

Synopsis

A) IDENTIFICATION DE L'ETUDE	
PROMOTEUR – N° PROTOCOLE: UC-0140/1814	
VERSION (NUMERO& DATE): 3.0 - 04 JUIN 2021	
TITRE DE L'ETUDE: LE CANCER DU SEIN AVANCE: THERAPIE INTEGRANT LE TRAITEMENT LOCO-REGIONAL CHEZ DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN DE STADE IV RE-POSITIF, HER2-NEGATIF <i>DE NOVO</i> ET RECEVANT LETROZOLE ET PALBOCICLIB	
TITRE DE L'ETUDE POUR LES PERSONNES NON EXPERTES: COMBINAISON DE LA CHIRURGIE ET DE LA RADIOTHERAPIE DANS UNE POPULATION DE PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN AVANCE HORMONO-SENSIBLE ET TRAITEE PAR PALBOCICLIB	
TITRE ABBRÉGÉ : PALATINE	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR: DR DELPHINE HEQUET	
NOMBRE DE CENTRES : 35	NOMBRE DE PATIENTS : 200

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM:	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE DE CONTACT:	CECILE VISSAC-SABATIER Chef de projet UNICANCER Tel: +33 (0) 1 73797758 Fax: + 33 (0)1 44235569 email: c-vissac@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE DE L'ETUDE

INDICATION:

Patients avec un cancer du sein de stade IV *de novo* récepteur aux oestrogènes -- positif (RE+) et HER2- négatif sans traitement préalable

DESCRIPTION/DESIGN DE L'ETUDE :

Etude multicentrique, simple bras, en une étape portant sur des patientes avec un cancer du sein de stade IV *de novo* RE-positif et HER2-négatif et encore jamais traité. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement loco-régional adapté à la situation du patient (chirurgie et/ou radiothérapie) combiné au traitement systémique standard.

OBJECTIF PRINCIPAL:

Evaluer l'efficacité d'un traitement loco-régional chez des patientes recevant un anti-aromatase non-stéroïdien (letrozole) en association avec du palbociclib, en termes de survie globale à 24 mois, chez des patients présentant un cancer du sein de stade IV *de novo* ER-positif et HER2-négatif sans traitement préalable.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Evaluer l'efficacité en termes de:
 - Taux de réponse clinique au niveau de la tumeur primaire et des métastases
 - Taux de réponse pathologique de la tumeur primaire
 - Taux de conversion de la chirurgie du sein (conservatrice-radical)
 - Taux de contrôle loco-régional (taux de rechute loco-régional après la chirurgie et/ou radiothérapie)
 - Survie sans progression (PFS ; loco-régionale et à distance)
 - Survie globale (OS)
- Evaluer la sécurité et la tolérance de la combinaison des traitements avec un accent sur la combinaison du palbociclib avec la radiothérapie et sur les complications chirurgicales
- Enregistrer les traitements post letrozole-CDKi pour la maladie métastatique en cas de progression
- Evaluer la qualité de vie (QoL)

ETUDE TRANSLATIONELLE :

- Analyses de l'ADN circulant et corrélation avec les critères de jugement
- Rechercher des biomarqueurs potentiels prédictifs de réponse / résistance à l'association létrozole-palbociclib dans les biopsies tumorales avant traitement, les tumeurs excisées chirurgicalement ou la biopsie tumorale primitive en cas de radiothérapie seule et dans l'ADN circulant plasmatique, ainsi que dans les tissus métastatiques, le cas échéant.
- Analyses génomiques comparative de la tumeur primaire, du tissu métastatique et de l'ADN tumoral circulant

CRITERES DE DIAGNOSTIC ET INCLUSION:

1. Femme avec un adénocarcinome du sein de novo nouvellement diagnostiqué et prouvé histologiquement, tout T et tout N, avec au moins une métastase mesurable ou non selon, les critères RECIST version 1.1 et/ou PERCIST v1.0 et/ou MDA (MD Anderson bone response criteria). Pour les patients avec uniquement des métastases osseuses, présence d'au moins d'une lésion lytique non irradiée.

