

Résumé du protocole

Numéro d'essai dans l'UE et titre complet	Numéro UE d'essai : 2022-501453-36-00 Élacestrant pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein ER+/HER2- avec rechute selon l'ADNtc (TREAT ctDNA)
Justification	<p>Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce à récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+) et à récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain négatifs (HER2-), l'administration d'une chimiothérapie adjuvante et d'un traitement endocrinien (TE) réduit considérablement les taux de rechute. Cependant, malgré le traitement systémique adjuvant, des récurrences surviennent jusqu'à 20 ans.</p> <p>L'ADNtc peut être un biomarqueur utile après un traitement potentiellement curatif pour identifier les personnes présentant un risque élevé de rechute. Le diagnostic précoce de récurrence par analyse de l'ADNtc pourrait permettre d'introduire des thérapies efficaces à un moment où la charge de la maladie est encore minimale.</p> <p>L'élacestrant, un nouvel agent oral de dégradation sélectif des récepteurs d'œstrogènes, a montré un bénéfice clinique significatif chez les patients atteints d'un cancer du sein ER+/HER2- avancé ou métastatique après progression sous un inhibiteur de CDK4/6 et pourrait être utilisé au moment de la rechute détectée par ADNtc pour retarder l'apparition de métastases à distance.</p>
Objectif(s)	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Évaluer si l'élacestrant peut retarder l'apparition de métastases à distance ou le décès par rapport à une endocrinothérapie standard chez des patients atteints d'un cancer du sein ER+/HER2- avec rechute selon l'ADNtc <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Évaluer la survie sans maladie invasive (SSMi), la survie sans rechute (SSR) et la survie globale (SG) entre les 2 groupes de traitement Caractériser l'innocuité et la tolérance des deux groupes de traitement Établir le profil de tolérance rapporté par le patient dans chaque groupe de traitement Comparer le bénéfice rapporté par le patient entre les deux groupes de traitement <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Évaluer les associations entre l'élimination de l'ADNtc au mois 1 et la survie sans métastase à distance (SSMD) en fonction du groupe de traitement Évaluer les associations entre l'élimination de l'ADNtc au mois 4 et la SSMD en fonction du groupe de traitement

	<ul style="list-style-type: none"> • Corréler la cinétique de l'ADNtc (en tant que variable catégorique) avec la SSMD, la SSMi, la SSR et la SG en fonction du groupe de traitement • Identifier les biomarqueurs plasmatiques circulants associés au bénéfice de l'élaçestrant
Critère(s) d'évaluation	<p><u>Critère d'évaluation principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La SSMD est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première récurrence métastatique à distance ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première éventualité. <p><u>Critères d'évaluation secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de survie sans maladie invasive (SSMi) selon les critères des définitions normalisées des paramètres d'efficacité (STEEP) incluant la récurrence locorégionale, les métastases à distance, le cancer du sein controlatéral invasif et les seconds cancers non liés au sein invasifs, les décès toutes causes confondues • Taux de survie sans rechute (SSR) selon les critères STEEP, y compris la récurrence locorégionale, les métastases à distance, les décès toutes causes confondues • Taux de survie globale • La sécurité, y compris, mais sans s'y limiter, tous les événements indésirables, les événements indésirables graves, les anomalies de laboratoire notées selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national du cancer (CTCAE) version 5.0 • Résultats rapportés par les patients : tolérance et bénéfice tels que mesurés par le QLQ-C30, QLQ-BR42 et EORTC IL46 <p><u>Critères d'évaluation exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'élimination de l'ADNtc au mois 1, défini comme la proportion de patients randomisés ayant obtenu un résultat négatif au test d'ADNtc au mois 1 • Taux d'élimination de l'ADNtc au mois 4, défini comme la proportion de patients randomisés ayant obtenu un résultat négatif au test d'ADNtc au mois 4 • Cinétique de l'ADNtc : ADNtc en tant que variable catégorique (négatif ou positif) à différents moments de la période de 3 ans après la randomisation • Évaluer les associations entre les biomarqueurs plasmatiques et l'efficacité du traitement
Conception de l'étude	<p>Essai international, multicentrique, randomisé, de phase III en ouvert et de supériorité de l'élaçestrant par rapport à l'endocrinothérapie standard chez les patients atteints d'un cancer du sein ER+/HER2- et d'une rechute selon l'ADNtc.</p> <p><u>1. Phase de sélection pour l'ADNtc :</u> Après vérification des critères d'admissibilité pour la sélection, les patients entreront dans la phase de sélection pour l'ADNtc de l'étude au cours de laquelle des échantillons de plasma seront collectés et testés</p>

