de 5% de patients perdus de vue ou non évaluable doit être pris en compte. Il sera donc nécessaire d'inclure 158 patients.

Nous avons émis l'hypothèse qu'environ 20% des patients sélectionnés présenteraient une mutation permettant l'inclusion. Il faut donc sélectionner 790 patients pour inclure 158 patients dans cette étude.

Une seconde analyse sera réalisée sur un sous-groupe de patients, la population *BRCA* germinale mutée. Avec Fleming, $\alpha = 2,5\%$, $\beta = 20\%$, p_0 (probabilité d'inefficacité maximale) = 70% et p_1 (probabilité d'efficacité minimale) = 90%, il serait nécessaire d'inclure 33 patients évaluable avec une mutation germinale *BRCA*.

Une seconde analyse sera également effectuée sur la population de patients ayant été préalablement traité avec des inhibiteurs de CDK4/6 et sur la population PD-L1.

Une analyse statistique intermédiaire sera effectuée après l'inclusion de 64 patients évaluable (à la fin de la première étape du design de Simon). L'inclusion sera suspendue pendant l'analyse intermédiaire.

Les résultats intermédiaires et finaux de l'étude de phase II seront examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CIS).

ANALYSES STATISTIQUES:

Populations d'analyse:

- Population évaluable: les patients traités avec évaluation à l'inclusion et à 24 semaines ou les patients décédés avant 24 semaines.
- La population ORR / DoR : les patients traités avec évaluation à l'inclusion, lésion mesurable et au moins une autre évaluation.
- La population éligible : les patients sans déviation majeure des critères d'inclusion / non inclusion.

Données démographiques et caractéristiques de la visite de référence

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à la visite de référence seront résumées à l'aide de statistiques descriptives pour tous les patients. Les données seront exprimées sous forme de fréquence et de pourcentage pour les variables qualitatives, et sous forme de moyenne et d'écart type ou de médiane et d'intervalle pour les variables continues.

Analyse principale

Le critère de jugement principal, le taux de survie sans progression à 24 semaines, sera décrit en pourcentage et son intervalle de confiance de 95% (méthode binomiale exacte).

Analyses secondaires

ORR sera décrit en pourcentage avec un intervalle de confiance associé de 95% (méthode binomiale exacte).

DoR sera présentée par la médiane (calculée sur la base de Kaplan-Meier) et par un intervalle de confiance à 95% du temps médian.

Les critères PFS et OS seront estimés avec la méthode Kaplan-Meier et décrits à l'aide de médiane et de taux avec l'intervalle de confiance associé de 95%.

Le suivi médian sera calculé par la méthode Kaplan-Meier inversé avec un intervalle de confiance de 95%.

Les taux d'incidence des événements indésirables et des événements indésirables graves seront reportés en utilisant des fréquences et des pourcentages par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) et selon le terme préférentiel de MedDRA.

PFSR, ORR, DoR, PFS, OS et les données de sécurité seront également analysés sur la population de patients avec une mutation germinale *BRCA*.

ORR, DoR, PFS, OS et les données de sécurité seront également analysés sur la population de patients ayant été préalablement traité avec des inhibiteurs de CDK4/6 et sur la population PD-L1.

Les analyses statistiques seront effectuées avec le logiciel STATA v13.0 et un rapport statistique sera établi.

F. ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE**TYPES D'ECHANTILLONS:**

- Blocs de paraffine (obligatoire) d'une biopsie récente (métastases, si applicable, ou tumeur primaire) de la tumeur mammaire seront collectés.
- Prélèvements sanguins seront collectés à la visite de référence, après le 1^{er} cycle (J1C2), le 2^{ème} cycle (J1C3) et à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement.

G. DURÉE DE L'ÉTUDE**PERIODE D'INCLUSION:** 3.5 ans**PERIODE DU TRAITEMENT:** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou décès ou choix du patient**PERIODE DE SUIVI:** 3 ans maximum**DUREE JUSQU'A L'ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL :** 24 semaines après l'inclusion du dernier patient: 4 ans**DUREE GLOBALE DE L'ETUDE (PERIODE DE SUIVI COMPRISE):** Maximum 7.5 ans