NB : Les cancers du sein bilatéraux sont autorisés dans le cas où les tumeurs présentent des caractéristiques histologiques similaires (sous-type morphologique, statut HR et HER2)

2. Cancer du sein récepteur aux oestrogènes (RE) positif et HER2-négatif. Pour être considérée comme positive à l'ER, la biopsie de la tumeur primitive doit montrer une coloration positive pour au moins 10% des cellules cancéreuses. HER2-positif est défini comme IHC3+ ou FISH / CISH amplifié selon les critères 2018
3. Age ≥ 18 ans;
4. ECOG ≤ 2
5. Indication d'un traitement par palbociclib et letrozole (avec/sans suppression ovarienne)
6. Echantillon tumoral de diagnostic FFPE ou un échantillon de tumeur primaire congelé
7. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse se révélant négatif (sérum ou urine accepté) dans les 14 jours précédant l'inclusion.
8. Les patientes doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 21 jours suivant la fin du traitement.
9. Volonté et capacité de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et à toutes les procédures liées au protocole, y compris l'absence de comorbidités empêchant la chirurgie et / ou la radiothérapie et toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant nuire à la conformité de l'étude. protocole et calendrier de suivi. Ces conditions doivent être discutées avec le patient avant son inclusion dans l'essai.
10. Patientes affiliées à un système de sécurité sociale.
11. Consentement écrit obtenu avant la réalisation de toutes procédures demandées par le protocole dont les évaluations de sélection;

CRITERES DE NON-INCLUSION :

1. Patients présentant une propagation viscérale avancée, symptomatique, présentant un risque de complications à court terme et représentant un danger de mort selon le jugement de l'investigateur, et présentant un risque de crise viscérale tel que défini par ABC4 *
2. Femmes atteintes d'un adénocarcinome du sein ipsilatéral préalablement diagnostiqué et traité
3. Femmes atteintes d'un cancer du sein controlatéral préalablement traité, à l'exception du CARCINOME CANALAIRE in situ (CCIS) traité à visée curative
4. Patients présentant un autre cancer concomitant
5. Participation simultanée à un autre essai clinique dans lequel des thérapies expérimentales sont administrées ou administration d'un médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion ;
6. Femmes enceintes ou allaitantes
7. Incapacité ou difficultés à avaler des médicaments par voie orale.
8. HIV, Hépatite (B et C)
9. Infection en cours
10. Traitement préalable du cancer du sein métastatique (systémique ou local)
11. Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou incapables de donner leur consentement

* La crise viscérale est définie comme un dysfonctionnement organique grave, évalué par les signes et symptômes, les mesures de laboratoire et la progression rapide de la maladie. La crise viscérale n'est pas la simple présence de métastases viscérales, mais implique un compromis viscéral important conduisant à l'indication clinique d'un traitement efficace plus rapidement, d'autant plus qu'une autre option de traitement en cours de progression ne sera probablement pas possible.

CRITERE PRINCIPAL:

Taux de survie globale (OS) à 24 mois. L'OS est défini comme le temps écoulé entre la date d'inclusion et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

CRITÈRES SECONDAIRES :

- Évaluation de la réponse clinique selon les critères RECIST v1.1, PERCIST v1.0 et MDA; sur la tumeur primitive (ganglions lymphatiques et du sein) et les métastases au cours de la visite de pré-chirurgie
- Evaluation de la réponse pathologique sur la tumeur primitive (RCB, RPCB, PEPI) évaluée à la chirurgie ou à la biopsie avant ou après radiothérapie si la chirurgie n'est pas réalisée
- Taux de conversion de la chirurgie (% CI)
- Intervalle libre sans récurrence défini comme le délai depuis la fin du traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) jusqu'à la première récurrence locale ou régionale
- Taux de survie sans progression (progression à distance et loco-régionale ou décès) à 24 mois. La progression de la maladie doit être confirmée radiologiquement selon les critères RECIST (Critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides) v1.1 et / ou PERCIST (Critères de réponse de la TEP pour les tumeurs solides) v1.0 et les critères de la MDA pour les métastases osseuses.
- Taux de survie globale à 5 ans
- La sécurité et la tolérance aux traitements sont déterminées par l'incidence de complications chirurgicales et de toxicité aiguë / tardive (2 et 6 mois respectivement) de la radiothérapie en association avec le palbociclib (Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0), notamment douleur au sein, fatigue, irritations de la peau, fibrose, télangiectasie, lymphœdème, œdème du sein, fracture des côtes. ... Les taux d'incidence des événements indésirables et des événements indésirables graves seront présentés en utilisant des fréquences et des pourcentages par classe de système d'organe et selon le terme préféré par MedDRA. ;
- Thérapies post-letrozole-CDKi pour la maladie métastatique en cas de progression
- La qualité de vie sera évalué tout au long du traitement par des questionnaires généraux (QLQ-C30) et axés sur le sein (QLQ-BR23, EQ-5D-5L)

Pas de PERCIST en cas de carcinome lobulaire

RCB: Residual Cancer Burden,

RPCB: Residual Proliferative Cancer Burden,

PEPI: preoperative endocrine prognostic index

CRITÈRES ANCILLAIRES:

- Biomarqueurs sanguins et tissulaires
- Analyses génomiques
- Analyses de l'AND circulant

La tumeur primaire, le tissu métastatique, le cas échéant, et l'ADN tumoral circulant seront analysés par séquençage d'exome complet et par RNAseq.