	<p>avec le test Signatera™ ADNtc pour détecter la présence d'ADNtc. Le test sera effectué tous les 6 mois à compter de l'entrée dans l'étude jusqu'à la fin du recrutement (environ 5,7 ans). Pendant la phase de sélection, les patients seront traités par une endocrinothérapie adjuvante standard [soit le tamoxifène, soit un inhibiteur de l'aromatase (exémestane, anastrozole ou létrozole)] et feront l'objet d'un suivi selon la prise en charge standard. Le résultat des évaluations sérielles de l'ADNtc effectuées pendant la phase de sélection sera divulgué aux investigateurs.</p> <p>Les patients dont l'ADN tumoral circulant s'avère négatif à la fin de la période de sélection ne feront pas l'objet d'un suivi ultérieur dans cette étude.</p> <p>Les patients positifs au test Signatera de l'ADNtc à un moment quelconque au cours de la sélection, ainsi que les patients positifs à l'ADNtc par un autre test approuvé pour l'ADNtc à des fins de diagnostic, feront l'objet d'examens d'imagerie pour évaluer la présence de métastases à distance ou d'une récurrence locorégionale. Les patients pour lesquels l'imagerie ne confirme aucune preuve de métastases à distance ou de récurrence locorégionale et/ou de nouvelle tumeur maligne seront admissibles à la phase randomisée de l'étude, à condition qu'ils répondent à tous les autres critères d'admissibilité. Les patients pour lesquels l'imagerie montre des signes de métastases à distance ou de rechute locorégionale seront exclus.</p> <p><u>2. Essai randomisé :</u></p> <p>Les patients remplissant les critères d'inclusion de l'essai randomisé seront randomisés selon un rapport 1:1 dans les 4 semaines qui suivent la date de détection de l'ADNtc (c'est-à-dire la date à laquelle les résultats du test sont reçus) entre un traitement endocrinien standard (identique à celui qu'ils recevaient lorsqu'ils étaient testés positifs à l'ADNtc) et l'élaçestrant. La période de traitement du protocole durera entre 2 et 6 ans (en prévoyant 7 ans d'endocrinothérapie à la fin du traitement à l'étude), comme indiqué dans la section relative au traitement. Après la fin de la période de traitement du protocole, le traitement sera laissé à la discrétion du médecin traitant. Pour les patients qui auront arrêté le traitement à l'étude pour toute autre raison qu'une rechute, le traitement devra également être conforme à la norme de soins.</p> <p>Les patients des deux groupes feront l'objet d'un suivi intensif des mammographies et des scintigraphies osseuses annuelles et des TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis toutes les 16 semaines pendant un maximum de 3 ans après la randomisation. Tous les patients randomisés feront l'objet d'un suivi jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient.</p> <p>Des échantillons de sang seront prélevés pour le test de l'ADNtc dans les 3 jours précédant le début du traitement (groupe élaçestrant) ou dans les 3 jours suivant la randomisation (groupe sous endocrinothérapie</p>
--	--

