

Résumé du protocole

Titre de l'étude	Étude de phase II portant sur le palbociclib comme traitement adjuvant alternatif à la chimiothérapie en cas de cancer du sein de stade précoce ER+/HER2-négatif à haut risque chez des patients âgés
Objectif(s)	<p>Objectif principal</p> <p>L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité de l'association d'une hormonothérapie d'au moins 5 ans et de 2 ans de palbociclib comme traitement systémique adjuvant à la place d'une chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie chez des patients âgés atteints d'un cancer du sein de stade précoce – stade II-III ER+/HER2.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l'efficacité en ce qui concerne différents critères d'évaluation de type temps jusqu'à l'événement (intervalle sans récurrence à distance [ISRD], survie spécifique au cancer du sein [SSCS], SG) à 3, 6 et 10 ans dans les deux bras. • Évaluer la toxicité dans les deux bras. • Évaluer les taux d'interruption du traitement et de réduction de la posologie dans les deux bras. • Évaluer les raisons de l'interruption du traitement. • Évaluer la réalisation du traitement par voie orale dans le bras expérimental. • Évaluer l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) dans les deux bras. • Évaluer l'évolution, les effets pronostiques et prédictifs de l'évaluation gériatrique dans les deux bras.
Méthodologie	<p>Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, à deux bras, en ouvert, multicentrique, randomisée (2:1), chez des patients âgés atteints d'un cancer du sein de stade précoce – stade II/III, ER+, HER2–, pour lequel un traitement par chimiothérapie est indiqué.</p> <p>Les patients remplissant les critères d'inclusion seront enregistrés centralement à EORTC après l'obtention d'un consentement éclairé écrit.</p> <p>La randomisation sera stratifiée par pays, stade pathologique TNM (stade II versus stade III) et éventuelle fragilité clinique telle que définie par le score d'évaluation gériatrique G8 (> 14 versus ≤ 14). Les patients seront randomisés selon un taux d'affectation 2:1 dans les bras de traitement suivants :</p> <p>bras palbociclib expérimental : hormonothérapie adjuvante standard pour une durée d'au moins 5 ans + palbociclib pour une durée totale maximale de 2 ans.</p> <p>Bras témoin chimiothérapie : chimiothérapie adjuvante, suivie par une hormonothérapie adjuvante standard pour une durée d'au moins 5 ans.</p> <p>Le critère d'évaluation principal de l'étude sera le taux d'ISRD à 3 ans dans le bras expérimental.</p> <p>Tous les patients seront suivis jusqu'à un maximum de 10 ans après la randomisation ou jusqu'à ce qu'ils présentent un événement d'ISRD.</p> <p>Comme la tolérance d'un traitement à long terme (deux ans) par palbociclib chez les</p>

1745-ETF-BCG (APPALACHES)

