

SYNOPSIS – PROTOCOLE N°UC-0140/1901

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-0140/1901	
VERSION (N° ET DATE) : VERSION 2.0 – 21 JUILLET 2020	
TITRE DE L'ESSAI : Etude multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant la chimiothérapie standard à l'association standard d'une hormonothérapie avec l'abémaciclib comme traitement de première ligne métastatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER positif - HER2 négatif avec des métastases viscérales et une charge tumorale élevée.	
TITRE ABREGE : AMBRE	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Véronique DIERAS INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR : Pr Gilles FREYER	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 60	<u>NOMBRE DE PATIENTES</u> : 378

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
PROMOTEUR : <input checked="" type="checkbox"/> UNICANCER <input type="checkbox"/> AUTRE, PRECISEZ :
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER : Cécile VISSAC-SABATIER Tél : +33 (0)1 73 79 77 58

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : Patientes atteintes d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (ER) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) présentant des métastases viscérales et une charge tumorale élevée.

RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE) :

Selon les dernières recommandations internationales ABC4, le traitement de première intention pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade métastatique est l'hormonothérapie, sauf pour les tumeurs qui expriment faiblement les récepteurs hormonaux ou mettent en jeu le pronostic vital et pour lesquelles on préconise alors la chimiothérapie.

Dans la pratique clinique actuelle, les cliniciens ne suivent pas toujours ces recommandations et s'orientent le plus souvent vers la chimiothérapie comme traitement de première intention. C'est tout particulièrement le cas quand les patientes sont jeunes, en bon état général, qu'elles présentent un nombre élevé de sites métastatiques ou quand elles sont symptomatiques. Ainsi, des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ avec une atteinte viscérale symptomatique ou résistant à l'hormonothérapie sont généralement traitées par une chimiothérapie cytotoxique. Or, si 10% à 30% des patientes sont en réponse complète ou partielle avec une durée médiane de réponse comprise entre 4 et 6 mois, les toxicités induites par la chimiothérapie sont nombreuses à affecter la qualité de vie des patientes (alopécie, syndrome main-pied, nausées et vomissements, neuropathie périphérique, neutropénie de grades élevés, thrombocytopénie, anémie et neutropénie fébrile).

Dans l'ensemble de la population, des études ont montré que la médiane de survie (36 mois) et la survie sans progression (11,6 mois) sont très semblables chez les patientes traitées par chimiothérapie ou par hormonothérapie. Par ailleurs, dans les essais de phase III associant un inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib) à un traitement d'hormonothérapie, la survie sans progression et la réponse objective ont été améliorées de façon significative chez les patientes ayant reçu l'association, notamment chez les 55 % de patientes avec une atteinte viscérale.

