

## SAFIR 03

**Programme de dépistage de l'ADN tumoral circulant chez des patients présentant un cancer de sein métastatique HR+/HER2 négatif pour la détection des patients à haut risque de récurrence sous traitement par un inhibiteur CDK4/6, suivi d'une étude randomisée de phase II comparant l'alpélisib au ribociclib, tous deux associés au fulvestrant, chez les patients présentant des mutations PIK3CA ciblables persistantes**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## Objectif principal

Comparer l'efficacité de l'alpélisib+fulvestrant à celle du ribociclib+fulvestrant, en termes de survie sans progression confirmée par un comité radiologique de revue indépendante (CRI), pour le traitement des femmes et des hommes présentant des mutations persistantes de PIK3CA des exons 4, 9 ou 20\* dans l'ADNct après 4 semaines de traitement avec n'importe quel inhibiteur CDK4/6-fulvestrant en première ligne de traitement de la maladie métastatique.

## Objectifs secondaires

Évaluer et comparer la survie sans progression (PFS) basée sur une revue locale, dans les groupes de l'étude.

Évaluer et comparer la survie globale (OS) dans les groupes de l'étude.

Évaluer et comparer les taux de réponse objective (ORR) dans les groupes de l'étude.

Évaluer et comparer la durée de la réponse (DoR) dans les groupes de l'étude.

Évaluer et comparer le taux de bénéfice clinique (CBR) dans les groupes de l'étude.

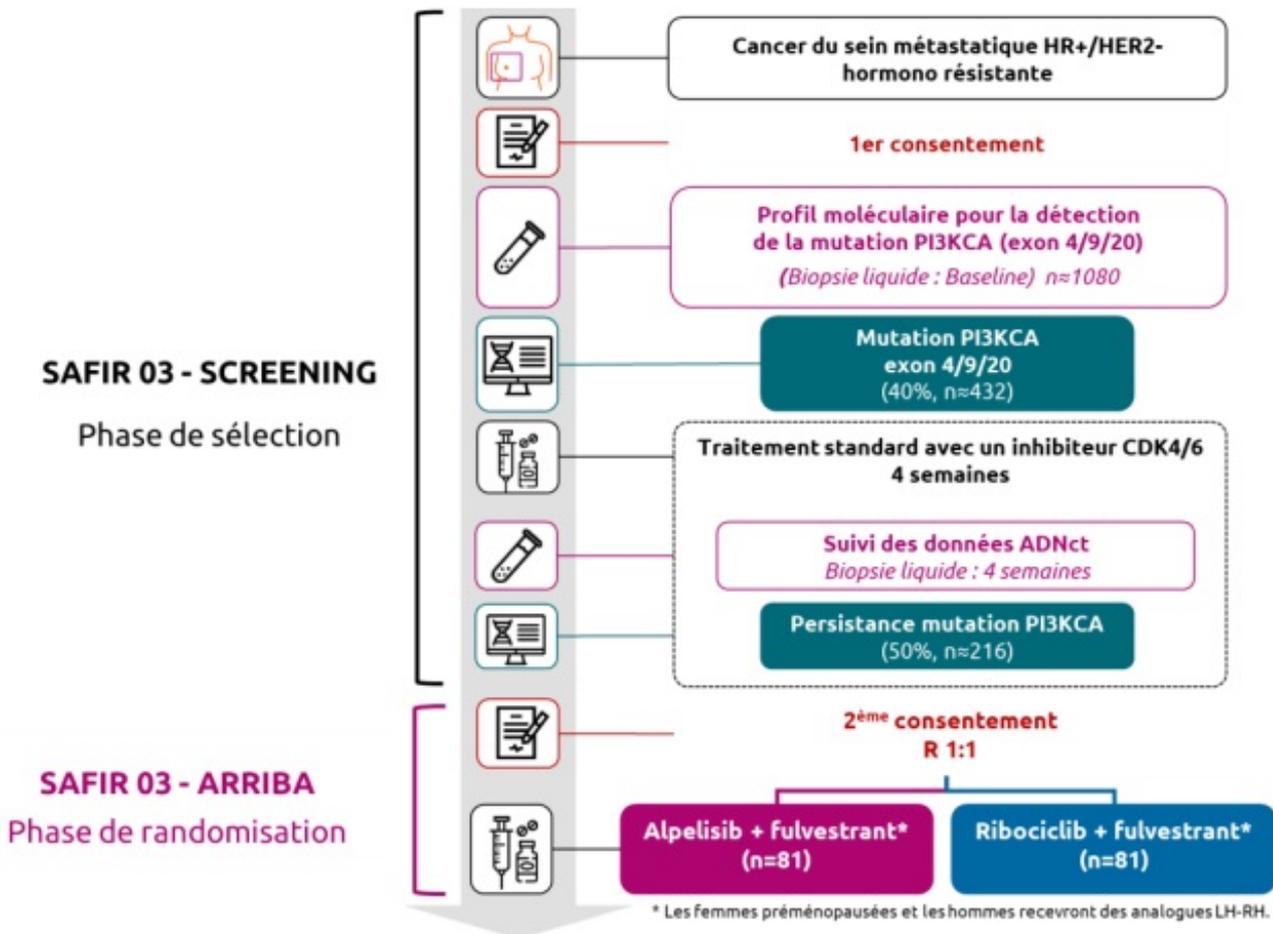
Évaluer et comparer le délai de réponse (TTR) dans les groupes de l'étude.

