

RÉSUMÉ DU PEC

Médicaments expérimentaux (ME) :	giredestrant (GDC-9545), inavolisib (GDC-0077), abemaciclib (LY2835219).
Code de l'étude :	MedOPP485
N° CT UE :	2023-505661-89-00
N° Clinicaltrials.gov :	NCT05708235
Plan de l'essai :	Il s'agit d'un essai clinique de phase II multicentrique, en ouvert et non comparatif.
Maladie cible :	Cancer du sein (CS) au stade précoce, positif au récepteur hormonal (HR) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2).
Participants :	Hommes et femmes pré- et post-ménopausées âgés de ≥ 18 ans présentant un CS au stade précoce, HR-positif/HER2-négatif à haut risque de rechute, mais sans preuve de maladie locorégionale, controlatérale ou à distance, qui ont subi une intervention chirurgicale, ont reçu une radiothérapie si cela est indiqué conformément aux directives locales et sont sous hormonothérapie (HT) adjuvante depuis au moins deux ans et pas plus de sept ans au moment de l'inscription à l'étude avec trois années supplémentaires d'HT prévues, et au moins six mois avant l'inscription à la même HT avec des inhibiteurs de l'aromatase (IA) ou du tamoxifène (l'antagoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante [LHRH] est obligatoire pour les participants masculins et les participantes préménopausées recevant les IA, ainsi que pour les participantes préménopausées traitées par le tamoxifène, sauf en cas d'ovariectomie bilatérale). <i>Remarque : les participants masculins et les participantes préménopausées traités par tamoxifène uniquement sont exclus.</i>

Nombre de participants :	Environ 976 participants en phase de surveillance de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Parmi ceux-ci, 40 participants présentant une maladie résiduelle minimale (MRM) positive détectée par ADN tumoral circulant (ADNtc) seront répartis dans quatre groupes de traitement différents. <i>Remarque I: un maximum de deux groupes pourront être étendus selon le nombre de participants présentant des tumeurs porteuses d'une mutation de la sous-unité catalytique alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PIK3CAmut) inclus dans les groupes B et C. Dans ce cas, 10 participants (jusqu'à cinq participants par groupe) porteurs de ces mutations peuvent être ajoutés aux groupes de traitement spécifiques afin de présenter un contexte équilibré en termes de profil mutationnel PIK3CA (p. ex. répartition comparable des participants présentant des tumeurs PIK3CAmut et IK3CAwt dans les différents groupe de traitement) sur décision du comité directeur et si des critères spécifiques pour étendre ces cohortes sont remplis.</i>
	<i>Remarque II : au cours de l'étude, des groupes de traitement supplémentaires pourront être ouverts afin de rester au courant des avancées les plus récentes en oncologie et de pouvoir proposer les meilleures options de traitement aux participants de cette étude.</i> <i>Remarque III: si, à trois mois, une diminution de 90 % de l'ADNtc est observée chez au moins 30 % des participants et, si après une période supplémentaire de trois mois, cette diminution ou élimination de 90 % est maintenue chez au moins 20 % des participants, 10 participants supplémentaires seront recrutés dans les groupes expérimentaux spécifiques (total N = 20). Un maximum de deux extensions de groupe sera autorisé dans les quatre groupes expérimentaux.</i>

Critères de sélection : Critères d'admissibilité pour l'inscription des participants à la phase de surveillance (surveillance de l'ADNtc)

Remarque : les participants qui n'ont pas participé à la phase de surveillance mais qui ont un test ADNtc positif (effectué dans d'autres circonstances) seront autorisés à entrer directement dans la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'admissibilité correspondants. Par conséquent, ces participants n'auront pas besoin de répondre à tous les critères d'admissibilité pour la phase de surveillance.

Critères d'inclusion (phase de surveillance) :

1. Formulaire de consentement éclairé (FCE) signé pour la phase de surveillance avant de participer à toute activité liée à l'étude.
2. Participants masculins ou participantes âgés de 18 ans ou plus.
3. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.
4. Cancer du sein primaire RH-positif, prouvé histologiquement conformément aux directives mises à jour 2020 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du College of American Pathologists (CAP), et HER2-négatif au selon les critères ASCO/CAP 2018, sur la base des tests locaux réalisés sur la biopsie la plus récente analysée.
5. Participants atteints d'un CS à haut risque à un stade précoce selon au moins un des critères suivants :
 - a. S'il n'y a pas de chimiothérapie néoadjuvante antérieure :
 - i. pN2-N3, ou
 - ii. pN1 (y compris micrométastases – pN1mi) si :
 1. pT3/T4, ou
 2. pT2 et risque génomique élevé et/ou grade histologique III et/ou Ki 67 $\geq$ 30 %.

b. Si les participants ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante, ils doivent avoir une maladie invasive résiduelle définie comme au moins l'un des éléments suivants :

- i. Maladie invasive résiduelle dans les ganglions lymphatiques (ypN+, y compris ypN1mi)
- ii. ypN0 avec maladie invasive résiduelle dans le sein si :
 - 1. cT3/T4, ou
 - 2. cT2 et risque génomique élevé et/ou grade histologique III et/ou Ki67 ≥ 30 %.

Remarque : le risque génomique à l'aide de plateformes telles que Oncotype Dx, Prosigna ou Mammaprint ne sera pas évalué pour la sélection en vue de la participation à l'étude. Cependant, les participants dont les scores détaillés ont été évalués avant l'inclusion dans l'étude peuvent être admissibles.

6. Sous hormothérapie adjuvante pendant au moins deux ans et pas plus de sept ans au moment de l'inscription à l'étude avec trois années supplémentaires d'HT prévues, et au moins six mois avant l'inscription à la même HT avec IA ou tamoxifène (l'agoniste de la LHRH est obligatoire pour les participants masculins et les participantes préménopausées recevant de l'IA ou du tamoxifène sauf en cas d'ovariectomie bilatérale).

Remarque : les participants masculins et les participantes préménopausées traités par tamoxifène uniquement sont exclus.

7. Un traitement préalable avec inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4/6 (iCDK4/6) en traitement adjuvant sera autorisé dans le cas d'un intervalle d'au moins 12 mois entre la dernière dose et l'inclusion dans l'essai.

8. Aucun traitement préalable avec des inhibiteurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERD) ne sera autorisé.

9. Disponibilité de l'échantillon de tissu tumoral d'archives le plus récent (*fixé au formol et inclus en paraffine* [FFPE]) (à partir d'une biopsie diagnostique, d'une chirurgie primaire ou, le cas échéant, à partir d'une maladie résiduelle après le traitement néoadjuvant) et disposition à le fournir au moment de l'inclusion dans l'étude.