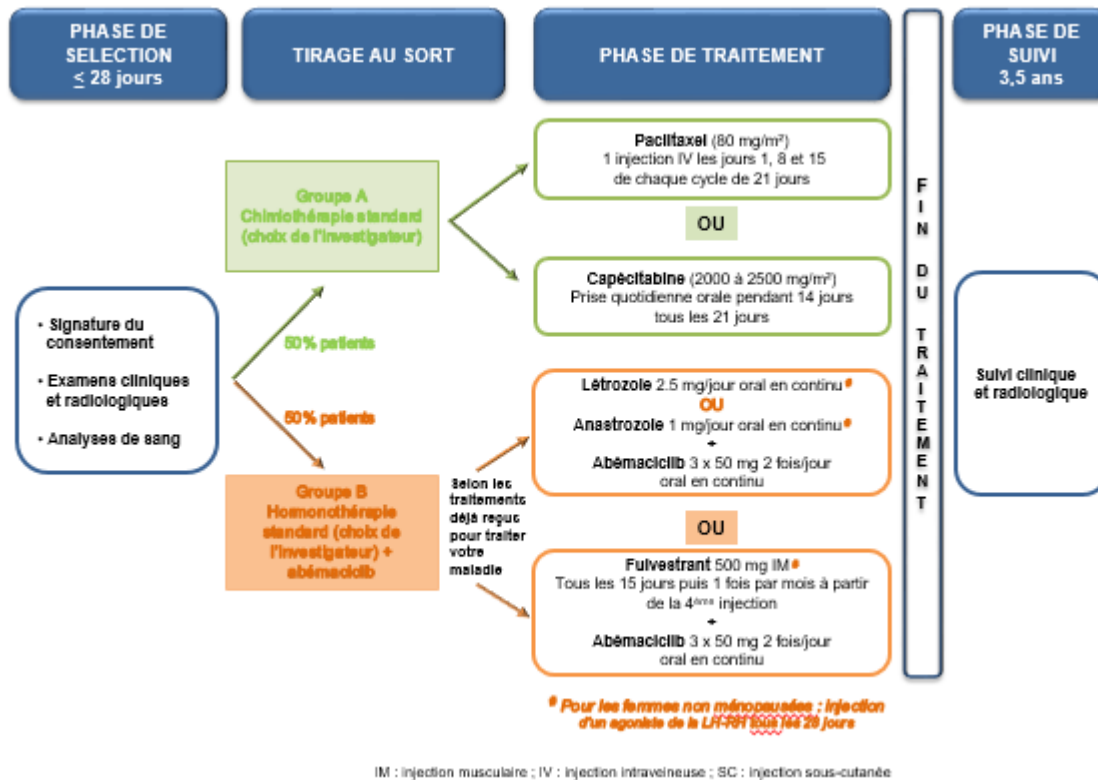
C'est pourquoi, nous nous proposons de comparer, dans un essai randomisé, l'efficacité de l'association de l'abémaciclib à une hormonothérapie avec celle de la chimiothérapie, après 24 semaines de traitement. Nous nous adressons à des patientes avec une atteinte viscérale et une charge tumorale élevée pour lesquelles la chimiothérapie serait considérée comme un choix thérapeutique pertinent.

Cette étude pourra fournir des éléments de réponse aux questions en suspens chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique : la séquence thérapeutique optimale (quelle association avec un inhibiteur de CDK4/6, poursuite ou non de l'inhibiteur de CDK 4/6 après progression sous hormonothérapie), la place des inhibiteurs de CDK4/6 dans la pratique clinique grâce à l'identification de biomarqueurs qui pourraient guider le clinicien vers une hormonothérapie plutôt qu'une chimiothérapie, et le traitement optimal pour cette population de patientes.

METHODOLOGIE :

Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé (1:1), en ouvert.

Le schéma suivant donne un aperçu des traitements et de leur déroulement.



Stratification selon:

- Sensibilité à l'hormonothérapie :
 - Hormonosensibilité = rechute > 1 an après la fin du traitement endocrinien adjuvant
 - Hormonorésistance = rechute pendant ou moins d'un an après la fin du traitement endocrinien avec adjuvant
 - *De novo*
- Chimiothérapie planifiée : capecitabine *versus* paclitaxel
- Métastases hépatiques : oui ou non

OBJECTIF PRINCIPAL :

L'objectif principal est d'évaluer la survie sans progression (SSP) dans les 24 semaines chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER positif - HER2 négatif traitées avec l'association standard d'une hormonothérapie avec l'abémaciclib en comparaison avec la chimiothérapie standard.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

1. Comparer pour chacun des 2 bras de traitement :
 - la qualité de vie par des questionnaires (QoL) et les résultats rapportés par les patientes (PRO),
 - le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DdR) ,
 - la survie sans progression 1 (SSP 1),
 - la survie sans progression 2 (SSP 2),
 - les SSP 1 et SSP 2 dans les sous-groupes de patientes définis par les facteurs de stratification,
 - la survie globale (SG),
 - la sécurité des traitements.
2. Enregistrer les traitements utilisés en maintenance chez les patientes stables après la chimiothérapie.
3. Etudier la valeur prédictive et pronostique du taux de cellules tumorales circulantes (CTC) évalué à l'inclusion (< 5 vs ≥ 5 CTC/7.5 mL).

OBJECTIFS EXPLORATOIRES : RECHERCHES TRANSLATIONNELLES

- Dans chaque bras, identifier les biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique aux traitements proposés et/ou les biomarqueurs pronostiques pour le cancer du sein dont la charge tumorale est élevée, en :
 - comptant et caractérisant moléculairement les CTC à la baseline et tout au long du traitement (après un cycle et jusqu'à la sortie d'étude)
 - . Evaluant la valeur prédictive et pronostique du statut mutationnel de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) à la baseline et tout au long du traitement (après un cycle et jusqu'à la sortie d'étude).
- Evaluer la valeur prédictive d'un test de chimiosensibilité *in vitro* versus dans un nouveau modèle de système microfluidique par rapport à la réponse clinique *in vivo*.