Valider que les patients randomisés avec une mutation PIK3CA résiduelle dans l'ADNct présentent un plus mauvais pronostic comparé aux patients non randomisés.

Évaluer la sécurité des traitements dans chaque bras.

Décrire les patients non randomisés en termes de caractéristiques de la maladie, PFS et OS.

## Résumé / Schéma de l'étude



## Critères d'inclusion

Screening : Programme de sélection

- 1 Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit de la phase de sélection avant toute procédure spécifique à l'étude.
- 2 Le patient est âgé de  $\geq 18$  ans.
- 3 Le patient a un cancer du sein métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement.
- 4 Le patient est atteint d'un cancer du sein HER2negatif (sans surexpression de HER2 selon les recommandations ASCO-CAP 2018).
- 5 Le patient a un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (HR+), défini comme ayant une expression du récepteur aux œstrogènes (ER) et/ou du récepteur à la progestérone (PR) dans  $\geq 10$  % des cellules tumorales.
- 6 Le patient a eu une rechute métastatique pendant ou dans l'année qui suit la fin du traitement hormonal adjuvant.
- 7 Le patient n'a pas reçu de traitement dans le contexte métastatique.
- 8 Le patient est éligible à un traitement de première ligne par un inhibiteur de CDK4/6 commercialisé (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) en association avec le fulvestrant, conformément à son autorisation de mise sur le marché.
- 9 L'échelle de statut de performance ECOG du patient est  $\leq 1$ .
- 10 Le patient a une fonction hématologique et de ses organes adéquate.
- 11 Le patient présente une maladie mesurable ou évaluable selon RECIST v1.1.
- 12 Le patient doit être disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.
- 13 Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale (ou équivalent).

## ARRIBA : Etude randomisée

- 1 Le patient doit avoir signé un consentement éclairé écrit de la phase de randomisation avant toute procédure.
- 2 Le patient présente une persistance de la mutation PIK3CA sur l'exon 4, 9 ou 20\*, déterminé par un dosage de l'ADN tumoral circulant (ADNct) après 4 semaines de traitement avec n'importe quel inhibiteur de CDK4/6 associé au fulvestrant.
- 3 Le patient doit avoir arrêté l'inhibiteur CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) au moins 7 jours avant la randomisation.
- 4 L'échelle de statut de performance ECOG du patient est  $\leq 1$ .
- 5 L'espérance de vie du patient est jugée  $\geq 3$  mois.
- 6 Le patient a une fonction hématologique et de ses organes adéquate, telles que définies par les valeurs de laboratoire suivantes :
  1. Numération absolue des neutrophiles  $\geq 1500/\text{mm}^3$
  2. Numération des plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
  3. Hémoglobine  $\geq 9,0$  g/dL
  4. International Normalized Ratio (INR)  $\leq 1,5$  (sauf si le patient reçoit des anticoagulants et que l'INR se situe dans la fourchette thérapeutique d'utilisation prévue pour cet anticoagulant dans les 7 jours précédant la première dose du médicament à l'étude)
  5. Créatinine sérique  $\leq 1,5 \times$  LSN ou clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min
  6. Bilirubine totale  $\leq 2 \times$  ULN ( $< 3$  ULN en cas de maladie de Gilbert documentée) ou bilirubine directe  $\leq 1,5 \times$  ULN
  7. Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 2,5 \times$  ULN, ou  $< 5,0 \times$  ULN si le patient présente des métastases hépatiques
  8. Amylase sérique à jeun  $\leq 2 \times$  ULN
  9. Lipase sérique à jeun  $\leq$  ULN
  10. Glycémie à jeun  $\leq 140$  mg/dL (ou  $\leq 7,7$  mmol/L) et hémoglobine glycosylée (HbA1c)  $\leq 6,4$  %.
- 7 Le patient doit avoir les valeurs de laboratoire suivantes dans les limites normales ou corrigées afin de rentrer dans les limites normales avec des suppléments avant la randomisation : Potassium, Magnésium, Calcium total (corrige pour l'albumine sérique).
  1. Le patient doit présenter les paramètres d'un ECG standard à 12 dérivations (défini comme la moyenne des ECG réalisés en trois exemplaires) comme suit, avant la randomisation :
    1. Intervalle QTcF  $< 450$  ms (en utilisant la correction de Fridericia).
    2. Fréquence cardiaque au repos entre 50-90 bpm.
- 8 Les femmes en âge de procréer doivent avoir un résultat négatif au test de grossesse sérique dans les 14 jours précédant l'inclusion à la phase d'essai randomisée.
- 9 Les hommes ou les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins 2 ans après la dernière dose du traitement à l'étude pour les femmes, et de 21 jours pour les hommes.
- 10 Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.