D) SCHEMA THERAPEUTIQUE

Les patients inclus recevront d'abord le traitement systémique suivant en accord avec la prise en charge standard :

- Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien
- Palbociclib
- Analogue mensuel de LHRH pour les patientes non ménopausées uniquement. L'ovariectomie bilatérale chirurgicale est une option acceptable

NB : Le traitement systémique doit être instauré peu après l'inclusion du patient, dans les 15 jours. Cependant, dans certaines situations d'urgence, en dehors de la crise viscérale qui est un critère d'exclusion de l'étude, le premier traitement d'un site métastatique peut être prioritaire. Le délai entre l'inclusion et le début du traitement systémique peut dans ces cas précis être allongé. L'exemple le plus fréquemment rencontré est la prise en charge en urgence d'une métastase osseuse vertébrale pour risque de fracture. Pour rappel, le traitement des métastases est laissé à la discrétion de chaque investigateur, en fonction des habitudes de l'équipe et des conditions médicales de chaque patient.

Après normalement 6 cycles d'initiation du traitement systémique (ce qui correspond à 24 semaines), le traitement loco-régional de la tumeur primitive sera effectué.

- Si une chirurgie mammaire conservatrice est possible, la thérapie locorégionale consistera en une exérèse complète de la tumeur du sein suivie d'une radiothérapie hypo-fractionnée (40Gy / 15 fractions, 5 fractions par semaine) et un boost localisé du lit de la tumeur (13,35 Gy / 5 fractions, 5 fractions par semaine)
- Si une chirurgie mammaire conservatrice n'est pas possible, le traitement loco-régional peut être:
 - Mastectomie suivie d'une radiothérapie hypo-fractionnée (40 Gy / 15 fractions, 5 fractions par semaine) en cas de critères péjoratifs présentant un risque élevé de récurrence locorégionale (T3, T4 ou association de 2 facteurs, dont l'âge de moins de 40 ans, grade 3 tumeur, embolies lymphovasculaires)
 - OU Radiothérapie exclusive: radiothérapie exclusive hypo-fractionnée (44,66 Gy / 22 fractions, 5 fractions par semaine) sur tout le sein avec boost intégré simultané (SIB) à la tumeur (58,74 Gy / 22 fractions, 5 fractions par semaine).

N.B. : En cas de cancer bilatéral, chacun des 2 côtés doit recevoir un traitement locorégional adapté

Tous les patients subiront une échographie axillaire au diagnostic, ainsi qu'une cytologie à la biopsie en cas de ganglions suspects).

- Dans tous les cas, un curage axillaire ne sera proposé qu'aux patients du groupe N1 avec cytologie / biopsie positive ou atteinte ganglionnaire clinique (cN, US).
- La procédure des ganglions sentinelles ne sera pas proposée chez le patient pN0,

La radiothérapie axillaire sera réservée aux patients présentant une implication majeure à risque de progression locorégionale et de complications (sur décision de l'investigateur).

Le traitement local des métastases (radiothérapie, radiofréquence, chirurgie, etc.) est autorisé et laissé à la discrétion de chaque équipe, en fonction de l'accessibilité à la métastase, du pronostic du patient et de la discussion entre l'oncologue et le patient.

NB: Le létrozole (avec ou sans analogue de la LHRH) sera poursuivi pendant la chirurgie (si indiqué) et le palbociclib sera arrêté la veille de la chirurgie et réintroduit 8 jours après.

Le traitement systémique (létrozole plus palbociclib) sera poursuivi pendant la radiothérapie (le cas échéant) et sera poursuivi tant que le patient en tirera un bénéfice.