CRITERES D'INCLUSION :

Ces critères doivent être vérifiés dans les 28 jours précédant le début du traitement de l'étude.

1. Consentement écrit obtenu avant la réalisation de toutes procédures demandées par le protocole.
2. Age de la patiente ≥ 18 ans.
3. ECOG ≤ 2 .
4. Adénocarcinome du sein prouvé histologiquement.
5. Cancer du sein métastatique, avec des métastases du foie et/ou du poumon et/ou de la plèvre et/ou du péritoine avec une charge tumorale élevée (selon les critères RECIST v1.1) et défini comme suit :
 - envahissement viscéral avec plus de 3 lésions dans un seul site ou,
 - envahissement viscéral dans au moins 2 sites ou,
 - ascite ou épanchement pleural symptomatique c'est-à-dire qui nécessite une ponction évacuatrice hebdomadaire et qui présente des métastases viscérales mesurables ou,
 - envahissement viscéral et LDH $> N$.
6. Patiente candidate à une première ligne de traitement en situation métastatique par chimiothérapie (capécitabine ou paclitaxel) ou par l'association d'une hormonothérapie avec l'abémaciclib selon l'autorisation délivrée par les autorités compétentes.
7. Statut RE positif par IHC ($> 10\%$) sur la tumeur primitive ou les métastases.
8. Statut HER2 négatif défini comme suit : IHC 0/1+ ou FISH/CISH négatif.
9. Femmes non ménopausées à condition de recevoir des analogues de la LH-RH pendant au moins 1 mois avant l'inclusion dans l'étude puis tous les 28 jours.
10. Paramètres biologiques suivants :
 - nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ou ≥ 1.5 G/L
 - numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ou ≥ 100 G/L
 - taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dL (les patientes peuvent être transfusées pour atteindre le seuil à la discrétion de l'investigateur, à la condition que les transfusions soient réalisées avant de commencer le traitement)
 - aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) ≤ 3 fois la limite normale supérieure (LNS) et $\leq 5 \times \text{LSN}$ pour les patientes ayant des métastases hépatiques
 - bilirubine $< 1,5 \times \text{LNS}$ (sauf pour les patientes atteintes du syndrome de Gilbert qui peuvent avoir une bilirubine $\leq 2.0 \times \text{LNS}$ si le taux de bilirubine directe est normal)
 - créatinine sérique $\leq 1.5 \times \text{LNS}$ ou Clairance de la créatinine > 60 mL/min calculée selon la méthode standard du centre
11. Fonctions cardiaques normales :
 - ECG à 12 dérivations normal ou avec des anomalies cliniquement non significatives
 - intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) ≤ 480 msec sur la base de la moyenne d'évaluations en triple
 - pas d'antécédents d'anomalies du QTc ou de torsades de pointes

12. Les patientes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 semaines suivant la fin du traitement par abémaciclib ou jusqu'à 6 mois après la fin du traitement par capécitabine ou paclitaxel.
13. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse se révélant négatif dans les 7 jours (sang) ou dans les 48 h (urine) précédant le début du traitement.
14. Volonté et capacité de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et à toutes les procédures liées au protocole.
15. Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale.

CRITERES DE NON INCLUSION :

Toute participante potentielle répondant à l'un des critères suivants ne sera pas autorisée à participer à l'étude :