	<p>standard), lors des visites des semaines 4 et 16 après la randomisation, puis toutes les 16 semaines pendant un maximum de 3 ans (36 mois ou 156 semaines) pour le programme de recherche translationnelle.</p> <p><u>Fin de l'étude :</u> La fin de l'étude a lieu lorsque tous les critères suivants ont été satisfaits :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients ont terminé leur visite de fin d'étude. Si un patient interrompt le suivi en raison d'un retrait du consentement, d'une perte pour le suivi ou d'un décès, la fin de la participation à l'étude est définie comme le moment où l'un de ces événements s'est produit. • L'essai est au point pour toutes les analyses définies dans le protocole et la base de données a été nettoyée et gelée pour ces analyses.
<p>Nombre de patients</p>	<p><u>Nombre d'événements</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En considérant une puissance de 90 % et un alpha bilatéral de 5 % pour détecter une amélioration de la SSMD médiane de 12 mois à 20,7 mois (rapport de risque = 0,58), 146 événements sont nécessaires pour comparer les distributions de SSMD à l'aide d'un test log-rank bilatéral stratifié. • Ce nombre d'événements représente une analyse intermédiaire de la futilité (non contraignante) et de l'efficacité précoce à 50 % d'événements et une analyse intermédiaire pour l'efficacité précoce à 70 % d'événements. <p><u>Nombre de patients à randomiser</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est prévu de randomiser 220 patients (110 par groupe) pour prendre en compte 5 % d'abandons annuels. <p><u>Nombre de patients éligibles à sélectionner</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En supposant que 11,5 % des patients sélectionnés seront positifs à l'ADNtc pendant la phase de sélection, environ 1960 patients doivent être éligibles devront être sélectionnés (c'est-à-dire qu'ils devront répondre aux critères d'admissibilité et disposer d'un résultat de test de l'ADNtc positif fourni par le laboratoire central).
<p>Population de l'essai</p>	<p><u>1. Phase de sélection pour l'ADNtc :</u> Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes (pré et post-ménopausées) ou patients de sexe masculin avec ER positif confirmé par histologie (indépendamment de la RP), cancer du sein HER2 négatif, selon le pathologiste local : • ER-positif défini comme ≥ 10 % des cellules présentant une coloration positive pour ER ou un score de proportion Allred ≥ 3 • HER2 négatif défini comme un score de 0, 1+ par immunohistochimie (IHC) ou une hybridation in situ (HIS) négative d'après le nombre moyen de copies de HER2 à sonde unique, conformément aux directives de l'American Society of Clinical Oncology