	<p>patients âgés peut être un problème, une analyse intermédiaire de la sécurité d'emploi sera réalisée en se basant sur les taux d'interruption du traitement dans le bras expérimental.</p>
<p>Nombre de patients</p> <p>Nombre prévu (méthodologie statistique)</p> <p>Nombre analysé</p>	<p>En supposant un taux d'affectation de 2:1 au total, 366 patients (244:122) doivent être randomisés. Il n'y aura aucune comparaison formelle du critère d'évaluation principal entre le bras expérimental et le bras témoin.</p> <p>Avec 244 patients randomisés dans le bras expérimental, l'hypothèse nulle d'un taux d'ISRD à 3 ans de 88 % sous la solution alternative de 93 % pourrait être rejetée avec une erreur de type I unilatérale de 5 % maximum et une puissance d'au moins 80 % dans l'analyse primaire. Cette taille d'échantillon couvre au maximum 10 % des patients non évaluables pour le statut ISRD en raison d'un abandon de l'étude et au maximum 5 % des patients non évaluables pour le statut ISRD en raison de risques compétitifs. Le taux d'abandon et les risques compétitifs seront contrôlés pendant l'essai.</p> <p>Avec 244 patients randomisés dans le bras expérimental, l'hypothèse nulle d'un taux d'ISRD à 3 ans de 88 % sous la solution alternative de 93 % pourrait être rejetée avec une erreur de type I unilatérale de 3,90 % et une puissance de 80,7 % dans l'analyse secondaire de soutien en utilisant une méthode de Kaplan-Meier.</p>
<p>Diagnostic et principaux critères d'inclusion</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes ou les hommes atteints d'un cancer du sein de stade précoce invasif, de stade II ou III, conformément à la 8^e édition de l'UICC (Union internationale contre le cancer) de la classification TNM. • Cancer du sein invasif de stade précoce, statut ER+ histologiquement confirmé (au moins 10 % de cellules avec coloration positive pour ER), HER-2 négatif, d'après des résultats d'un examen anatomopathologique réalisé localement. Le test peut être effectué sur une biopsie au trocart à visée diagnostique ou sur un échantillon obtenu lors de la résection. • Chez les patients atteints d'un cancer du sein multicentrique, multifocal et/ou bilatéral, toutes les tumeurs invasives examinées sur le plan histopathologique doivent répondre aux critères pathologiques concernant le statut ER et HER2 décrits ci-dessus. • Chimiothérapie adjuvante indiquée et réalisable selon le médecin traitant et le patient, en se basant sur des paramètres clinico-pathologiques standard (taille de la tumeur, atteinte des ganglions lymphatiques, état de santé général, marqueur de prolifération, souhait du patient) et le profil d'expression génique si disponible. • Chimiothérapie adjuvante par anthracycline et taxanes (en association ou l'un après l'autre) jugée comme <u>non</u> indiquée ou <u>non</u> réalisable selon le médecin traitant. • Âge \geq 70 ans. • Indice de performance de l'OMS compris entre 0 et 2. • Évaluation gériatrique G8 réalisée dans les 3 semaines précédant la randomisation. • La participation à une recherche translationnelle est obligatoire et donc le patient doit donner son consentement. Le patient doit permettre des prélèvements de sang séquentiels pendant le déroulement de l'essai. • Le patient doit avoir subi une chirurgie mammaire +/- un curage axillaire à visée curative pour la tumeur maligne actuelle \leq 12 semaines avant la randomisation. La pièce de la dernière exérèse de la tumeur primitive doit avoir des marges R0 exemptes de cellules tumorales.

	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent avoir suffisamment récupérés de tout effet indésirable suite à la dernière intervention chirurgicale selon l'évaluation du médecin, sans complications évolutives de la cicatrisation au moment de la randomisation. • Incitation à subir une radiothérapie adjuvante lorsque cela est indiqué, conformément aux directives locales de l'établissement. Remarque : <i>chez les patients du bras palbociclib, la radiothérapie si indiquée doit commencer ≤ 13 semaines après la dernière intervention chirurgicale. L'hormonothérapie peut être instaurée pendant ou après la radiothérapie, mais pas plus de 4 semaines après la dernière radiothérapie. Le palbociclib doit commencer ≤ 4 semaines après la dernière radiothérapie. Lorsque la radiothérapie n'est pas indiquée, une hormonothérapie et le palbociclib doivent être instaurés ≤ 13 semaines après la dernière intervention chirurgicale.</i> Remarque : <i>chez les patients du bras chimiothérapie, la chimiothérapie doit être le premier traitement adjuvant et doit commencer ≤ 13 semaines après la dernière intervention chirurgicale. Lorsque la radiothérapie est indiquée, ce traitement doit commencer ≤ 9 semaines après la dernière administration de chimiothérapie. Une hormonothérapie adjuvante peut être instaurée pendant ou après la radiothérapie, mais pas plus de 4 semaines après la dernière radiothérapie. Lorsque la radiothérapie n'est pas indiquée, une hormonothérapie doit être instaurée ≤ 6 semaines après la dernière administration de chimiothérapie.</i> • Fonction organique satisfaisante à l'entrée dans l'étude, prouvée par les résultats des paramètres biologiques suivants dans les 3 semaines suivant la randomisation : <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl • Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ • Nombre de plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ • Taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de bilirubine totale $\leq 3,0 \times$ LSN chez les patients atteints d'un syndrome de Gilbert documenté. • Débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 30 ml/min selon la formule MDRD ou la formule CKD-EPI ou la formule de Cockcroft et Gault. • Taux de SGOT (ASAT), de SGPT (ALAT) et de phosphatases alcalines $\leq 2,5 \times$ LSN. • Les patients doivent être capables et disposés à avaler et à garder les médicaments par voie orale et ne pas avoir une pathologie qui pourrait empêcher l'absorption intestinale. • Pour les hommes participant à cet essai : <ul style="list-style-type: none"> - Comme le traitement de l'étude peut affecter de façon permanente la fertilité, on propose la congélation du sperme avant le début du traitement - Avec des partenaires féminines en âge de procréer, les hommes doivent rester abstinents* ou utiliser un préservatif avec une méthode contraceptive supplémentaire** qui ensemble mènent à un taux d'échec $<1\%$ par an au cours de la période de traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de chimiothérapie ou 3 mois et demi (14 semaines) après la dernière dose de palbociclib. Les hommes doivent s'abstenir de donner leur sperme pendant la même période. - Avec des partenaires féminines enceintes, les hommes doivent rester abstinents** ou utiliser un préservatif au cours de la période de traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de chimiothérapie ou 3 mois et demi (14 semaines) après la dernière dose de palbociclib pour éviter d'exposer l'embryon.
--	--