1. Maladie métastatique osseuse ou maladie sans lésions mesurables définies par les critères RECIST v1.1.
2. Patiente dont les lésions cibles sont situées dans une zone préalablement irradiée, sauf si la progression de la maladie a été documentée sans équivoque dans au moins une d'entre elles depuis l'irradiation et avant l'entrée dans l'étude.
3. Compression de la moelle épinière et/ou métastases cérébrales symptomatiques ou en progression (les métastases du système nerveux central sont acceptées si elles répondent aux critères suivants : asymptomatiques ou traitées et stables sans recours aux stéroïdes pendant au moins 30 jours avant l'entrée dans l'étude).
4. Risque de crise viscérale tel que défini par ABC4 (dysfonctionnement organique grave, évalué par les signes et symptômes, les mesures de laboratoire et la progression rapide de la maladie).
5. Traitement préalable du cancer du sein métastatique par une ligne de chimiothérapie.
6. Traitement préalable du cancer du sein métastatique par une hormonothérapie.
7. Incapacité ou difficultés à avaler des médicaments par voie orale.
8. En cas d'un traitement par radiothérapie, les effets secondaires imputables au traitement doivent être résolus et plus de 14 jours doivent s'être écoulés depuis la fin du traitement.
9. Syndrome de malabsorption ou maladie affectant significativement la fonction intestinale.
10. Autre cancer actif ou dans les 5 ans à l'exception d'un carcinome *in situ* du col de l'utérus ou du sein, d'un cancer de la peau basocellulaire et/ou spinocellulaire correctement traités.
11. Signes d'infection active systémique bactérienne (prise d'antibiotiques en IV au moment du début du traitement), fongique ou virale (séroposivité connue pour le virus de l'immunodéficience humaine ou hépatite B active (par ex. test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg)) ou hépatite C) déjà connue lors de la sélection.

12. Antécédents personnels de l'une des affections suivantes : syncope d'étiologie cardiovasculaire, arythmie ventriculaire d'origine pathologique (y compris, sans toutefois s'y limiter, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire) ou arrêt cardiaque soudain.
13. Pathologies préexistantes graves et/ou incontrôlées qui, selon l'investigateur, pourraient exclure la participation à l'étude comme : maladie interstitielle pulmonaire, dyspnée grave au repos ou nécessitant une oxygénothérapie, insuffisance rénale grave (par ex. clairance de la créatinine < 30 mL/min), antécédents de résection chirurgicale majeure de l'estomac ou de l'intestin grêle, maladie de Crohn préexistante ou colite ulcéreuse ou une affection chronique préexistante entraînant une diarrhée initiale de grade ≥ 2 .
14. Tout médicament ou dérivé de plante pouvant interagir avec l'abémaciclib.
15. Épisode de thromboembolie pulmonaire au cours des six derniers mois. Les patientes atteintes de thrombose veineuse profonde préalablement traitées avec une héparine de bas poids moléculaire pendant plus de deux mois avant leur entrée dans l'étude sont éligibles.
16. Patiente présentant un déficit partiel ou total en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) connu ou découvert lors de la sélection (concentration plasmatique d'uracile ≥ 16 ng/mL). Ces patientes ne seront pas éligibles à la chimiothérapie par capécitabine.
17. Femme enceinte, qui allaite ou qui a l'intention de débiter une grossesse au cours de l'étude.
18. Participation simultanée à un autre essai clinique dans lequel des thérapies expérimentales sont administrées ou administration d'un médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion.
19. Personne privée de liberté ou sous tutelle ou incapable de donner son consentement.

CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL :

La survie sans progression (SSP) dans les 24 semaines est définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'au premier événement parmi la première progression de la maladie (selon RECIST v1.1) ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

Les patientes sans événement (progression ou décès) au moment de l'analyse seront censurées à la date la plus précoce parmi la date de dernière évaluation tumorale disponible et la date correspondant à 24 semaines après la randomisation. Les patientes qui ont changé de traitement avant 24 semaines sans avoir progressé seront censurées à la date de changement de traitement.

L'évaluation de la réponse tumorale globale sera effectuée par l'investigateur du centre selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :

- Dans les deux bras de traitement :
 1. La qualité de vie sera évaluée tout au long du traitement par des questionnaires soit généraux (QLQ-C30), soit axés sur le cancer du sein (QLQ-BR23), à l'inclusion puis toutes les 6 semaines durant 24 semaines. Le questionnaire G8 sera également proposé aux patientes de plus de 70 ans à l'inclusion comme outil de dépistage d'une fragilité liée à l'âge.

2. Le taux de réponse tumorale sera déterminé par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 :

- Le taux de réponse globale (TRG), défini comme la proportion de patientes randomisées qui présentent une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) à 24 semaines,
- la durée de réponse (DR), définie comme l'intervalle depuis l'occurrence d'une réponse tumorale (RP ou RC), jusqu'à la date de progression objective de la maladie.