	<ul style="list-style-type: none"> • Risque intermédiaire à élevé de rechute après un traitement définitif du cancer du sein précoce, défini comme suit : POUR LES PATIENTS TRAITÉS PAR CHIRURGIE PRIMAIRE : • Tout(e) patient(e) présentant ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires positifs (stade pN2-3) • 1-3 ganglions lymphatiques axillaires positifs (stade pN1) et soit : <ul style="list-style-type: none"> • Taille de la tumeur ≥ 5 cm et/ou • Grade histologique 3 et/ou • Score Ki67 ≥ 20 % et/ou • Risque génomique élevé défini comme un score de récurrence Oncotype Dx ≥ 26, un résultat « risque élevé » au test Mammaprint, un score Prosigna > 40 ou un score de risque d'EPclin $\geq 4,0$. • Ganglions lymphatiques axillaires négatifs (stade pN0), taille de la tumeur > 2 cm et soit <ul style="list-style-type: none"> • Grade histologique 3a et/ou • Score Ki67 ≥ 20 % et/ou • Risque génomique élevé défini comme un score de récurrence Oncotype Dx ≥ 26, un résultat « risque élevé » au test Mammaprint, un score Prosigna > 60 ou un score de risque d'EPclin $\geq 4,0$. <p>POUR LES PATIENTS TRAITÉS PAR TRAITEMENT SYSTÉMIQUE NÉOADJUVANT SUIVI D'UNE INTERVENTION CHIRURGICALE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le/la patient(e) peut avoir reçu une endocrinothérapie néoadjuvante ou une chimiothérapie néoadjuvante si : <ul style="list-style-type: none"> • la tumeur initiale et/ou la tumeur après l'intervention chirurgicale répond aux critères définis ci-dessus pour les patients traités par chirurgie primaire, ou la tumeur initiale a été classée comme cT4anyN et • il n'y a pas de réponse pathologique complète, définie comme l'absence de maladie invasive au niveau du sein et de l'aisselle (ypT0/is ypN0). • Âge ≥ 18 ans • Les patients doivent avoir reçu au minimum 1 an et au maximum 7,5 ans d'endocrinothérapie et prévoir de poursuivre une endocrinothérapie adjuvante pendant la phase de sélection pour l'ADNtc. • Un traitement néoadjuvant ou adjuvant antérieur par inhibiteur de CDK4/6 ou inhibiteur de PARP est autorisé à condition qu'il soit terminé. • Une maladie multicentrique/multifocale invasive est autorisée à condition que tous les foyers testés soient ER+/HER2-. Un échantillon du foyer qui présente le risque le plus élevé, selon la décision de l'investigateur en fonction de la taille et du grade, doit être envoyé à Natera en vue de la création du test de l'ADNtc du/de la patient(e).
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité d'un échantillon tumoral provenant de tissu réséqué ou biopsié, avec une proportion tumorale $\geq 20\%$ (de préférence 30%) avant ou après une macro-dissection (si réalisée) et une viabilité cellulaire d'au moins 100 cellules. • Biopsies percutanées : au moins quatre (4) carottes par bloc recommandées • Les échantillons obtenus par aspiration à l'aiguille fine ne sont pas acceptés. • Les types d'échantillons suivants sont acceptables : • 6 à 10 lames non colorées (chargées et non incubées) de $10\ \mu\text{m}$ chacune (ou 12 à 19 lames non colorées de $5\ \mu\text{m}$ chacune) PLUS une lame contiguë colorée à l'H&E. L'épaisseur totale minimale du tissu doit être de $60\ \mu\text{m}$. OU • Bloc de tissu FFPE présentant une surface minimale de $25\ \text{mm}^2$. • Un consentement éclairé écrit doit être donné conformément aux BPC du CIH et aux réglementations nationales/locales. <p>Principaux critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspicion de rechute de la maladie ou conflits connus avec les critères d'inclusion et d'exclusion pour l'essai randomisé • Traitement antérieur par un agent de dégradation sélectif des récepteurs d'œstrogènes (SERD) ou un antagoniste des ER expérimental • Antécédents de cancer du sein invasif • Antécédents de toute autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années, à l'exception d'un cancer de la peau basocellulaire ou spinocellulaire traité de manière adéquate, ou d'un carcinome in situ. • Antécédents de greffe de moelle osseuse et/ou d'organe • Cancer du sein bilatéral invasif • Participation à une autre étude clinique, à l'exception de l'étude SURVIVE et des études cliniques observationnelles (non interventionnelles) et sans intervention médicamenteuse. Remarque : les patients qui participent à des études interventionnelles peuvent participer dès qu'ils entrent dans la période de suivi de l'étude • Transfusion sanguine dans les 3 mois précédant l'inclusion ou pendant la sélection. <p><u>2. Essai randomisé :</u></p> <p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADNtc positif selon le test Signatera™ (test de l'ADNtc de l'étude principale) ou tout autre test de l'ADNtc approuvé à des fins de diagnostic. • Les patients doivent remplir les critères d'admissibilité pour la phase de sélection, à l'exception des exigences relatives aux échantillons de tissu.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent recevoir un traitement endocrinien adjuvant au moment du test ADNtc positif • Absence de maladie locorégionale et/ou métastatique et/ou de nouvelle tumeur maligne, telle qu'étudiée par : • Mammographie (unilatérale en cas de mastectomie ; non requise chez les patients ayant subi une mastectomie bilatérale) REMARQUE : <i>si l'investigateur local prévoit d'utiliser des IRM au lieu de mammographies au cours de l'étude, une IRM devra être réalisée à l'inclusion.</i> • TDM thorax et abdomen/bassin avec produit de contraste IV. En cas de contre-indications (médicales ou réglementaires) : TDM thorax sans produit de contraste + IRM abdomen/bassin. • Scintigraphie osseuse au technétium-99m • Indice de performance (IP) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 • Fonction adéquate des organes • Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique ou urinaire très sensible négatif dans les 7 jours précédant la randomisation. <p>Principaux critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout effet toxique non résolu des traitements antérieurs ou des procédures chirurgicales de grade ≥ 2 selon les critères de terminologie communs des événements indésirables (CTCAE) v5,0, à l'exception de l'alopecie, de la neuropathie périphérique et d'autres toxicités qui ne sont pas considérées comme un risque de sécurité pour le participant selon l'appréciation de l'investigateur • Incapacité ou refus d'éviter les médicaments en vente libre, les compléments alimentaires/à base de plantes et/ou les aliments qui sont des inhibiteurs ou inducteurs modérés/forts de l'activité du CYP3A4 • Difficulté connue à tolérer les médicaments oraux ou pathologies qui pourraient empêcher l'absorption des médicaments oraux • L'un des troubles cardiovasculaires suivants dans les 3 mois précédant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> • infarctus du myocarde • accident vasculaire cérébral • angor grave/instable • arythmie cardiaque symptomatique • QTcF prolongé \geq grade 3 (c.-à-d. > 500 ms) • insuffisance cardiaque \geq Classe III telle que définie par les directives de la New York Heart Association (NYHA) • Dyslipidémie de grade 3 ou 4 selon la version 5.0 du CTCAE au moment de la sélection, définie comme un taux de cholestérol de > 400 mg/dL ou $>10,34$ mmol/L et/ou de triglycérides de > 500 mg/dL ou $5,7$ mmol/L • Score de Child-Pugh supérieur à la classe A
--	---