## Critères de non-inclusion

---

### Screening : Programme de sélection

- 1 Exposition antérieure à des inhibiteurs de PIK3CA-AKT ou de CDK4/6.
- 2 Le patient a déjà initié le traitement par inhibiteur de CDK4/6.
- 3 Le patient présente une compression de la moelle épinière et/ou des métastases cérébrales symptomatiques ou progressives (sauf si asymptomatiques ou traitées et stables sans stéroïdes pendant  $\geq 30$  jours avant d'initier le traitement standard).
- 4 Le patient a un diagnostic établi de diabète de type I ou de type II non contrôlé (sur la base de la glycémie à jeun et de l'HbA1c).
- 5 Le patient est incapable d'avalier des comprimés.

- 6 Le patient a une hypersensibilité connue à l'un des excipients du traitement à l'étude, en particulier les patients allergiques au soja ou aux arachides.
- 7 Le patient a des antécédents de syndrome de malabsorption ou toute autre condition pouvant interférer avec l'absorption entérale, y compris, mais sans s'y limiter, une inflammation active de l'intestin (par exemple, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse) nécessitant un traitement immunosuppresseur.
- 8 Le patient présente toute condition/maladie pour laquelle l'investigateur considère que la participation à l'étude est inappropriée ou qui peut compromettre le traitement et le respect du protocole.
- 9 Le patient est privé de liberté ou sous tutelle.