Remarque I : les participants atteints d'un cancer du sein multifocal peuvent être inclus si des échantillons de tissus d'archives provenant d'au moins deux tumeurs sont disponibles et si, après examen histopathologique, toutes les tumeurs répondent aux critères

pathologiques d'un cancer du sein HR-positif et HER2-négatif.

Remarque II : les participants atteints d'un carcinome bilatéral du sein peuvent être inclus dans la mesure où ils remplissent les critères établis par le protocole et où ils présentent des tumeurs HR-positives et HER2-négatives.

10. Bonne faisabilité des tests ADNtc, définie comme l'aptitude à générer des tests ADNtc personnalisés selon la tumeur à partir du séquençage du tissu tumoral et de l'ADN germlinal correspondant pour une évaluation longitudinale de l'ADNtc.
11. Absence de maladie métastatique par évaluation clinique de routine (tomodensitométrie [TDM] du thorax et de l'abdomen, et scintigraphie osseuse ou tomographie par émission de positons [TEP]) confirmée au plus tard trois mois avant l'inclusion dans l'étude.
12. Les participants doivent avoir subi une intervention chirurgicale pour leur CS primaire avec des marges claires documentées (conformément aux directives locales) et ils doivent avoir reçu une radiothérapie si cela est indiqué (conformément aux directives locales).
13. Les participants doivent être capables et disposés à adhérer aux procédures de l'étude.

Critères d'exclusion (phase de surveillance) :

1. Participants présentant une réponse pathologique complète (RPC) après traitement néoadjuvant.
2. Administration actuelle ou prévue de tout traitement anticancéreux concomitant pour le diagnostic actuel de CS autre que l'HT adjuvante autorisée et/ou des agents modifiant les os (déno-sumab ou bisphosphonates).
3. Diagnostic d'un cancer alternatif au cours des cinq années précédant le diagnostic primaire de CS autre qu'un carcinome cutané non mélanocytaire ou un carcinome cervical in situ. Les autres tumeurs de stade I seront discutées au cas par cas avant leur inclusion par le moniteur médical de l'Étude.
4. Maladie inflammatoire de l'intestin active ou antérieurement documentée (c.-à-d. maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou affection chronique préexistante entraînant une diarrhée de grade ≥ 1 lors de la visite de référence) pouvant modifier considérablement l'absorption des médicaments oraux.

5. Maladie cardiaque active ou antécédents de dysfonctionnement cardiaque, y compris l'un des cas suivants :
 - a. Antécédents (dans les deux ans suivant la sélection) ou présence de bradycardie idiopathique ou de fréquence cardiaque au repos < 50 battements par minute à la sélection.
 - b. Antécédents d'angine de poitrine ou de maladie coronarienne symptomatique dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.
 - c. Intervalle QT corrigé par l'utilisation de la formule de Fridericia (QTcF) > 450 ms pour les femmes et > 470 ms pour les hommes par au moins trois électrocardiogrammes (ECG) à intervalles de >30 minutes.
 - d. Antécédents ou présence d'un ECG anormal qui est cliniquement significatif de l'avis de l'investigateur,
 - e. Antécédents de dysrythmie ventriculaire ou de facteurs de risque de dysrythmie ventriculaire, tels que maladie cardiaque structurelle (p. ex. dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère, cardiomyopathie ventriculaire gauche, cardiomyopathie infiltrative, valvulopathie modérée à sévère), maladie cardiaque coronaire (symptomatique ou avec ischémie démontrée par des tests diagnostiques), anomalies électrolytiques cliniquement significatives (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou antécédents familiaux de syndrome du QT long dans les 12 mois.
6. Antécédents de pneumopathie, de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou de fibrose pulmonaire.
7. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
8. Maladie hépatique cliniquement significative correspondant à la classe C de Child-Pugh, y compris infection connue actuelle par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC), abus d'alcool actuel ou cirrhose. Les participants présentant une infection par le VHB antérieure ou résolue (c.-à-d. présentant un résultat négatif au test de dépistage de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B [AgHBs] et un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-HBc [AcHBc] ainsi qu'un résultat négatif au test de dépistage de l'ADN du VHB) sont admissibles. Les participants positifs aux anticorps anti-VHC sont

admissibles uniquement s'ils présentent un résultat négatif au test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour l'ARN du VHC.

9. Diathèse hémorragique active, thromboembolie veineuse, antécédents de diathèse hémorragique, ou traitement anticoagulant chronique, ou toute indication ou antécédents de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de thrombose veineuse profonde (TVP). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'aspirine à faible dose ou le clopidogrel sont autorisés.
10. Clairance de la créatinine < 30 ml/min.
11. Participants atteints d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
12. Participant présentant d'autres affections graves concomitantes et/ou état médical non contrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, constituerait une contre-indication à la participation à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.
13. Femmes dont on sait qu'elles allaitent ou qu'elles sont enceintes, comme déterminé par un test de grossesse sérique, gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG), avant l'administration de tout traitement de l'essai (une fois pendant la phase de traitement). Étant donné que la surexpression de β -HCG peut également être élevée dans certains types de tumeurs, un résultat positif doit être confirmé par un test alternatif validé (par exemple, l'échographie).
14. Participantes ou participants prévoyant une grossesse.
15. Participation à une autre étude clinique interventionnelle dans les 28 jours précédant la sélection ou participation concomitante à une autre étude clinique interventionnelle.

Critères d'admissibilité pour l'entrée des participants dans la phase de traitement :

Critères d'inclusion (phase de traitement) :

A. *Critères d'inclusion pour l'entrée directe dans la phase de traitement :*

Les participants qui n'ont pas participé à la phase de surveillance moléculaire mais qui ont un test ADNtc positif (effectué dans d'autres circonstances) seront autorisés à entrer directement dans la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'inclusion indiqués ci-dessous :

1. FCE signé pour la phase de traitement avant de participer à toute activité liée à l'étude.

2. Participants masculins ou participantes âgés de 18 ans ou plus.
3. Cancer du sein primaire RH-positif, prouvé histologiquement conformément aux directives ASCO/CAP 2020 mises à jour, et HER2-négatif selon les critères ASCO/CAP 2018, sur la base des tests locaux réalisés sur la biopsie la plus récente analysée.
4. Disponibilité de l'échantillon de tissu tumoral d'archives le plus récent (échantillon FFPE d'archives) (à partir d'une biopsie diagnostique, d'une chirurgie primaire ou, le cas échéant, à partir d'une maladie résiduelle après le traitement néoadjuvant) et disposition à le fournir au moment de l'inclusion dans l'étude.