	<ul style="list-style-type: none">• Infections actives significatives non contrôlées (\geq grade 3 selon CTCAE version 5), y compris le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) actifs• Coagulopathie ou tout antécédent de coagulopathie au cours des 6 derniers mois, y compris des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire
--	--

<p>Traitement</p>	<p>Les patients positifs à l'ADNtc et remplissant les critères d'inclusion de l'essai randomisé seront randomisés de manière centralisée (1:1) entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe expérimental : élacéstrant 400 mg/jour par voie orale une fois par jour, selon un schéma posologique continu • Groupe témoin : traitement endocrinien standard, identique à celui qu'ils recevaient au moment de la détection de l'ADNtc <p>Les patients du groupe expérimental doivent commencer la prise d'élacéstrant entre 7 et 10 jours après la randomisation, ce qui permet une période sans traitement d'au moins 1 semaine (c-à-d 7 jours) par rapport au traitement endocrinien précédent (T.E).</p> <p>Les patients du groupe témoin peuvent poursuivre leur traitement sans interruption.</p> <p>Les femmes préménopausées et périménopausées et les hommes du groupe élacéstrant recevront un analogue de la GnRH (goséréline, leuproréline ou triptoréline) selon la disponibilité au centre/dans le pays pour la durée du traitement.</p> <p>Les patients qui <i>n'en recevaient pas au moment de la détection de l'ADNtc</i> devront être traités avec un analogue de la GnRH lors de la randomisation et continuer leur traitement endocrinien original durant les 21 premiers jours, permettant une période d'une semaine (c-à-d 7 jours) d'élimination avant de commencer exceptionnellement la prise d'élacéstrant le 29^{ème} jour après la date de randomisation.</p> <p>Si des femmes préménopausées et périménopausées ou des hommes du groupe témoin recevaient un analogue de la GnRH au moment de la détection de l'ADNtc, celui-ci doit être poursuivi après la randomisation. Si ces patients ne recevaient pas d'analogue de la GnRH au moment de la détection de l'ADNtc, ils sont autorisés, mais pas obligés, de le recevoir après la randomisation, selon l'appréciation de l'investigateur.</p> <p>En l'absence de critères de retrait, le traitement sera administré dans les deux groupes comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients recevant une endocrinothérapie depuis 1 à 5 ans (12 à 60 mois) au moment de la randomisation : pendant 2 à 6 ans (de façon à atteindre 7 ans d'endocrinothérapie à la fin du traitement à l'étude) • Chez les patients recevant une endocrinothérapie depuis 5 à 7,5 ans (60 à 90 mois) au moment de la randomisation : pendant 2 ans. <p>Une fois la phase de traitement de l'essai randomisé terminée, les patients entrent dans la phase de suivi. Remarque : pour les patients qui sont toujours sous traitement 3 ans après la randomisation du/de la dernier(ère) patient(e), les données seront recueillies jusqu'à leur visite de fin de traitement conformément au calendrier des évaluations. Au</p>
--------------------------	--