#### ARRIBA : Etude randomisée

- 1 Le patient est éligible à la chimiothérapie en raison d'une crise viscérale.
- 2 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 3 Le patient a reçu plus de 2 cycles de l'inhibiteur de CDK4/6 en cours, associé au fulvestrant, avant la randomisation.
- 4 Le patient a interrompu le traitement par inhibiteur de CDK4/6 pendant plus de 14 jours avant la randomisation.
- 5 Le patient présente des signes de progression clinique ou radiologique de la maladie avant la randomisation.
- 6 Le patient présente des effets indésirables non résolus (grade  $\geq 1$ ), à l'exception de l'alopecie et des effets indésirables non résolus de grade  $\geq 2$  liés au fulvestrant ou à l'analogue de la LH-RH qui sont acceptables pour la randomisation.
- 7 Le patient est considéré comme présentant un risque médical élevé en raison d'une maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, un diabète sucré, une maladie pulmonaire cliniquement significative, un trouble neurologique cliniquement significatif, une pancréatite chronique, des infections fongiques, bactériennes ou virales actives non traitées/non contrôlées, ainsi que des infections virales actives connues par l'hépatite B, l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- 8 Le patient présente actuellement une pneumopathie/une pneumopathie interstitielle documentée (le scanner thoracique réalisé avant le début du traitement de l'étude dans le but d'évaluer la tumeur doit être revu pour confirmer l'absence de toutes complications pulmonaires pertinentes).
- 9 Le patient a des antécédents de réaction cutanée grave, telle que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), l'érythème polymorphe (EM), la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).
- 10 Le patient présente une ostéonécrose de la mâchoire non résolue.
- 11 Le patient souffre d'une maladie cardiaque cliniquement significative et non contrôlée et/ou anomalies de la repolarisation cardiaque, y compris l'un des éléments suivants :
  1. Hypertension non contrôlée
  2. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique : Classe  $\geq 2$  de la New York Heart Association (NYHA)
  3. Angine de poitrine instable
  4. Accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation, Arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement, à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie supraventriculaire paroxystique traitées, ou anomalie de conduction pour laquelle le patient ne présente plus de risque d'arythmie grave (par exemple, patient atteint du syndrome de Wolff-Parkinson-White traité par ablation chirurgicale)
  5. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $< 50\%$  par une scintigraphie à acquisition multiple (MUGA) ou un échocardiogramme (ECHO) avant la randomisation.
  6. Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou de syndrome du QT long congénital, ou l'un des éléments suivants avant la randomisation :
    1. Présence de facteurs de risque de torsades de pointe, notamment une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigées, des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des antécédents de bradycardie cliniquement significative/symptomatique
    2. Utilisation concomitante de médicament(s) connu(s) pour allonger l'intervalle QT et/ou connu(s) pour provoquer des torsades de pointe et qui ne peut pas être interrompu (dans les 5 demi-vies ou 7 jours avant d'initier le traitement de l'étude) ou ne peut pas être remplacé par une alternative sûre
    3. Impossibilité de déterminer le QTcF (en utilisant la correction de Fridericia)
    4. Pression artérielle systolique (PAS)  $> 160$  mmHg ou  $< 90$  mmHg.

- 12 Le patient a reçu une radiothérapie  $\leq 4$  semaines ou une irradiation à champ limité palliative  $\leq 2$  semaines avant de commencer le médicament de l'étude, ou n'a pas récupéré au grade 1 ou mieux des effets secondaires liés à cette thérapie (les exceptions incluent l'alopécie) et/ou chez qui  $\geq 25\%$  de la moelle osseuse a été irradiée.
- 13 Le patient consomme actuellement l'un des aliments, suppléments, préparations à base de plantes ou médicaments suivants qui ne peuvent être interrompus dans les 7 jours suivant le début du traitement de l'étude :
  1. Inducteurs ou inhibiteurs puissants connus du CYP3A4/5 (y compris le pamplemousse).
  2. Médicaments métabolisés de façon prédominante par le CYP3A4/5, avec une fenêtre thérapeutique étroite.
- 14 Le patient présente une hypersensibilité connue à l'un des excipients du traitement à l'étude, en particulier les patients allergiques au soja ou aux arachides.
- 15 Le patient participe ou prévoit de participer à un autre essai clinique thérapeutique interventionnel. La participation simultanée à une étude observationnelle est acceptable.
- 16 Le patient présente des tumeurs malignes autres que celles à l'étude, à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérus et du carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau, traités de manière adéquate par biopsie conique. Les survivants du cancer, qui ont subi un traitement potentiellement curatif pour une tumeur maligne antérieure, sans preuve de rechute/récidive dans un délai  $\geq 5$  ans, et à risque négligeable de récurrence sont éligibles pour l'étude.
- 17 Le patient présente toute condition/maladie, pour laquelle l'investigateur considère que la participation à l'essai est inappropriée ou qui peut compromettre le traitement et le respect du protocole.
- 18 Le patient est privé de liberté ou sous tutelle.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Septembre 2023

Fin estimée des inclusions : Septembre 2027

Nombre de patients à inclure : 162

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Caroline BAILLEUX  
Investigateur principal

### > Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Anthony GONGALVES  
Investigateur principal

### > Centre Hospitalier Intercommunal de Fréjus Saint-Raphaël

(83) VAR

Dr. Jean-François PAITEL  
Investigateur principal

**> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)**

(84) VAUCLUSE

Dr. Bertrand BILLEMONT  
Investigateur principal

**Coordonnateur(s)**

---

Pr. Fabrice ANDRE  
GUSTAVE ROUSSY - CLCC Villejuif

**Promoteur(s)**

---

**UNICANCER**

*Dernière mise à jour le 01 février 2024*

---

[< PRÉCÉDENT](#)

[^  
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)