3. La survie sans progression 1 (SSP 1) définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la première occurrence de la progression de la maladie ou jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause, que la patiente arrête le traitement à l'étude ou qu'elle reçoive un autre traitement anticancéreux avant sa progression.

4. La survie sans progression 2 (SSP 2) définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la deuxième occurrence de la progression de la maladie (progression radiologique objective, biologique ou clinique), i.e. jusqu'à l'événement de progression arrivant juste après celui du critère principal de SSP ou jusqu'à la date du décès.

5. Les SSP 1 et SSP 2 dans tous les sous-groupes définis par les facteurs de stratification.

6. La survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.

7. L'incidence, la nature et la gravité des événements indésirables évalués selon le NCI CTCAE v5.0.

- Dans le bras A chimiothérapie : la nature des traitements utilisés en maintenance chez les patientes n'ayant pas de progression tumorale après la fin du traitement par chimiothérapie.
- Le comptage des cellules tumorales circulantes (CTC) à l'aide du système CellSearch® sur des échantillons de sang sera réalisé à l'inclusion afin d'évaluer la valeur prédictive et pronostique du nombre de CTC sur le TRG, la SSP dans les 24 semaines, la SSP 1 et la SSP 2.

CRITERES DE JUGEMENT EXPLORATOIRES :

- Dans les deux bras de traitement, la valeur prédictive et/ou pronostique de biomarqueurs sur le TRG, la SSP dans les 24 semaines, la SSP 1 et la SSP 2 respectivement, sera évaluée sur des échantillons de sang par :
 - des comptages itératifs de CTC à l'aide du système CellSearch®,
 - la caractérisation moléculaire des CTC aux niveaux génomiques, transcriptomiques et/ou protéomiques,
 - la détection et la quantification des niveaux de ctDNA par des techniques de séquençage haut débit et/ou par des méthodes basées sur la PCR.
- Étude *in vitro* (modèle de système microfluidique) de la chimiosensibilité et de la micro-perfusion d'abémaciclib chez un petit groupe de patientes (20 à 30), afin d'évaluer la valeur prédictive de la réponse tumorale *in vitro* par rapport à la réponse clinique *in vivo*.

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS

Groupe A : Chimiothérapie standard choisie par le médecin investigateur :

- Chimiothérapie sous forme injectable : perfusion intraveineuse de **paclitaxel** (80 mg/m²) d'environ 1 heure (les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de traitement)

OU

- Chimiothérapie sous forme orale : comprimés de **capécitabine** (2000 à 2500 mg/m²) pris quotidiennement pendant 2 semaines suivies d'une période de repos d'une semaine

Groupe B : Hormonothérapie choisie par le médecin investigateur en association avec l'abémaciclib

- Anti-oestrogènes (**fulvestrant**) sous forme de 2 injections intramusculaires de 250 mg, administrées une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg au 15^{ème} jour après la dose initiale

OU

- Inhibiteur de l'aromatase par voie orale (**anastrozole** 1 mg une fois par jour ou **létrozole** 2.5 mg une fois par jour) tous les jours, en continu

- **Abémaciclib** (LY2835219) par voie orale 150 mg deux fois par jour, en continu

- Chez les femmes non ménopausées, l'hormonothérapie sera associée à un **agoniste de la LH-RH** administré tous les 28 jours (goséréline (Zoladex®), leuproréline (Enantone®) ou triptoréline (Décapepty®),....)

DUREE DE TRAITEMENT :

Cycles de 21 jours jusqu'à la mise en évidence de la progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1, le décès, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au retrait du consentement.

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) dans les 24 semaines.

Pour détecter une augmentation de 55 % à 70 % du taux de survie sans progression sur 24 semaines, correspondant à un *Hazard Ratio* du risque de décès ou progression de 0.6, il a été estimé que 328 patientes doivent être incluses (selon un ratio 1:1) dans l'étude. Cela correspond à 118 événements (progression ou décès qui sont nécessaires pour obtenir une puissance de 80 % en utilisant un test du Log-rank et avec un risque de première espèce bilatéral à 5 %).

Pour tenir compte de la censure précoce due à la toxicité ou au changement de traitement (maintenance ou nouveau traitement) avant la progression, 15 % de patientes supplémentaires seront randomisées, ce qui correspond à un total de 378 patientes à randomiser.