Remarque I : les participants atteints d'un cancer du sein multifocal peuvent être inclus si des échantillons de tissus d'archives provenant d'au moins deux tumeurs sont disponibles et si, après examen histopathologique, toutes les tumeurs remplissent les critères pathologiques d'un cancer du sein HR-positif et HER2-négatif.

Remarque II: les participants atteints d'un carcinome bilatéral du sein peuvent être inclus dans la mesure où ils remplissent les critères établis par le protocole et où ils présentent des tumeurs HR-positives/HER2-négatives.
5. Bonne faisabilité des tests ADNtc, définie comme l'aptitude à générer des tests ADNtc personnalisés selon la tumeur à partir du séquençage du tissu tumoral et de l'ADN germlinal correspondant pour une évaluation longitudinale de l'ADNtc.
6. Positivité de l'ADNtc confirmée par le test effectué dans le cadre de l'étude.

Remarque : seuls les participants dont la positivité de l'ADNTC aura été confirmée par le test Signatera™ Genome seront admissibles pour entrer dans la phase de traitement. Les résultats de tests ADNtc obtenus en dehors du cadre de l'étude pourront être utilisés pour identifier les candidats potentiels, mais l'admissibilité sera uniquement fondée sur le statut d'ADNtc déterminé par le test Signatera™ Genome.
7. Les participants doivent avoir subi une intervention chirurgicale pour leur CS primaire avec des marges claires documentées (conformément aux directives locales) et ils doivent avoir reçu une radiothérapie si cela est indiqué (conformément aux directives locales).
8. Respect de tous les critères d'inclusion généraux pour la phase de traitement indiqués ci-dessous.

9. Aucune participation à autre étude clinique interventionnelle dans les 28 jours précédant la sélection ni aucune participation concomitante à une autre étude clinique interventionnelle.

B. Critères d'inclusion pour la phase de traitement – tous participants :

Les participants seront considérés comme admissibles pour entrer dans la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'admissibilité énumérés ci-dessous.

I. Critères d'inclusion généraux pour tous les groupes d'étude :

1. FCE signé pour la phase de traitement avant de participer à toute activité liée à la phase de traitement de l'étude.
2. Positivité de l'ADNtc sans preuve de récurrence clinique ou radiologique locorégionale ou contralatérale par des évaluations standard (scintigraphies mammaires de stadification, p. ex. mammographie, échographie mammaire, examen d'imagerie par résonance magnétique [IRM] mammaire).
3. Indice de performance de l'ECOG de 0 ou 1.
4. Sous hormonothérapie adjuvante pendant au moins deux ans et pas plus de sept ans au moment de l'inclusion dans l'étude avec trois années supplémentaires d'HT prévues. Les participants doivent avoir reçu la même HT avec IA ou tamoxifène au cours des six derniers mois au moins. Une interruption temporaire de < 90 jours pendant la phase de surveillance est autorisée.
5. Recevoir un traitement par agoniste de la LHRH parallèlement au même à l'HT pendant au moins 90 jours avant le début de l'un des traitements de l'étude disponibles si vous êtes un participant masculin ou une participante préménopausée.
6. Un traitement adjuvant préalable avec iCDK4/6 sera autorisé dans le cas d'un intervalle d'au moins 12 mois entre la dernière dose d' iCDK4/6 et l'inclusion dans l'étude.
7. Un traitement préalable avec SERD sera autorisé.
8. Les femmes en âge de procréer et les participants de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent rester abstinentes et s'abstenir véritablement de toute activité sexuelle (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou utiliser des méthodes de contraception adéquates reconnues localement (décrites comme ayant un taux d'échec < 1 %) pendant la durée du traitement de l'essai. De plus, les participants doivent

suivre ces directives pendant une certaine période de temps après la dernière dose du traitement de l'essai, spécifiée dans le protocole en fonction du groupe de traitement auquel le/la participant(e) est affecté(e).

Pendant cette période, les participants masculins et les participantes doivent également s'abstenir de donner des ovules ou du sperme.

Remarque : les participantes seront considérées comme non en âge de procréer si elles sont ménopausées ou si elles ont subi une stérilisation irréversible. Le statut préménopausique bien défini fait référence aux femmes qui n'ont pas atteint l'état postménopausique parce qu'elles ne sont pas infertiles de façon permanente en raison d'une ovariectomie bilatérale antérieure, d'un âge ≥ 60 ans ou d'un âge < 60 ans avec aménorrhée depuis ≥ 12 mois et taux d'estradiol et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la fourchette postménopausique.

9. Résolution de tous les effets toxiques aigus des traitements anticancéreux antérieurs à un grade

≤ 1 tel que déterminé par le National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0 (NCI-CTCAE v.5.0) (sauf pour l'alopécie ou d'autres toxicités non considérées comme un risque pour la sécurité du/de la participant(e), à la discrétion de l'investigateur). Les événements indésirables (EI) de l'HT actuelle ne sont pas inclus.

10. Fonction hématologique et organique adéquate dans les 14 jours précédant le premier traitement de l'étude le Jour 1 du Cycle 1, définie par les éléments suivants :

- Hématologique (sans transfusion de plaquettes, de globules rouges (GR) et/ou de facteur de stimulation des colonies de granulocytes dans les sept jours précédant l'administration de la première dose du traitement de l'étude) : numération des globules blancs (GB) $> 3,0 \times 10^9/l$, numération absolue des neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numération plaquettaire $\geq 100,0 \times 10^9/l$, et hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl ($\geq 5,6$ mmol/l).
- Hépatique : albumine sérique ≥ 3 g/dl, bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) ($\leq 3 \times$ LSN dans le cas de la maladie de Gilbert), aspartate transaminase (AST) et alanine transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN, phosphatase alcaline (ALP) $\leq 2 \times$ LSN.
- Rénal : taux de créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m², tel que calculé à l'aide de

l'équation de créatinine du groupe Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2021 (National Kidney Foundation [NFK], 2021).

Remarque : le DFG_e doit être déterminé à l'aide de l'équation standardisée CKD-EPI 2021 recommandée (sans ajustement racial) :

DFG_e (ml/min/1,73 m²) = 142 × min (Scr/κ, 1)^α × max(Scr/κ, 1)^{-1,200} × 0,9938^{âge} × 1,012 [s'il s'agit d'une femme].