1745-ETF-BCG (APPALACHES)

- *Remarque: la fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée par rapport à la durée de l'essai clinique et au mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (méthodes de calendrier, d'ovulation, symptothermique ou postovulation, par exemple) et le sevrage ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.
- ** Pour la partenaire féminine, une méthode de contraception hautement efficace comprend:
 - Contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (orale, intravaginale, transdermique)
 - Contraception hormonale à base de progestatif seul associée à une inhibition de l'ovulation (orale, injectable, implantable)
 - Dispositif intra-utérin (DIU)
 - Système de libération d'hormones intra-utérines (SIU)
 - Occlusion bilatérale des trompes
 - Partenaire ayant eu une vasectomie
 - Abstinence sexuelle

Remarque: un partenaire ayant eu une vasectomie est une méthode de contraception hautement efficace, à condition que ce partenaire soit le seul partenaire sexuel des femmes en âge de procréer et que le partenaire ayant eu une vasectomie ait reçu une évaluation médicale du succès de l'opération.

- Consentement éclairé par écrit, signé.

Critères d'exclusion

- Preuve macroscopique de métastases à distance, évaluées conformément aux directives locales de l'établissement.
- Antécédents de cancer du sein invasif.
- Patients qui ont reçu des traitements avec vaccins vivants dans les 30 jours avant la première dose du médicament de l'étude.
- Traitement anticancéreux systémique antérieur à la chirurgie du cancer du sein.
- Traitement antérieur par tout inhibiteur de CDK 4/6.
- Agent expérimental concurrent dans les 28 jours précédant la randomisation ou cinq demi-vies d'élimination, la période la plus longue étant retenue.
- Traitement anticancéreux concomitant, à l'exception des agents inhibant la résorption osseuse ou des agonistes de la LH-RH chez les patients de sexe masculin traités par un inhibiteur de l'aromatase.
- Antécédents de réactions allergiques attribuées à des composés de composition chimique ou biologique identique à celle du palbociclib, ou à des composants de la chimiothérapie.
- Patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.
- Médicaments ou substances qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes du CYP3A dans les 7 jours précédant la randomisation.
- Antécédent de pneumonie étendue/bilatérale ou présence avérée de fibrose interstitielle ou de maladie pulmonaire interstitielle, y compris un antécédent de pneumonie, pneumonie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle, bronchiolite oblitérante et fibrose pulmonaire, mais pas d'antécédent de pneumonie radique.
- Maladie intercurrente non contrôlée y comprise, mais sans s'y limiter, infection en cours ou active (notamment infection par le VIH, infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C, connues), insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angor instable, arythmie cardiaque non contrôlée, ou diabète

1745-ETF-BCG (APPALACHES)