CALENDRIER DES VISITES ET DES INVESTIGATIONS

VISITS	Sélection	Visite de référence	Suivi durant la phase de traitement						Visite de fin du traitement ^j	Suivi ^k
			V1	V2	V3	V4	V5	Vx		
Visites n°	V-1	V0	J 1	J 15	J 29	J 57	J 85	Tous les 28 jours	Toutes les 12 semaines	
Dates de visites	J -28 à J-1	J0	J 1	J 15	J 29	J 57	J 85	Tous les 28 jours	Toutes les 12 semaines	
TRAITEMENT			C1	C2	C3	C4	C5 et après			
Critères d'inclusion/non-inclusion	X									
Signature du consentement ^a	X									
Inclusion		X								
EXAM PHYSIQUE										
Taille, poids, statut de performance (WHO)	X		X	X	X	X	X	X	X ^k	
Signes vitaux ^b	X		X	X	X	X	X	X	X ^k	
Antécédents médicaux, traitements antérieurs du cancer	X									
Événements indésirables /traitements concomitants	X		X	X	X	X	X	X	X	
EXAMEN PARACLINIQUE										
Evaluation tumorale	X					X		X		
Electrocardiogramme 12 pistes	X		X ^M	X ^M	X ^M	X ^M	X ^M	X ^M	X ^M	
TESTS BIOLOGIQUES										
Hématologie ^d	X		X	X	X	X	X	X	X	
Biochimie ^e	X		X		X	X	X	X	X	
Bilan lipidique ^e	X									
S2rologie (VIH 1/2, Hépatite (B and C)	X									
Bilan immunologique (ANA and anti-TPO)	X									
Analyses urinaires ^f	X		X		X	X	X	X	X	
Test de grossesse (sanguin/urinaire) ^g	X		X		X	X	X	X	X	
PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES										
Analyse génomique ^h	X									
Analyse de l'expression de PD-L1 ¹		X								
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE										
Prélèvements sanguins (plasma (ADN circulant) et sang total et plasma) (30 mL)		X			X	X		X		
Biopsie tumorale ⁱ		X								

- ^a Le consentement éclairé doit être documenté et obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude (≥ 28 jours avant le début du traitement à l'étude).
- ^b Comprend le pouls, la pression artérielle systolique et diastolique et la température et l'oxymétrie colorimétrique à baseline.
- ^c Les évaluations tumorales incluront un CT-scan ou une IRM du thorax, de l'abdomen et du pelvis, et du site de la tumeur primaire, le cas échéant. Les évaluations tumorales effectuées dans le cadre de soins courants avant l'obtention du consentement éclairé et dans les 28 jours du cycle 1, jour 1, peuvent être utilisées plutôt que de répéter les tests. L'évaluation de la réponse tumorale selon RECIST v1.1 doit être effectuée 8 semaines après le début du traitement par olaparib et fulvestrant, puis toutes les 8 semaines \pm une semaine après (tous les 2 cycles de traitement) jusqu'à la progression documentée par l'investigateur ou le décès du patient. Les évaluations tumorales doivent être effectuées indépendamment des modifications apportées au calendrier d'administration du traitement de l'étude (par exemple, le retard d'administration).
- ^d Comprend l'hémoglobine, le nombre de globules blancs, le nombre de neutrophiles, le nombre de lymphocytes, le VCM et le nombre de plaquettes.
- ^e Comprend: urée sanguine, créatinine, clairance de créatinine, Na, K, Ca, Mg, P, glucose plasmatique à jeun, amylase, lipase, CO₂, Cl, CPK, protéine totale, albumine, bilirubine directe, TSH, T4 libre, phosphatase alcaline, ALT, AST, γ GT, CRP. Le bilan de coagulation (PT / INR, aPTT) doit être réalisé lors de la visite de sélection et lors des visites suivantes, si cliniquement justifié. Le bilan lipidique (cholestérol total, HDL, VLDL, LDL et triglycérides) doit être effectué lors de la visite de sélection.
- ^f Comprend sang, protéine/albumine, créatinine et glucose. Dosage urinaire de la clairance de la créatinine sera effectué en cas d'absence de dosage sanguin.
- ^g Toutes les femmes non ménopausées (aménorrhée non induite par un traitement depuis au moins 12 mois) ou chirurgicalement stériles effectueront un test de grossesse sanguin ou urinaire à la sélection, au jour 1 de l'étude avant le début du traitement et à chaque visite au cours du traitement à l'étude et à la visite de suivi de 30 jours.
- ^h Biopsie sur un site métastatique ou une tumeur primaire lorsque la maladie est localement avancée ou au stade IV au moment du diagnostic ou de la biopsie FFPE.
- ⁱ Il ne s'agit pas d'une biopsie supplémentaire, une analyse sera effectuée sur des échantillons de tissu issus de la biopsie utilisée pour l'analyse génomique^(h).
- ^j Les patients qui arrêtent le traitement à l'étude reviendront à la clinique pour une visite d'arrêt du traitement 28 (\pm 7) jours après la dernière dose du traitement à l'étude. La visite d'arrêt de traitement peut être la visite à laquelle l'évaluation de la réponse montre une progression.
- ^k Les patients doivent être suivis toutes les 12 semaines jusqu'au décès, au retrait du consentement ou à la perte de vue (maximum de 3 ans). Les informations sur les traitements anticancéreux ultérieurs seront collectées en même temps que les évaluations de survie. La première visite de suivi 12 semaines après la dernière administration du traitement à l'étude aura lieu à l'hôpital. Les patients auront un examen clinique / physique complet. Tout événement indésirable retardé pouvant survenir sera évalué. Les visites programmées suivantes peuvent être effectuées via un appel téléphonique. Une visite à l'hôpital est également requise si des problèmes ont été constatés lors de l'appel téléphonique.
- ^l L'analyse de l'expression de PD-L1 est réalisée sur des échantillons de tissu provenant de la biopsie utilisée pour l'analyse génomique^(h).
- ^m Chez les patients traités par la goséréline (Zoladex®) (hommes et femmes non ménopausées), l'ECG doit être réalisé à la visite de sélection, après 15 jours de traitement et toutes les 4 semaines (J1 de chaque cycle).