Scr = créatinine sérique en mg/dl, κ = 0,7 pour les femmes, 0,9 pour les hommes, α = -0,241 pour les femmes ; -0,302 pour les hommes ; min(Scr/κ, 1) = le moindre de Scr/κ ou 1 ; max(Scr/κ, 1) = le plus grand des Scr/κ ou 1 ; Âge = âge en années ; le facteur de multiplication 1,012 est appliqué uniquement pour les femmes.

11. Participantes capables et disposées à avaler, conserver et absorber les médicaments administrés par voie orale.
12. Les participants doivent être capables et disposés à adhérer aux procédures de l'étude.

II. Critères d'inclusion supplémentaires pour le groupe C (giredestrant + groupe abemaciclib) :

1. Les participants ayant reçu un diagnostic antérieur de thrombose peuvent être inclus à condition qu'ils soient sous traitement anticoagulant stable 28 jours avant le début du traitement par abemaciclib.

III. Critères d'inclusion supplémentaires pour le groupe D (giredestrant + groupe inavolisib) :

1. Confirmation centrale de l'éligibilité au biomarqueur (détection de mutation(s) spécifiée(s) de *PIK3CA* via le kit PCR Qiagen therascreen® *PIK3CA* RGQ PCR [CE-IVD]) sur l'échantillon de tissu tumoral.
2. Aucun traitement antérieur avec un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), de l'Akt ou de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), ou tout agent dont le mécanisme d'action est d'inhiber la voie PI3K/Akt/mTOR.

Critères d'exclusion (phase de traitement) :

I. Critères d'exclusion généraux pour tous les groupes de l'étude :

1. Réaction d'hypersensibilité connue à tout composé expérimental ou thérapeutique ou à leurs substances incorporées.
2. Traitement anticancéreux concomitant pour le diagnostic de CS actuel autre que l'HT adjuvante autorisée et/ou des agents modifiant les os (dénosumab ou bisphosphonates).
3. Intervention chirurgicale majeure (définie comme nécessitant une anesthésie générale) ou une blessure traumatique significative dans les 28 jours suivant le début du médicament à l'étude ; ou participants qui ne se sont pas remis des effets secondaires d'une intervention chirurgicale majeure.
4. Traitement par de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ou de puissants inducteurs du CYP3A4 dans les 14 jours ou cinq demi-vies d'élimination du médicament, selon la durée la plus longue, avant le début de l'un des traitements de l'étude disponibles.
5. Maladie cardiaque active ou antécédents de dysfonctionnement cardiaque, y compris l'un des cas suivants :
 - a. Antécédents (dans les deux ans suivant la sélection) ou présence de bradycardie idiopathique ou de fréquence cardiaque au repos < 50 battements par minute à la sélection.
 - b. Antécédents d'angine de poitrine ou de maladie coronarienne symptomatique dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.
 - c. Intervalle QT corrigé par l'utilisation de la formule de Fridericia (QTcF) > 450 ms pour les femmes et > 470 ms pour les hommes par au moins trois électrocardiogrammes (ECG) à intervalles de >30 minutes.
 - d. Antécédents ou présence d'un ECG anormal qui est cliniquement significatif de l'avis de l'investigateur.
 - e. Antécédents de dysrythmie ventriculaire ou de facteurs de risque de dysrythmie ventriculaire, tels que maladie cardiaque structurelle (p. ex. dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère, cardiomyopathie ventriculaire gauche, cardiomyopathie infiltrative, valvulopathie modérée à sévère), maladie cardiaque coronaire (symptomatique ou avec ischémie démontrée par des tests diagnostiques), anomalies électrolytiques cliniquement significatives (p. ex. hypokaliémie,

hypomagnésémie, hypocalcémie) ou antécédents familiaux de syndrome du QT long dans les 12 mois.

6. Antécédents de pneumopathie, de PID ou de fibrose pulmonaire.
7. Antécédents connus d'infection par le VIH.
8. Maladie hépatique cliniquement significative correspondant à la classe C de Child-Pugh, y compris infection connue actuelle par le VHB ou le VHC, abus d'alcool actuel ou cirrhose. Les participants présentant une infection par le VHB antérieure ou résolue (c.-à-d. présentant un test AgHBs négatif et un test AchBc positif ainsi qu'un test ADN VHB négatif) sont admissibles. Les participants positifs aux anticorps anti-VHC sont admissibles uniquement s'ils présentent un test PCR négatif pour l'ARN du VHC.
9. Diagnostic d'un cancer alternatif au cours des cinq années précédant le diagnostic primaire de CS autre qu'un carcinome cutané non mélanocytaire ou un carcinome cervical in situ. Les autres tumeurs de stade I seront discutées au cas par cas avant leur inclusion par le moniteur médical de l'étude.
10. Femmes dont on sait qu'elles allaitent ou qu'elles sont enceintes, comme déterminé par un test de grossesse sérique (β -HCG) avant l'administration de tout traitement de l'essai (une fois pendant la phase de traitement). Étant donné que la surexpression de β -HCG peut également être élevée dans certains types de tumeurs, un résultat positif doit être confirmé par un test alternatif validé (par exemple, l'échographie).
11. Participant présentant d'autres affections graves concomitantes et/ou état médical non contrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, constituerait une contre-indication à la participation à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.
12. Le/la participant(e) a des antécédents de non-respect du schéma posologique.

II. Critères d'exclusion supplémentaires pour le groupe D (giredetrant + groupe inavolisib)

1. Diabète de type 2 nécessitant un traitement systémique continu au moment de l'entrée dans l'étude ; ou tout antécédent de diabète de type 1.
2. Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ou $\geq 7,0$ mmol/l et hémoglobine A1c