L'analyse finale sera réalisée lorsque la dernière patiente randomisée aura atteint un suivi de 24 semaines.

POPULATION A ANALYSER :

Population en intention de traiter (ITT) : toutes les patientes randomisées dans l'essai, qu'elles aient ou non reçu un traitement.

Population per protocole (PP) : sous-groupe de la population en ITT regroupant toutes les patientes ne présentant aucune violation majeure du protocole et ayant reçu le médicament à l'étude (abémaciclib et hormonothérapie / chimiothérapie) au moins une fois. Les violations majeures de protocole seront définies dans le plan d'analyse statistique (SAP).

Population évaluable sur la sécurité : ensemble de toutes les patientes ayant reçu le médicament à l'étude au moins une fois.

ANALYSE STATISTIQUE :

La stratification sera effectuée selon :

1. La sensibilité à l'hormonothérapie :
 - o hormonosensibilité = rechute > 1 an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante
 - o hormonorésistance = rechute pendant ou moins d'un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante
 - o *de novo*
2. Type de chimiothérapie programmée : capécitabine *versus* paclitaxel
3. Métastases hépatiques : oui ou non

Randomisation selon un ratio 1:1 avec stratification par blocs selon les 12 (3*2*2) groupes susmentionnés.

1. Données démographiques et de base:

Les variables quantitatives seront décrites par les paramètres suivants : nombre de patientes, nombre de valeurs manquantes, moyenne, écart-type (SD), médiane, premier et troisième quartiles (Q1 et Q3), minimum et maximum.

Les variables qualitatives seront décrites par les paramètres suivants : nombre de patientes, nombre de valeurs manquantes, fréquence et pourcentage de chaque modalité (les valeurs manquantes ne seront pas incluses dans le dénominateur utilisé pour le calcul de la fréquence).

Chaque variable sera décrite pour la population en ITT et par groupe de traitement.

2. Analyse du critère de jugement principal

Il sera analysé sur la population en ITT. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie sans progression (SSP) dans les 24 semaines. La SSP sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes de proportion de patientes en vie et sans progression à 24 semaines par groupe de traitement, de SSP médiane par groupe de traitement et de rapport de risque instantané de progression entre les 2 groupes de traitement. Des intervalles de confiance à 95 % (ICs) bilatéraux associés pour les estimations seront fournis. Les distributions de PFS seront comparées entre les 2 groupes de traitement en utilisant un test du Log-rank stratifié bilatéral.

3. Analyses de sensibilité du critère de jugement principal

1. L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée dans la population PP.
2. Le taux de survie sans progression (TSSP) dans les deux groupes traités à 24 semaines est défini comme la proportion de patientes restant en vie et sans progression à 24 semaines après le début de l'étude (jour de la randomisation) :
 - 1 / à l'exclusion des patientes qui ont changé de traitement avant 24 semaines sans avoir progressé,
 - 2 / en considérant que toutes les patientes ayant changé de traitement avant 24 semaines sans avoir progressé ont eu l'événement avant 24 semaines
 - 3 / en considérant que toutes les patientes ayant changé de traitement avant 24 semaines sans avoir progressé n'ont pas eu l'événement avant 24 semaines

Pour ces analyses, les TSSP à 24 semaines seront comparés entre les deux groupes de traitement en utilisant une régression logistique ajustée sur les strates. Le rapport des cotes pour chaque groupe de traitement sera estimé avec un IC à 95 %.

4. Analyses des critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires seront analysés sur la population en ITT :

1. Qualité de vie liée à la santé.

Toutes les dimensions seront décrites, mais l'analyse sera centrée sur six dimensions ciblées de l'EORTC QLQ-C30 : santé globale, fonctionnement physique et émotionnel, diarrhée, fatigue et douleur. Ces dimensions seront étudiées séparément. Un modèle linéaire à effets mixtes sera ajusté pour chacune des six dimensions ciblées. Il inclura le temps écoulé depuis la randomisation, le groupe de traitement, un paramètre d'interaction entre le groupe de traitement et le temps. Les strates seront incluses comme effets fixes et un effet aléatoire de la patiente sur l'intercept sera également inclus. Ce modèle sera comparé à un modèle sans le paramètre d'interaction entre le groupe de traitement et le temps en utilisant un test du rapport de vraisemblance. Pour prendre en compte la multiplicité des tests selon l'approche de Bonferroni, le seuil de significativité statistique sera abaissé à 2% pour chaque dimension.