	<p>cours de la phase de suivi, les patients peuvent recevoir un traitement choisi par l'investigateur, mais ils n'auront pas la possibilité de poursuivre l'élaçestrant au sein de l'essai.</p>
Traitement de référence	<p>Tous les patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+ doivent recevoir un traitement endocrinien (TE) pendant au moins 5 ans après la fin du traitement local.</p> <p>Chez les femmes préménopausées, le tamoxifène pendant 5 à 10 ans constitue le traitement de référence, avec la possibilité d'ajouter une suppression de la fonction ovarienne (analogues de la GnRH) chez les patientes à haut risque, par exemple les patientes de moins de 35 ans ou celles nécessitant une chimiothérapie. Pour les patientes à haut risque soumis à une suppression efficace de la fonction ovarienne, il est possible d'envisager la substitution du tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase (létrozole, anastrozole, exémestane).</p> <p>Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène sont considérés comme des traitements standard. Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés d'emblée, après 2 à 3 ans de tamoxifène ou comme traitement adjuvant prolongé, après 5 ans de tamoxifène (létrozole et anastrozole). Un traitement adjuvant prolongé doit être discuté avec tous les patients, sauf ceux présentant un très faible risque de rechute, mais la durée et le schéma optimaux du TE adjuvant ne sont actuellement pas connus.</p> <p>Le traitement endocrinien adjuvant standard pour les hommes atteints d'un cancer du sein à récepteur hormonal positif est de 5 à 10 ans de tamoxifène. Pour les hommes qui ne sont pas de bons candidats au tamoxifène, un analogue de la GnRH peut être utilisé comme traitement adjuvant, avec ou sans inhibiteur de l'aromatase.</p> <p>Il existe un manque de données probantes claires concernant le calendrier de suivi le plus adéquat pour les patients traités pour un cancer du sein précoce. Les composantes comprennent principalement une anamnèse et un examen physique réguliers ainsi qu'une surveillance mammographique de routine. Une surveillance plus intensive par analyses biologiques et/ou examens radiologiques (par exemple, marqueurs tumoraux tels que l'antigène du cancer 15-3 (CA15.3), radiographies du thorax, scintigraphies osseuses, échographies du foie, tomodensitométries, TEP-TDM-FDG) n'a pas réussi à démontrer un bénéfice en termes de survie par rapport au suivi de routine et n'est généralement pas recommandée.</p>
Analyses statistiques	<p>Randomisation 1:1 chez les patients présentant un test ADNtc positif entre un traitement endocrinien standard ou l'élaçestrant, stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pays • La durée du traitement endocrinien au moment de la détection de l'ADNtc (≤ 5 ans contre > 5 ans) • Stade (II c. III) • Traitement antérieur par des inhibiteurs de CDK4/6 (oui ou non)

- L'administration d'une chimiothérapie (néo)adjuvante antérieure (oui versus non)
- Le test de l'ADNtc (test Signatera de Natera versus autres tests)

Estimation de l'hypothèse nulle pour le groupe témoin : SSMD médiane : 12 mois

Autre hypothèse possible utilisée pour le calcul de puissance : HR = 0,58 correspondant à une SSMD médiane de 20,7 mois

Test principal : test de log-rank stratifié bilatéral. Le facteur de stratification utilisé lors de la randomisation sera utilisé pour le test stratifié (en fonction de la répartition réelle du nombre d'événements au sein des strates, certains facteurs de stratification peuvent ne pas être inclus dans le test stratifié afin de minimiser le risque de perte de puissance).

Erreurs de type I et de type II	Alpha 5 % Beta 10 % bilatéral
Nombre d'événements/de patients	146 événements 220 patients randomisés 1960 patients sélectionnés avec succès
Durée prévue du recrutement	4,7 ans pour la sélection 5,7 ans pour la partie randomisée
Durée prévue du suivi après le dernier patient randomisé*	3 ans pour tous les patients

* Après 3 ans à compter de la randomisation du/de la dernier(ère) patient(e), il se peut que certains patients soient encore sous le traitement à l'étude pour terminer au moins 7 ans d'endocrinothérapie. Pour ces patients, les données seront recueillies jusqu'à la fin de leur traitement conformément au calendrier des évaluations. Par conséquent, la durée maximale de l'étude pourra être supérieure à 8,7 ans.