	(HbA1c) $\geq 6,0$ %. 3. Toute affection oculaire ou intraoculaire concomitante, à l'exclusion des cataractes (par exemple, la rétinopathie diabétique) qui, de l'avis de l'investigateur, nécessiterait une intervention médicale ou chirurgicale pendant la période de l'étude pour prévenir ou traiter la perte de vision qui pourrait résulter de cette affection. 4. Affections inflammatoires actives (par exemple, uvéite ou vitrite) ou infectieuses graves (par exemple, kératite, sclérite ou endophtalmie) dans l'un ou l'autre œil ou antécédents d'uvéite idiopathique ou auto-immune dans l'un ou l'autre œil.
Objectifs de l'étude :	Objectif principal <u>Phase de traitement</u> - Évaluer l'efficacité, en termes de taux de participants présentant une diminution ou une clairance de 90 % de l'ADNtc de référence à trois mois, des différents groupes. Objectifs secondaires <u>Phase de surveillance :</u> - Évaluer l'incidence de la détection de l'ADNtc chez les participants atteints de CS HR-positif/HER2-négatif. <u>Phase de traitement</u> - Évaluer l'efficacité, en termes de diminution de 90 % de l'ADNtc de référence à 6, 9 et 12 mois, des différents groupes. - Évaluer l'efficacité, en termes de diminution de 90 % de l'ADNtc de référence à 3 mois et maintenue à 6 mois et 12 mois, des différents groupes. - Évaluer l'efficacité, en termes de diminution de 50 % et 70 % de l'ADNtc de référence à 3, 6, 9 et 12 mois, des différents groupes. - Évaluer l'efficacité, en termes de temps d'augmentation de l'ADNtc pendant le suivi de l'étude, des différents groupes. - Évaluer la durée d'efficacité, en termes de temps avec au moins une diminution de 90 % de l'ADNtc de référence, des différents groupes. - Évaluer l'efficacité, en termes de diminution de l'ADNtc par rapport à la valeur de référence, à 3, 6, 9 et 12 mois, des différents groupes. - Évaluer la sécurité et la tolérabilité des différents traitements de

	l'étude. Objectifs exploratoires Les objectifs exploratoires peuvent inclure (mais ne sont pas limités à) : • Effectuer des analyses exploratoires des objectifs principaux et secondaires en regroupant les v en fonction du traitement de l'étude reçu, y compris (i) les participants du groupe A après changement de traitement au mois 3, et (ii) la population globale de l'étude. • Évaluer les biomarqueurs prédictifs et/ou pronostiques et/ou de pharmacodynamique associés à l'état d'activité de la maladie, à l'issue pour le/la participant(e) ou à la réponse aux traitements de l'étude sur des échantillons archivés et/ou issus de biopsies liquides. • Déterminer l'association entre l'efficacité du traitement et/ou les résultats de sécurité avec les biomarqueurs d'imagerie radiologique.
Critères d'évaluation de l'étude :	Critère d'évaluation principal <u>Phase de traitement</u> • Proportion de participants présentant une diminution ou une élimination d'au moins 90 % de l'ADNtc de référence trois mois après le début du traitement de l'étude. Critères d'évaluation secondaires <u>Phase de surveillance :</u> • Détection et répartition totales de l'ADNtc par incidence lors du premier test d'ADNtc par rapport à l'incidence lors des tests d'ADNtc ultérieurs. <u>Phase de traitement</u> • Proportion de participants présentant une diminution d'au moins 90 % de l'ADNtc de référence à 6, 9 et 12 mois après le début du traitement de l'étude. • Proportion de participants présentant une diminution d'au moins 90 % de l'ADNtc de référence à 3 mois, maintenue à 6 mois et 12 mois après le début du traitement de l'étude. • Proportion de participants présentant une diminution de 50 % et 70 % de l'ADNtc de référence à 3, 6, 9 et 12 mois après le début du traitement de l'étude. • Le temps d'augmentation de l'ADNtc est défini comme le temps jusqu'à

	la première augmentation de l'ADNtc par rapport à la valeur de référence. • Durée d'une diminution d'au moins 90 % de l'ADNtc de référence après le début du traitement de l'étude. • Meilleur pourcentage de diminution de l'ADNtc par rapport à la valeur de référence à 6, 9 et 12 mois après le début du traitement de l'étude. • Profil de sécurité et de toxicité selon les critères NCI-CTCAE v.5.0. Critères d'évaluation exploratoires Les critères d'évaluation exploratoires peuvent inclure (mais sans s'y limiter) : • Évaluation des résultats primaires et secondaires en fonction du traitement de l'étude réel reçu, y compris les analyses chez les participants du groupe A après le changement de traitement au mois 3 et dans la population globale de l'étude. • Association des résultats cliniques et de la sécurité et/ou profil de tolérabilité avec profilage des mutations, variabilité du nombre de copies, expression génétique, tests multiplex, analyses protéomiques, pathologie numérique, immunohistochimie, analyses taxonomiques ou fonctionnelles réalisées sur des tissus et/ou échantillons de biopsie liquide. • Déterminer l'association entre l'efficacité du traitement et/ou les résultats de sécurité et les biomarqueurs d'imagerie radiologique.
Traitements de l'étude :	Après avoir signé le FCE et confirmé leur admissibilité, les participants entreront d'abord dans une phase de surveillance au cours de laquelle du sang sera prélevé et l'ADNtc analysé à différents moments. Si le résultat de l'ADNtc s'avère positif, les participants seront alors sélectionnés pour entrer dans la phase de traitement de l'étude. <i>Remarque : les participants qui n'ont pas participé à la phase de surveillance mais qui ont un test ADNtc positif (effectué dans d'autres circonstances) seront autorisés à entrer directement dans la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'inclusion correspondants. Par conséquent, ces participants n'auront pas besoin de répondre à tous les critères d'admissibilité pour la phase de surveillance.</i> Une fois l'admissibilité confirmée, un total de 40 participants seront répartis dans quatre groupes de traitement comme suit : Groupe A : groupe expérimental avec traitement standard suivi d'un changement de traitement (N = 10)

- Les participants assignés à ce groupe continueront de recevoir la même HT standard qui leur a été prescrite pendant la phase de surveillance pour une période de 90 jours. Cela sera fait conformément à la pratique clinique standard et jusqu'à l'analyse du critère d'évaluation principal. Après cette période de 90 jours, les participants seront admissibles pour recevoir l'un des trois autres traitements prédéfinis (giredestrant, giredestrant plus abemaciclib ou giredestrant plus inavolisib si une mutation *PIK3CA* détectable est présente et que le/la participant(e) répond également à tous les critères d'admissibilité supplémentaires pour le groupe D), tel que déterminé par le choix de l'investigateur. Aucune modification de l'HT prescrite n'est autorisée pendant la période de 90 jours.

Groupe B: groupe expérimental avec giredestrant (N=10)

- Giredestrant : 30 mg seront pris par voie orale une fois par jour (1x/j) les Jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à cinq ans ou jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou arrêt du traitement/de l'étude (selon la première éventualité).

Groupe C : groupe expérimental avec giredestrant + abemaciclib (N=10)

- Giredestrant : 30 mg seront pris par voie orale 1x/j, les Jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à cinq ans ou jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou arrêt du traitement/de l'étude (selon la première éventualité).
- L'abemaciclib 150 mg sera pris par voie orale deux fois par jour (2x/j) (deux prises pour une dose quotidienne totale de 300 mg) pendant chaque cycle de 28 jours jusqu'à deux ans ou jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou arrêt du traitement/de l'étude (selon la première éventualité).