	<p>non contrôlé.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Remarque : chez les patients pour lesquels un traitement par doxorubicine ou épirubicine est prévu, la présence d'une fonction cardiaque à l'entrée dans l'étude satisfaisante (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 50\%$) doit avoir été prouvée pas plus de 1 an avant le début du traitement.</i> • Toute circonstance psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver l'observance du protocole de l'étude et du programme de suivi ; ces circonstances doivent faire l'objet d'une discussion avec le/la patiente avant l'enregistrement dans l'essai. • Autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années à l'exception de : cancer de la peau non mélanomateux, non métastatique, traité de manière adéquate, cancer in situ du col de l'utérus traité de façon curative, carcinome canalaire in situ du sein.
<p>Traitement</p> <p>Produit étudié, dose et mode d'administration</p> <p>Durée du traitement</p>	<p><i>Bras traitement expérimental :</i></p> <p>Palbociclib 125 mg administré une fois par jour, par voie orale, pendant 21 jours, suivi par 7 jours sans traitement dans le cycle de 28 jours avec un objectif d'une durée totale de traitement par le médicament à l'étude de 2 ans, en association avec une hormonothérapie adjuvante standard pour une durée d'au moins 5 ans. Une durée plus longue peut être proposée aux patients en fonction des investigateurs et des patients.</p> <p>Chez les patients pour lesquels une radiothérapie adjuvante est indiquée, la radiothérapie sera administrée avant le début du traitement par palbociclib.</p>
<p>Traitement de référence, posologie et mode d'administration</p>	<p><i>Bras témoin chimiothérapie :</i></p> <p>Les patients dans le bras témoin de traitement seront traités par une chimiothérapie adjuvante comme traitement systémique adjuvant initial. L'investigateur devra choisir pour chaque patient un des 4 protocoles mentionnés ci-dessous :</p> <p>4 cycles de docétaxel, 75 mg/m²/cyclophosphamide 600 milligrammes/m², 1 fois toutes les 3 semaines</p> <p>4 cycles de doxorubicine 60 mg/m²/cyclophosphamide 600 milligrammes/m², 1 fois toutes les 3 semaines</p> <p>4 cycles d'épirubicine 90 mg/m²/cyclophosphamide 600 milligrammes/m², 1 fois toutes les 3 semaines</p> <p>4 cycles de paclitaxel 80 mg/m², administré une fois par semaine, J1, J8, et J15, 1 fois toutes les 3 semaines</p> <p>La chimiothérapie peut commencer après l'obtention d'une cicatrisation suffisante selon l'investigateur, mais dans tous les cas ≤ 13 semaines après la dernière intervention chirurgicale.</p> <p>L'utilisation prophylactique de G-CSF est recommandée après chaque cycle de protocoles administrés toutes les 3 semaines), la décision concernant le type et la durée étant prise conformément aux directives locales de l'établissement.</p> <p>Chez les patients pour lesquels la radiothérapie est indiquée, celle-ci sera effectuée après la dernière dose de chimiothérapie.</p>

<p>Critères d'évaluation</p> <p>Efficacité</p> <p>Sécurité d'emploi</p>	<p>– Critère principal d'évaluation de l'efficacité: Taux d'intervalle sans récurrence à distance (ISRDR) à 3 ans dans le bras expérimental.</p> <p><u>Événements</u> : décès dû au cancer du sein et récurrences à distance (dans les 2 ans suivant le dernier examen valide avant l'événement).</p> <p><u>Risques compétitifs</u> : décès de cause autre que le cancer du sein ou décès suite à une toxicité (dans les 2 ans suivant le dernier examen valide).</p> <p><u>Observations censurées</u> :</p> <p>Les patients vivants et sans récurrence à distance seront censurés à la date du dernier examen valide.</p> <p>Les patients qui ont eu une récurrence à distance ou sont décédés (toutes causes confondues) plus de 2 ans après le dernier examen valide avant l'événement seront censurés à la date du dernier examen valide.</p> <p>– Critère secondaire d'évaluation de l'efficacité : taux d'ISRDR à 3 ans dans le bras expérimental.</p> <p><u>Événements</u> : décès dû au cancer du sein et récurrences à distance (dans les 2 années suivant le dernier examen avant l'événement).</p> <p>Observations censurées : décès de cause autre que le cancer du sein ou décès suite à une toxicité (dans les 2 ans suivant le dernier examen valide) au moment du décès.</p> <p>Les patients vivants et sans récurrence à distance seront censurés à la date du dernier examen valide.</p> <p>Les patients qui ont eu une récurrence à distance ou sont décédés (toutes causes confondues) plus de 2 ans après que le dernier examen valide avant l'événement seront censurés à la date du dernier examen valide.</p> <p>– Autres critères d'évaluation de l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Taux d'ISRDR dans le bras témoin * Survie spécifique au cancer du sein * Survie globale <p>Les critères d'évaluation de l'efficacité seront analysés 3, 6 et 10 ans après la randomisation.</p>
<p>Méthodes statistiques</p>	<p>Population de l'analyse pour les critères d'évaluation de l'efficacité : population par protocole, définie comme tous les patients éligibles ayant commencé le traitement qui leur a été attribué.</p> <p>Population d'analyse pour les critères d'évaluation de la sécurité : population pour la sécurité d'emploi définie comme tous les patients qui ont commencé le traitement qui leur a été attribué.</p> <p>Population d'analyse pour les évaluations gériatriques : patients qui ont des évaluations gériatriques éligibles au point d'évaluation examiné en fonction de la fenêtre de temps</p>