DUREE DU TRAITEMENT: Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable
AUGMENTATION DE DOSE (SI APPLICABLE): NA

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A SCREENER/INCLURE :

Peu de données sont disponibles sur la survie globale des patients métastatiques de novo traités par des inhibiteurs de la CDK4 / 6. Cependant, la dernière mise à jour de l'étude MONALEESA2 (Hortobagyi *et al*, 2018) indiquait une survie globale supérieure à 85%. Cette étude a été menée dans une population très similaire, mais a également inclus des patients métastatiques non de novo. Par conséquent, nous pouvons nous attendre à environ 88% de survie globale à 24 mois dans notre population traitée par les inhibiteurs de CDK4 / 6.

Nous avons émis l'hypothèse que le taux de survie globale à 24 mois serait égal ou supérieur à 88% avec le traitement combiné proposé dans notre étude.

Cet essai monobras sera basé sur un plan de Fleming en une étape établie sur le design d'un essai clinique « médicaments » de phase II monobras. En supposant qu'un taux de survie globale à 24 mois égal ou inférieur à 88% (hypothèse nulle) n'est pas intéressant, 191 patients doivent être inclus dans l'étude afin de détecter une survie globale à 24 mois égal ou supérieur à 94 % (hypothèse alternative), en contrôlant la puissance à 93% (taux d'erreur β de 7%) et en acceptant un taux d'erreur de type 1 α de 7%.

Pour compenser les abandons, nous prévoyons d'inclure 5% supplémentaires de patients; donc 200 patients maximum seront inclus.

ANALYSES STATISTIQUES:

CRITERE PRINCIPAL:

L'analyse du critère principal sera effectuée lorsque tous les patients auront été suivis au moins 24 mois après leur inclusion. Le critère d'évaluation principal est le taux de survie globale à 24 mois, il sera calculé à partir de la date d'inclusion dans l'étude jusqu'à la date du décès.

Les résultats seront analysés selon la méthode de Fleming en une étape, comme suit:

- Si 174 patients ou moins parmi les 191 patients inclus sont toujours en vie à 24 mois (91,1%), l'essai n'aura pas atteint son objectif principal et nous concluons à l'inefficacité de la stratégie de traitement, c'est-à-dire un taux de survie à deux ans égal ou inférieur à 88%.
- Si 175 patients ou plus parmi les 191 patients inclus sont toujours en vie à 24 mois (91,6%), l'essai aura atteint son objectif principal de référence, les résultats seront concordants avec un taux de survie à 2 ans supérieur à 88%.

Si tous les patients de la population ITT ne bénéficient pas du suivi minimal requis de 24 mois au moment de l'analyse (perdu de vue, retrait de consentement), ainsi que pour l'analyse de sensibilité réalisée sur la population *per protocol*, le taux de survie sera estimé par la méthode de Kaplan - Meier. la survie globale sera calculée de la date d'inclusion dans l'étude à la date de décès ou du dernier suivi. Cette estimation de Kaplan-Meier sera comparée à la limite inférieure des bornes d'arrêt de Fleming: si l'estimation de Kaplan-Meier est inférieure à la limite de rejet inférieure correspondante, soit 91,1%, nous concluons en défaveur de la thérapie combinée comprenant le létrozole plus le palbociclib et un traitement loco-régional.

F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ECHANTILLON:

OBLIGATOIRE:

Echantillons tumoraux :

Tumeur primaire:

- Tissu tumoral au moment du diagnostic (bloc de tumeur FFPE et échantillons congelés pour 50 patientes au moins et bloc de tumeur FFPE seul pour 150 patientes au plus)
- Tissu tumoral issu de la chirurgie pour les patients opérés (bloc de tumeur FFPE et échantillons congelés)

Échantillons de sang:

- A l'inclusion
- 1 mois après le début du traitement systémique
- Avant traitement locorégional
- Après traitement locorégional
- 1 et 2 ans après le diagnostic (si aucune progression)
- A la progression

OPTIONNEL:

Echantillons tumoraux:

- Lésion métastatique :

Des efforts seront réalisés pour biopsier une lésion métastatique:

- Avant de commencer le traitement à l'étude
- Et à la progression (le cas échéant)
 - Tumeur primaire :
- Avant la radiothérapie en cas de radiothérapie exclusive
- 6 mois après la radiothérapie exclusive (soit 1 an après l'inclusion)
- Avec ou sans ganglion en cas de progression locorégionale (le cas échéant)

QUANTITES:

Échantillons de tumeur:

A baseline :

- Pour 50 patientes : seront prélevés 2 échantillons frais congelés et 2 échantillons de tumeur FFPE de la tumeur primaire
- Jusqu'à 150 patientes : 2 échantillons de tumeur FFPE devront être fournis

A la chirurgie et dans le cas des prélèvements optionnels (métastase et tumeur primaire dans le cas de radiothérapie exclusive), seront prélevés 2 échantillons frais congelés et 2 échantillons FFPE

N.B. : En cas de cancer du sein bilatéral, les échantillons d'un seul côté seront à fournir

Échantillons de sang:

5 (cinq) tubes EDTA (10 ml) pour la collection de plasma de sang seront prélevés à chaque point de prélèvements et ces plasmas seront utilisés par la plateforme centralisée pour obtenir l'ADNct.