Remarque : les participants ayant précédemment reçu de l'abemaciclib adjuvant à une dose réduite (100 mg 2x/j ou 50 mg 2x/j) en raison d'une toxicité peuvent commencer le traitement de l'étude à la même dose réduite à la discrétion de l'évaluateur. Aucune réaugmentation de la dose n'est autorisée.

Groupe D : groupe expérimental avec giredestrant + inavolisib (N=10)

- Giredestrant : 30 mg seront administrés par voie orale 1x/j, les Jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à cinq ans ou jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou arrêt du traitement/de l'étude (selon la première éventualité).
- Inavolisib : 9 mg seront administrés par voie orale 1x/j, les jours 1 à 28

de chaque cycle de 28 jours jusqu'à deux ans ou jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou arrêt du traitement/de l'étude (selon la première éventualité).

Remarque I : en plus des traitements décrits dans chacun des groupes de traitement, l'agoniste de la LHRH sera administré aux participants masculins et aux participantes préménopausées conformément aux informations de prescription locales. Le/la participant(e) doit recevoir la LHRH qu'il/elle prenait auparavant.

Remarque II : au cours de l'étude, des groupes de traitement supplémentaires pourront être ouverts afin de rester au courant des avancées les plus récentes en oncologie et de pouvoir proposer les meilleures options de traitement aux participants de cette étude.

Remarque III : pour les participants admissibles à recevoir de l'inavolisib avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et < 60 ml/min, comme estimé par l'équation de créatinine CKD-EPI 2021 (NFK, 2021), la dose initiale est de 6 mg par voie orale une fois par jour les Jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours.

Extensions de groupe

Après l'attribution, une évaluation en série de l'ADNtc sera effectuée en continu tous les trois mois pendant la première année et tous les six mois par la suite jusqu'à la fin du traitement (FdT) pour corréliser toute variation de l'ADNtc avec la réponse. Ces données seront également utilisées pour confirmer la faisabilité d'éventuelles extensions de groupe, avec un maximum de deux groupes qui pourraient être étendus dans les quatre groupes expérimentaux. L'expansion sera approuvée lorsque le groupe répondra aux critères suivants :

- Si à trois mois, une diminution de 90 % de l'ADNtc est observée chez au moins 30 % des participants et si après trois mois supplémentaires, une diminution/élimination de 90 % de l'ADNtc est maintenue chez au moins 20 % des participants.

Dans ce cas, 10 participants supplémentaires seront inclus dans les groupes expérimentaux sélectionnés (remplis avec un total de 20 participants).

- Si les trois groupes expérimentaux remplissent ces critères, les deux groupes avec la plus grande proportion de participants présentant une diminution de 90 % de l'ADNtc seront ceux qui seront étendus.
- Si les cohortes restent trop similaires (pas de « gagnants » clairs), la décision sera prise par le comité directeur en fonction de la durée de la réponse et de

	la sécurité et de la toxicité de chaque traitement spécifique. • Si aucun des groupes ne répond aux critères d'extension spécifiques, le comité directeur évaluera plus en détail les données et pourra désigner les deux groupes présentant le signal le plus fort de diminution de l'ADNtc pour une expansion supplémentaire. Si la stratégie de surveillance de l'ADNtc permet d'identifier les participants à haut risque de rechute et d'évaluer si le traitement lors de la rechute moléculaire peut améliorer les résultats, de nouvelles cohortes pourraient potentiellement être ajoutées. <i>Remarque : en outre, un maximum de deux groupes de traitement pourront être étendus selon le nombre de participants présentant des tumeurs PIK3CAmut inclus dans les groupes B et C. Dans ce cas, jusqu'à 10 participants (maximum de cinq participants par groupe) porteurs de ces mutations peuvent être ajoutés aux groupes de traitement spécifiques afin de présenter un contexte équilibré en termes de profil mutationnel PIK3CA (c.-à-d. répartition comparable de participants présentant des tumeurs PIK3CAmut et PIK3CAwt dans les groupes de traitement) (comme extension), selon la décision du comité directeur, et si les critères spécifiques pour l'extension de ces cohortes sont remplis.</i> Le PEC modifié sera soumis à nouveau aux organismes de réglementation compétents pour obtenir l'autorisation de chaque extension de groupe et/ou de chaque ajout de groupe.
Procédures de l'étude et évaluations de l'efficacité/de la sécurité :	Phase de surveillance (surveillance de l'ADNtc) Analyse centrale de l'ADNtc : pour les seuls participants remplissant tous les critères d'admissibilité cliniques et les conditions de qualité des tissus applicables à l'entrée dans la phase de surveillance, des échantillons de sang pour l'analyse de l'ADNtc seront prélevés à l'inclusion tous les trois mois ($\pm$ deux semaines) au cours de la première année et tous les six mois ($\pm$ deux semaines) par la suite jusqu'à la fin de la phase de surveillance, définie par l'observation d'un résultat positif au test ADNtc, l'arrêt définitif (ou temporaire ≥ 90 jours) du traitement hormonal adjuvant ou la fin de l'accumulation de la phase de traitement sur décision du comité directeur, l'échéance la plus courte prévalant. Les participants de la phase de surveillance doivent être suivis conformément à la pratique standard tous les six mois ($\pm$ deux semaines) afin d'évaluer la récurrence de la maladie. Les participants doivent continuer à recevoir l'HT selon le traitement standard

(avec tamoxifène ou IA [létrazole, anastrozole, exemestane]) ; l'utilisation d'un traitement par agoniste de la LHRH est obligatoire pour les participants masculins et les participantes préménopausées sous IA ou tamoxifène sauf en cas d'ovariectomie bilatérale. Les changements dans l'HT pendant la période de surveillance de l'ADNtc ne sont généralement pas autorisés, cependant, des changements justifiés tels que le changement d'anastrozole et de létrozole peuvent être discutés avec le moniteur médical. Les changements de traitement par agoniste de la LHRH peuvent également être discutés avec le moniteur médical. Les participants qui interrompent définitivement ou temporairement (≥ 90 jours) l'HT standard pendant la phase de surveillance ne sont pas admissibles pour entrer dans la phase de traitement de l'étude.

Une fois la phase de surveillance terminée, les participants qui n'ont été affectés à aucun groupe continueront à être suivis conformément à la pratique standard en dehors de l'étude et la collecte d'échantillons pour l'analyse de l'ADNtc sera interrompue.