1745-ETF-BCG (APPALACHES)

	<p>prédéterminée nécessaire à sa réalisation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse principale de l’efficacité : <p>L’incidence cumulée à 3 ans des récidives à distance et des décès par cancer du sein sera estimée à l’aide de la méthode de l’incidence cumulée tenant compte des risques compétitifs telle que proposée par R. Gray. Le taux d’ISRD à 3 ans correspondant sera calculé comme le complément de l’incidence cumulée. L’IC à 90 % bilatéral sera calculé. Dans le bras expérimental, la limite inférieure de cet intervalle de confiance sera comparée à 88 %. Si la limite inférieure de l’intervalle de confiance est supérieure à 88 %, l’étude sera déclarée positive.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse secondaire de soutien : <p>Le taux d’ISRD à 3 ans (exprimé en %) et son IC à 90 % bilatéral seront calculés à l’aide de la méthode de Kaplan-Meier.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les critères secondaires d’évaluation de l’efficacité seront analysés à l’aide de méthodes de Kaplan-Meier ou d’incidence cumulée. – Une analyse de suivi à long terme sera réalisée 10 ans après la randomisation. – Analyse de la sécurité d’emploi : <p>Les événements indésirables et les résultats anormaux des paramètres biologiques seront présentés sous forme de tableaux en utilisant le pire grade CTCAE version 5,0 par patient par bras de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse des évaluations gériatriques notamment taux d’observance, analyse descriptive des scores à l’entrée dans l’étude et au cours du temps. D’autres analyses longitudinales seront décrites dans un plan d’analyse spécifique.
<p>Recherche translationnelle</p>	<p>Des échantillons de sang seront prélevés à l’entrée dans l’étude, 6 mois et 3 ans après le début du traitement. Tous les échantillons seront conservés centralement dans l’Integrated Biobank du Luxembourg (IBBL), Luxembourg. Ces échantillons seront utilisés pour de futurs projets de recherche visant à évaluer des biomarqueurs du vieillissement pendant le traitement et leur corrélation avec une toxicité liée au traitement.</p>
<p>Qualité de vie</p>	<p>La QdVLS est un critère secondaire d’évaluation important de l’étude. L’hypothèse est que le palbociclib ajouté à une hormonothérapie adjuvante aboutira à une efficacité identique avec une toxicité réduite par rapport au bras témoin, ce qui devrait se traduire par un effet bénéfique sur la QdVLS.</p> <p>Le questionnaire (35 questions au total) se compose du questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3 modifié pour la population de patients cibles et le traitement, complété par le module ELD14 pour les personnes âgées pour capturer les aspects pertinents pour une population de personnes âgées atteintes d’un cancer et des questions spécifiques du module BR45 (module spécifique du cancer du sein).</p> <p>Les questionnaires avant le traitement devront être remplis à l’entrée dans l’étude. Les questionnaires suivants seront remplis 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans après la randomisation.</p>
<p>Évaluations</p>	<p>Une évaluation gériatrique sera effectuée à l’entrée dans l’étude (G8, iADL, AVQ, vitesse de marche, CCI, GDS-4, situation sociale) et à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans, et</p>

1745-ETF-BCG (APPALACHES)

gériatriques	3 ans dans les deux bras (G8, iADL, ADL, vitesse de marche, GDS-4, situation sociale). Les principaux objectifs sont l'évaluation de l'évolution au cours du temps de l'évaluation gériatrique complète et de chaque dimension en relation avec le traitement, en particulier le palbociclib, et les critères d'évaluation de l'efficacité.
---------------------	--