2. Les taux de réponse clinique/radiologique dans chaque groupe de traitement seront déterminés selon les critères RECIST v1.1 :

- Le taux de réponse globale (TRG) à 24 semaines sera comparé entre les deux groupes en utilisant une régression logistique ajustée sur les strates. Le rapport des cotes conditionnel pour un groupe de traitement sera estimé avec un IC à 95 %.
- La durée de la réponse (DR) sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes de DR médiane par groupe de traitement.

3. La SSP 1 sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes de survie médiane par bras et un rapport des risques instantanés de progression ou de décès entre les 2 groupes de traitement. Les ICs bilatéraux à 95 % associés aux estimations seront fournis. Les distributions de SSP 1 seront comparées entre les 2 groupes de traitement à l'aide d'un test du Log-rank stratifié bilatéral.

4. La SSP 2 sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes de survie médiane par bras et un rapport des risques instantanés de seconde progression ou de

décès entre les 2 bras. Les ICs bilatéraux à 95 % associés aux estimations seront fournis. Les distributions de SSP 2 seront comparées entre les deux bras de l'étude à l'aide d'un test du Log-rank stratifié bilatéral.

5. SSP 1 et SSP 2 dans les sous-groupes définis par les facteurs de stratification. Si la taille de l'échantillon dans chaque groupe est suffisante, l'analyse décrite ci-dessus sera effectuée pour chaque sous-groupe défini par les facteurs de stratification (métastases hépatiques oui/non ; chimiothérapie prévue paclitaxel *versus* capécitabine ; sensibilité à l'hormonothérapie : hormonosensibilité *versus* hormonorésistance *versus de novo*).
6. La survie globale (SG) sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes de survie médiane par bras et un rapport des risques instantanés de décès entre les 2 bras. Les ICs bilatéraux à 95 % associés aux estimations seront fournis. Les distributions de survie globale seront comparées entre les 2 bras de l'étude à l'aide d'un test du Log-rank stratifié bilatéral.
7. La sécurité sera évaluée en utilisant les critères du NCI CTCAE v5.0. Les données de sécurité seront analysées pour tous les sujets de la population évaluable sur la sécurité par cycle et par bras de traitement.
8. La nature et le moment d'administration des traitements utilisés en maintenance chez les patientes randomisées dans le groupe chimiothérapie et stables après la fin du traitement standard seront décrits.
9. Valeurs pronostiques et prédictives du taux des CTC :

Aux différents temps d'étude, les taux de CTC seront rapportés au moyen de statistiques descriptives et leur association avec les caractéristiques clinico-pathologiques seront faites. Le taux de CTC à l'inclusion (taux de référence) sera ensuite classé comme élevé (≥ 5 CTC/7.5 mL) ou faible (< 5 CTC/7.5 mL).

L'impact du nombre de CTC à l'inclusion sur la SSP dans les 24 semaines, sur la SSP 1 et sur la SSP2 sera étudié dans un modèle de régression de Cox multivarié ajusté sur les strates et en utilisant comme covariables le groupe de traitement d'une part, et le taux de base des CTC (élevé ou faible) d'autre part. Un paramètre d'interaction entre le groupe de traitement et le taux de référence des CTC sera inclus dans le modèle afin d'évaluer la valeur prédictive du nombre de CTC sur l'efficacité du choix de traitement.

Comme analyses exploratoires complémentaires, l'évolution du nombre de CTC entre l'inclusion et le début du cycle 2 (C2) sera classée en 4 catégories : taux de référence élevé-taux au C2 élevé ; taux de référence élevé-taux au C2 faible ; taux de référence faible-taux au C2 élevé ; et taux de référence faible-taux au C2 faible.

L'impact de l'évolution du taux de référence des CTC sur la SSP dans les 24 semaines, sur la SSP 1 et sur la SSP 2 sera étudié dans un modèle de régression de Cox multivarié ajusté sur les strates et en utilisant comme covariables le groupe de traitement et l'évolution du taux de des CTC. Un paramètre d'interaction entre le groupe de traitement et l'évolution du taux des CTC sera inclus dans le modèle afin d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution du nombre de CTC sur l'efficacité du choix de traitement.