Évaluations suite à un résultat positif d'ADNtc

Les évaluations de sélection suivantes préalables au lancement de la phase de traitement doivent être effectuées dès que possible, et dans les quatre semaines, après un résultat positif confirmé d'ADNtc et avant l'affectation à un groupe de traitement de l'étude :

- TDM de la poitrine, de l'abdomen et du bassin ([IRM de l'abdomen et du bassin avec une tomodensitométrie sans contraste de la poitrine, chez les participants pour lesquels les tomodensitométries avec contraste sont contre-indiquées).
- Scintigraphie osseuse.
- Échographie mammaire et axillaire et mammographie (si elles n'ont pas été réalisées au cours des 3 derniers mois).
- Invitez le/la participant(e) à se présenter pour donner son consentement volontaire afin d'entrer dans la phase de traitement.

Phase de traitement

Les participants de la phase de traitement doivent commencer le traitement dans les quatre semaines suivant un résultat positif de l'ADNtc. Pour les seuls participants autorisés à entrer directement dans la phase de traitement, un échantillon de tissu tumoral d'archives et un échantillon de sang seront obtenus à la sélection (dans les 35 jours précédant l'entrée dans la phase de traitement) afin de confirmer la positivité de l'ADNtc avec un test effectué dans le cadre de l'étude. Des évaluations de sélection et de

référence doivent être effectuées une fois le consentement éclairé écrit obtenu. Les résultats de ces évaluations de sélection confirmeront l'aptitude du/de la participant(e) à commencer les traitements et seront également utilisés comme résultats de référence pour la phase de traitement. Les participants doivent conserver leur HT standard inchangé tout au long de cette période de sélection (ainsi que pendant la première période de 90 jours de la phase de traitement s'ils sont affectés au groupe A). Aucun sevrage de l'HT standard antérieur ne sera nécessaire avant de commencer la monothérapie par giredestrant (groupe B) ou en association avec l'abemaciclib (groupe C) ou l'inavolisib (groupe D), et les participants peuvent avoir reçu la dernière dose la veille du début de la phase de traitement.

Remarque : les participants doivent avoir reçu la même HT au cours des 6 derniers mois au moins. Une interruption temporaire de < 90 jours pendant la phase de surveillance est autorisée.

Une fois les participants affectés à un groupe spécifique, le traitement se déroulera selon des cycles programmés de 28 jours (s'il n'y a pas de retard de traitement dû à la survenue d'[EI]). Le calendrier des visites sera comme suit : les participants visiteront la clinique toutes les deux semaines ($\pm$ trois jours) pendant les deux premiers mois, mensuellement ($\pm$ trois jours) à partir du troisième mois et jusqu'au sixième mois, puis tous les trois mois ($\pm$ cinq jours) pendant les deux premières années. Par la suite, les visites auront lieu tous les six mois jusqu'à la cinquième année, puis annuellement. Des visites supplémentaires non programmées au centre peuvent avoir lieu si cela est jugé nécessaire.

Remarque : pour le groupe inavolisib, nous recommandons la mesure de la glycémie à jeun à domicile et la notification au centre par téléphone une fois tous les trois jours pendant la première semaine (Jours 1 à 7), puis une fois par semaine pendant les trois semaines suivantes (Jours 8 à 28), puis une fois toutes les deux semaines pendant les huit semaines suivantes, puis une fois toutes les quatre semaines par la suite et sur indication clinique. La HbA1c doit être surveillée tous les trois mois et sur indication clinique. Ces visites sont cruciales en raison de l'apparition précoce de l'hyperglycémie (délai médian d'apparition ~8-10 jours).

Évaluations de l'efficacité

Pour tous les participants pendant la phase de traitement, des échantillons de sang seront prélevés à l'inclusion tous les trois mois ($\pm$ deux semaines) pendant la première année et tous les six mois ($\pm$ deux semaines) par la

suite jusqu'à la FdT pour évaluer l'efficacité du traitement selon la détermination de l'ADNtc.

Tous les participants passeront les évaluations de l'efficacité suivantes :

Au cours des 18 premiers mois suivant le début du traitement de l'étude :

- Lors de la sélection et tous les trois mois :
 - TDM de la poitrine, de l'abdomen et du bassin (ou IRM de l'abdomen et du bassin avec une tomodensitométrie sans contraste de la poitrine, chez les participants pour lesquels les tomodensitométries avec contraste sont contre-indiquées).
- Lors de la sélection et tous les six mois :
 - Scintigraphie osseuse.
- Une fois par an :
 - Échographie mammaire et axillaire.
 - Mammographie.

Du mois 18 au mois 36 du traitement de l'étude :

- Tous les six mois :
 - TDM de la poitrine, de l'abdomen et du bassin (ou IRM de l'abdomen et du bassin avec une tomodensitométrie sans contraste de la poitrine, chez les participants pour lesquels les tomodensitométries avec contraste sont contre-indiquées).
 - Scintigraphie osseuse.
- Une fois par an :
 - Échographie mammaire et axillaire.
 - Mammographie.

Après 36 mois sous traitement de l'étude :

- Tous les six mois :
 - TDM de la poitrine, de l'abdomen et du bassin (ou IRM de l'abdomen et du bassin avec une tomodensitométrie sans contraste de la poitrine, chez les participants pour lesquels les tomodensitométries avec contraste sont contre-indiquées).
- Une fois par an :
 - Scintigraphies osseuses.
 - Échographie mammaire et axillaire.

- Mammographie.

La même procédure radiographique utilisée lors de la sélection doit être utilisée tout au long de l'étude (par exemple, l'utilisation du même protocole de contraste pour les tomodensitométries).

Chaque évaluation sera réalisée selon le calendrier prévu, indépendamment de tout retard de dosage, afin d'éviter l'introduction de biais dans l'évaluation de l'efficacité. Le fait de ne pas effectuer l'une des évaluations requises de maladie entraînera l'incapacité de déterminer l'état de la maladie à ce moment précis.

Remarque : une TEP réalisée dans les trois mois précédant l'inclusion dans l'étude (à la sélection) sera considérée comme acceptable.

Évaluations de sécurité

L'occurrence et le grade maximum des EI observés tout au long de l'étude seront listés et présentés sous forme de tableau en fonction du type et du niveau de dose. Tout EI signalé par l'investigateur comme non lié au médicament sera également déclaré. Dans le cadre de cette étude, les effets indésirables seront évalués selon les critères NCI-CTCAE v.5.0.

Visite de sécurité

Après l'arrêt du traitement (FdT), tous les participants auront une visite de sécurité programmée à 28 jours ($\pm$ sept jours) après la dernière dose du traitement de l'étude afin de surveiller les toxicités et les changements de traitement concomitant.