Hypothèses

- Le délai médian entre la détection de l'ADNtc et l'apparition de métastases à distance est d'environ 11 mois sans traitement après détection de l'ADNtc.
- Les résultats récents de l'étude EMERALD ont montré un rapport de risque (RR) observé de 0,70 (IC à 95 % : 0,55 ; 0,88) pour le critère d'évaluation de la SSP dans la population globale de patients atteints de cancer du sein métastatique de deuxième ou troisième intention comparant l'élaçestrant au traitement de référence, selon le choix du médecin. Dans le contexte métastatique, l'essai PADA-1 a déjà montré que, pour les patients traités par un inhibiteur de CDK4/6 en association avec un IA, le passage au fulvestrant lors de la détection d'une mutation ESR1 dans l'ADNtc est associé à une amélioration de la SSP par rapport à la poursuite du même traitement (médiane 11,9 vs 5,7 mois, RR 0,61, p = 0,005). Dans la présente étude et puisque les patients du groupe témoin continueront le même traitement endocrinien, ils ont été pris au moment de la détection de l'ADNtc, un effet de traitement important (rapport

	<p>de risque = 0,58) est pris en compte pour le calcul de la puissance.</p> <p><u>Durée de recrutement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans l'hypothèse d'un taux de recrutement de 40 patients sélectionnés avec succès par mois dans 120 centres et d'un taux de recrutement croissant au cours de la première année, il est prévu que la durée de recrutement pour la période de sélection soit d'environ 4,7 ans et d'environ 5,7 ans pour l'essai randomisé afin de permettre une période de sélection d'1 an minimum pour tous les patients. (Notez que chaque patient pourrait subir au moins 3 prises de sang pendant la période de sélection (fréquence tous les 6 mois). <p><u>Moment de l'analyse du critère d'évaluation principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre d'événements requis pour l'analyse finale du critère d'évaluation principal devrait être observé au maximum 7 mois après la randomisation du dernier patient, ce qui correspond à environ 6,25 ans après la randomisation du premier patient. Le cumul réel des événements sera surveillé tout au long de l'étude en fonction du taux réel de recrutement, du taux réel de randomisation et du taux réel d'événements. <p><u>Analyse du suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse du suivi sera réalisée à 3 ans après la randomisation du dernier patient (correspondant à 8,7 ans après la randomisation du premier patient). • La dernière analyse sera réalisée lors de la fin de l'étude si certains patients reçoivent toujours le traitement à l'étude 3 ans après la randomisation du/de la dernier(ère) patient(e). <p><u>Analyses intermédiaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Une analyse intermédiaire est prévue pour évaluer la futilité (non contraignante) et l'efficacité précoce du groupe expérimental lorsque 50 % du nombre total d'événements requis ont été observés (73 événements). Cette analyse intermédiaire devrait avoir lieu environ 4 ans après le début du recrutement, alors qu'environ 140 patients (64 %) auraient été randomisés. Les résultats de cette analyse intermédiaire seront mis à disposition avant la fin du recrutement, ce qui permettrait de ne pas exposer les patients à un médicament inefficace en cas de preuve de futilité. <p>Pour évaluer la futilité du groupe expérimental, les limites d'arrêt sont dérivées de la fonction de dépense β de O'Brien et Fleming en fonction du nombre réel d'événements observés. Pour le groupe de traitement expérimental, la limite du RR est de 0,954. Par conséquent, si le RR observé est supérieur à 0,954, le groupe expérimental sera déclaré futile. Dans ce scénario, il existe une probabilité de 55,4 % d'arrêter l'étude en cas de futilité du groupe expérimental.</p>
--	---