G) DUREE DE L'ETUDE

PERIODE D'INCLUSION: 36 MOIS

PERIODE DE TRAITEMENT: JUSQU'A PROGRESSION

SUIVI: 60 MOIS

DUREE JUSQU'A EVALUATION DU CRITERE PRINCIPAL: 48 MOIS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI): 96 MOIS

Calendrier des visites et investigations pendant l'étude

Procédures	Baseline Visite 1, Jour 1	Traitement systémique (avant traitement loco-régional)	Traitement loco-régional ^a Semaines 24 +2 semaines	Fin du traitement loco-régional	Traitement systémique après traitement loco-régional	Fin de traitement ^b	Suivi jusqu'à 5 ans après inclusion
Consentement	X						
Démographie	X						
Antécédents médicaux	X						
Inclusion	X						
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	
Examen physique ^c	X	X ^e	X	X	X ^e	X	X
Statut vital							X ^f
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	
Evaluation histologique de la tumeur primaire	X		X				
Hématologie	X	X ^d	X		X		
Chimie du sang ^g	X	X ^d	X		X		
Test de grossesse ^h	X						
Revue et évaluation des événements indésirables	X	X	X	X	X	X	X

Examens d'imagerie ⁱ	X	X	X	X	X		
Evaluation tumorale	X	X	X	X	X		
Recommandation du traitement Loco-régional	X		X				
Traitement systemique	X	X	X	X	X		
Traitement de seconde ligne							X
Questionnaires QoL ^k	X		X	X	X ^l	X	
Echantillons tumoraux ^m		X ⁿ	X ^o		X ^p	X ⁿ	
Echantillons sanguins ^m	X	X ^q	X	X	X ^r	X	

- a. Chirurgie et/ou radiothérapie selon le jugement de l'investigateur et la décision du patient
- b. Visite à réaliser dans les 28 jours de l'arrêt du traitement par palbociclib + létrozole
- c. Examen physique incluant poids, signes vitaux and statut clinique de la tumeur à la baseline. Poids et signes vitaux aux visites suivantes
- d. Aux jours 1 et 15 des 2 premiers cycles, puis au jour 1 tous les 2 cycles
- e. Au jour 1 des 2 premiers cycles puis tous les 2 cycles
- f. Le suivi des patientes pourra être réalisé par téléphone.
- g. Selon les standards : temps partiel de thromboplastine, sodium, potassium, chlorure, calcium, albumine, bilirubine, ALAT, ASAT, GGT, LDH, créatinine, urée.
- h. Test de grossesse sérique ou urinaire dans les 14 jours avant inclusion (femmes en âge de procréer).
- i. Mammographie bilatérale, échographie mammaire, échographie axillaire (avec ou sans cytologie ou biopsie ganglionnaire si indiquée), IRM mammaire (non obligatoire), Scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse ou PET-scan, Scanner ou IRM cérébral (en cas de symptômes)
- j. Létrozole (avec ou sans analogue de la LHRH) sera poursuivi durant la chirurgie (si indiqué) et le palbociclib sera arrêté le jour avant la chirurgie et réintroduit 8 jours après. Le traitement systémique (létrozole plus palbociclib) sera poursuivi durant la radiothérapie (si indiqué).
- k. 3 questionnaires seront proposés: QLQ-C30, QLQ-BR23 and EQ-5D-5L (si l'application mobile n'est pas utilisable, le papier doit être privilégié)

- l. A 1 et 2 ans de l'inclusion
- m. Merci de vous référer au §9 pour les détails concernant les échantillons biologiques
- n. En cas de progression: échantillons de la tumeur primaire si applicable (+/- ganglions) et échantillons des métastases si accessibles
- o. En cas de chirurgie, échantillons de la tumeur primaire correspondant au tissu réséqué (obligatoire)
- p. Tumeur primaire à 6 mois (ie. 1 an après inclusion) si radiothérapie exclusive
- q. 1 mois après le début du traitement par palbociclib
- r. A 1 et 2 ans après inclusion en absence de progression