Phase de suivi post-traitement

Après la visite de sécurité, tous les participants entreront dans une phase de suivi post-traitement au cours de laquelle le statut de survie et des informations sur le traitement anticancéreux consécutif seront obtenus tous les trois mois ($\pm$ sept jours) jusqu'au décès, jusqu'à la perte de vue du/de la participant(e), jusqu'à son retrait volontaire de l'étude ou jusqu'à la FdE, l'échéance la plus courte prévalant. Ces informations peuvent être obtenues au téléphone.

Les participants arrêtant le traitement sans signe de récurrence de la maladie seront suivis pour des évaluations tumorales (selon le calendrier établi avant l'arrêt du traitement) jusqu'à la survenue d'une récurrence documentée, jusqu'au retrait volontaire de l'étude, jusqu'au début d'un nouveau traitement anticancéreux ou jusqu'à la fin ou l'arrêt de l'étude.

	Pour tous les participants de la phase de traitement, les bioéchantillons suivants seront obligatoires pour les analyses exploratoires : • Échantillon tumoral d'archive issu d'une intervention chirurgicale ou d'un diagnostic à l'aiguille obtenu à la sélection et un échantillon prélevé à l'arrêt si possible. • Pour les participants en phase de traitement, des échantillons de sang seront prélevés pour d'autres analyses exploratoires. <i>* À l'inclusion, tous les trois mois ($\pm$ deux semaines) au cours de la première année, tous les six mois ($\pm$ deux semaines) par la suite jusqu'à la FdE et à la visite de sécurité.</i>
Taille de l'échantillon et méthodes statistiques :	Détermination de la taille de l'échantillon Environ 976 participants atteints d'un CS HR-positif, HER2-négatif, précoce et recevant une HT adjuvante seront sélectionnés. Dans un premier temps, 40 participants chez lesquels un ADNtc positif a été détecté seront répartis dans l'un des quatre groupes. Si des critères spécifiques sont remplis, jusqu'à deux groupes parmi les groupes B, C ou D peuvent être étendus (20 participants supplémentaires). Un recrutement séquentiel sera adopté et les différents groupes de traitement seront remplis selon l'ordre indiqué ci-dessous : 1. Groupe A (pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>wt ou les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui ne remplissent pas les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D) et le groupe D (pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui remplissent les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D). 2. Une fois le groupe A clos, les participants seront inclus dans le groupe B (pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>wt ou les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui ne remplissent pas les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D. Également pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui remplissent les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D une fois le groupe D clos). 3. Une fois les groupes A et B clos, les participants seront inclus dans le groupe C (pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>wt ou les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui ne remplissent pas les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D. Également pour les participants atteints de tumeurs <i>PIK3CA</i>mut qui remplissent les critères spécifiques pour entrer dans le groupe D une fois le groupe D clos).

Après avoir reçu au moins 90 jours de traitement et après le prélèvement de l'échantillon d'ADNtc à 3 mois, les participants du groupe A seront admissibles pour recevoir l'un des trois autres traitements prédéfinis (giredestrant seul, giredestrant plus abemaciclib ou giredestrant + inavolisib, si une mutation *PIK3CA* détectable est présente et que le/la participant(e) répond également à tous les critères d'inclusion et d'exclusion supplémentaires pour le groupe D). tel que déterminé par le choix de l'investigateur.

La taille d'échantillon attendue dans chaque cohorte sera :

- Groupe A : groupe expérimental avec traitement standard suivi d'un changement de traitement (10 participants)
- Groupe B : groupe expérimental avec giredestrant (10 ou 20 participants)
- Groupe C : groupe expérimental avec giredestrant plus abemaciclib (10 ou 20 participants)
- Groupe D : groupe expérimental avec giredestrant plus inavolisib (10 ou 20 participants)

* Remarque : selon le nombre de participants présentant des tumeurs *PIK3CA*mut inclus dans les groupes B et C, jusqu'à 10 autres participants (maximum de cinq participants par groupe) présentant ces mutations peuvent être ajoutés aux groupes de traitement spécifiques afin d'obtenir un contexte similairement équilibré en termes de profil mutationnel *PIK3CA* (c.-à-d. répartition comparable des participants présentant des tumeurs *PIK3CA*mut et *PIK3CA*wt dans les groupes de traitement) sur décision du comité directeur et si les critères spécifiques pour l'extension de ces cohortes sont remplis.

Analyse principale

Cette étude calculera :

- La proportion de participants avec ADNtc détecté parmi tous les participants atteints de CS HR- positif/HER2-négatif précoce sous traitement adjuvant.
- Taux de participants présentant une diminution ou une élimination d'au moins 90 % par rapport à l'ADNtc de référence trois mois après l'attribution parmi tous les participants affectés.

L'analyse sera exploratoire sans test d'hypothèse, basée sur des intervalles

	de confiance Clopper-Pearson à 95 % (IC à 95 %). En conséquence, la précision des critères d'évaluation principaux sera estimée en termes de demi-largeur de l'IC. Nous avons supposé que 4,5 % des participants avaient un ADNtc détecté et au moins 30 % des participants avaient une diminution ou une élimination de 90 % de l'ADNtc après trois mois. Ainsi, un échantillon d'environ 976 participants examinés fournira la précision suivante pour un taux de 4,5 % de participants chez lesquels l'ADNtc a été détecté : 3,0 % à 5,5 % (1 % de demi-largeur de l'IC). Un échantillon de 10 participants répartis dans un groupe expérimental fournira la précision suivante pour un taux de 30 % de participants présentant une diminution de 90 % de l'ADNtc après trois mois, soit 6,7 % à 65,2 % (29,3 % de demi-largeur de l'IC). Un échantillon de 20 participants répartis dans un groupe expérimental fournira la précision suivante pour un taux de 30 % de participants présentant une diminution de 90 % de l'ADNtc après trois mois, de 3,2 % à 37,9 % (17,3 % de demi-largeur de l'IC).
Calendrier de l'étude :	Délai d'accumulation prévu à partir du début de l'essai : • 13 mois pour l'inscription des participants à la phase de surveillance de l'ADNtc. • 17 mois pour inclure 40 participants dans la phase de traitement. • 22 mois pour inclure 60 participants, si les extensions de groupe sont approuvées. Période de suivi de l'étude : la période de suivi s'étendra sur 12 mois à compter de la date à laquelle le/la dernier(ère) participant(e) affecté(e) à un groupe commence le traitement - sauf en cas d'arrêt prématuré de l'étude.