	<p>Pour évaluer l'efficacité précoce du groupe expérimental, les limites d'arrêt sont dérivées de la fonction de dépense α de O'Brien et Fleming. Pour le groupe de traitement expérimental, la limite du RR est de 0,5, ce qui correspond à une valeur p bilatérale $\leq 0,0035$. Dans l'autre hypothèse possible, il existe 26,3 % de probabilité de déclarer l'efficacité précoce du groupe expérimental.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une analyse intermédiaire prévue pour évaluer l'efficacité précoce du groupe expérimental lorsque 70 % du nombre total d'événements requis ont été observés (102 événements) pour le critère d'évaluation principal SSMD. Cette analyse intermédiaire devrait avoir lieu environ 4,9 ans après le début du recrutement, alors qu'environ 176 patients (80 %) auraient été randomisés. Les limites d'arrêt sont dérivées de la fonction de dépense α de O'Brien et Fleming en fonction du nombre réel d'événements observés. Pour le groupe de traitement expérimental, la limite du RR correspondante pour une efficacité précoce est de 0,614 à 102 événements (valeur p bilatérale $\leq 0,0137$). Dans l'autre hypothèse possible, il existe une probabilité cumulée de 61,7 % de déclarer l'efficacité précoce du groupe expérimental. • Quatre événements supplémentaires étaient nécessaires pour effectuer les deux analyses intermédiaires.
Recherche translationnelle	La recherche translationnelle sera réalisée sur tous les échantillons inutilisés et sur les échantillons de plasma prélevés sur les patients randomisés dans l'étude, dans le but d'identifier les biomarqueurs circulants du plasma associés au bénéfice tiré de l'élacestrant.
Qualité de vie liée à la santé	<p>La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) est un critère d'évaluation secondaire dans cette étude. L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) des patients vise à 1) établir le profil de tolérance rapporté par le patient dans chaque groupe de traitement et 2) comparer le bénéfice rapporté par le patient entre les deux groupes de traitement.</p> <p>Les évaluations seront effectuées 21 jours avant la randomisation, 4 semaines, 16 semaines, 32 semaines, 48 semaines, 64 semaines et 80 semaines après la randomisation en utilisant les mesures suivantes : QLQ-C30, QLQ-BR42 et EORTC IL46.</p>
Analyse bénéfice-risque	La valeur pronostique défavorable de la détection de l'ADNtc a été démontrée pour plusieurs types de tumeurs ainsi que dans différents contextes pathologiques (maladie précoce et avancée). Par conséquent, l'ADNtc peut être un biomarqueur utile après un traitement curatif potentiel pour identifier les individus présentant un risque élevé de rechute. Le diagnostic précoce de rechute par analyse de l'ADNtc chez ces patients à haut risque pourrait également permettre l'introduction de traitements efficaces au moment où la charge de la maladie est encore minimale. L'étude Treat ctDNA vise à évaluer si l'élacestrant peut retarder l'apparition de métastases à distance par rapport au traitement endocrinien standard chez les patients présentant une rechute selon l'ADNtc.

	<p>L'élacéstrant a déjà montré un bénéfice significatif par rapport au traitement endocrinien standard chez les patients prétraités atteints d'un cancer du sein avancé.</p> <p>Il n'a pas été démontré que le traitement des patients au moment de la rechute selon l'ADNtc au lieu d'attendre une rechute clinique et/ou radiologiquement détectable de la maladie était efficace et expose les patients à un risque de surtraitement. Par conséquent, une analyse intermédiaire est prévue à 50 % du nombre total d'événements requis, avec une règle d'arrêt précoce pour éviter d'exposer les patients à un médicament inefficace en cas de preuve de futilité.</p> <p>L'élacéstrant est principalement associé à des EI gastro-intestinaux de faible grade, qui sont moins fréquents avec la formulation en comprimés utilisée dans notre essai par rapport aux gélules utilisées dans les études de phase 1.</p> <p>La dyslipidémie, définie comme une augmentation du taux de cholestérol et/ou des triglycérides, est un effet secondaire connu de l'élacéstrant mais aussi de certains des médicaments utilisés dans le groupe témoin de l'essai, tels que le létrozole, l'anastrozole et le tamoxifène.</p> <p>Aucune toxicité oculaire ou cardiaque n'a été observée et aucun décès lié au traitement n'a été constaté. Les patients feront l'objet d'une surveillance régulière pour détecter la survenue d'une toxicité au cours de la partie randomisée de notre essai, et des directives spécifiques pour la prise en charge rapide des nausées, des vomissements et de la dyslipidémie sont fournies par le protocole de l'étude. Comme les agents SERD en général sont connus pour être tératogènes, la grossesse doit être strictement évitée pendant le traitement par élacéstrant. En outre, dans cet essai, chez les femmes préménopausées sous élacéstrant, un état ménopausique sera induit par la suppression de la fonction ovarienne.</p> <p>Dans l'ensemble, nous pensons que le rapport bénéfice/risque est favorable et justifie l'inclusion de patients dans l'étude Treat ctDNA.</p>
--	--