L'impact du nombre de CTC à l'inclusion sur le TRG sera étudié dans une régression logistique multivariée ajustée sur les strates et en utilisant comme covariables le groupe de traitement d'une part, et le taux de base des CTC (élevé ou faible) d'autre part. Un paramètre d'interaction

entre le groupe de traitement et le taux de base des CTC sera inclus dans le modèle afin d'évaluer la valeur prédictive du nombre de CTC sur l'efficacité du choix de traitement.

À titre d'analyse exploratoire, l'impact de l'évolution du taux de référence des CTC sur le TRG sera étudié dans une régression logistique multivariée ajustée sur les strates et en utilisant le groupe de traitement et l'évolution du taux des CTC comme covariables. Un paramètre d'interaction entre le groupe de traitement et l'évolution du taux de référence des CTC sera inclus dans le modèle afin d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution du nombre de CTC sur l'efficacité du choix de traitement.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ÉCHANTILLONS DANS CHAQUE BRAS :

-

- Échantillon tumoral (biopsie) archivé sur la maladie primaire ou métastatique à l'inclusion,
- Les échantillons de sang pour les CTC seront prélevés à l'inclusion, à 3 semaines (c'est-à-dire avant la C2) et à la progression ou à l'arrêt du traitement,
- Des échantillons de sang pour l'ADNc seront prélevés à l'inclusion, à 3 semaines (c'est-à-dire avant C2) et à la progression ou à l'arrêt du traitement,
- Des échantillons de sang pour l'évaluation in vitro de la chimiosensibilité seront prélevés à l'inclusion.

QUANTITE COLLECTEE :

OBLIGATOIRE :

- 1 (un) échantillon de tumeur archivé à l'inclusion si disponible: bloc ou au moins 12 lames blanches,
- 2 (deux) tubes CellSave® (15 mL) pour le comptage des CTC à l'inclusion.

OPTIONNELLE :

- 2 (deux) tubes CellSave® (15 mL) pour le comptage des CTC après 3 semaines (avant le C2) et à la progression ou arrêt du traitement, et pour la caractérisation moléculaire des CTC à l'inclusion, après le 1er cycle et à la progression ou à l'arrêt du traitement,
- 3 (trois) tubes Streck® (20 mL) pour séquencer le ctDNA à chaque point
- 2 (deux) tubes EDTA (20 mL) pour le test de chimiosensibilité à l'inclusion, dans des centres sélectionnés géographiquement (20- 30 patientes).

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 24 mois

PERIODE DE TRAITEMENT : Jusqu'à la mise en évidence de la progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1, le décès, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au retrait du consentement.

PERIODE DE SUIVI : 42 mois maximum

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 24 semaines après la dernière patiente incluse = 30 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 72 mois

H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Visite	Sélection ⁽¹⁾	Cycle 1			Cycle 2			Cycle 3 et suivants			Fin de traitement ⁽¹¹⁾	Période de suivi ⁽¹²⁾	
		Jour 1 ⁽¹⁰⁾	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j	Jour 1 ± 3 j	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j	Jour 1 ± 3 j	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j			
Evaluation/ Procédure	≤28 jours avant la randomisation										28 ± 7 jours après l'arrêt du traitement	Toutes les 12 semaines + 7 j	
Evaluations du screening													
Consentement éclairé	X												
Consentement éclairé pour la recherche translationnelle ⁽²⁾	X												
Critères d'éligibilité	X												
Données démographiques et antécédents médicaux	X												
Histoire et caractéristiques de la maladie/précédents traitements	X												
Recueil de tissu tumoral archivé	X												
Traitements antérieurs et concomitants	X	X			X			X			X		
Evaluations cliniques													
Examen clinique	X	X			X			X			X		
Indice de performance de l'ECOG	X	X			X			X			X		
Taille, poids et signes vitaux ⁽³⁾	X	X			X			X			X		
ECG à 12 dérivations	X												
Evénements indésirables (CTCAE v5.0)	X	X			X			X			X	X ⁽¹¹⁾	
Evaluation ophtalmique		Si applicable											
Evaluations biologiques : laboratoire local													
Hématologie ⁽⁴⁾	X	X		X	X			X	X		X	X	
Coagulation ⁽⁴⁾	X	X			X			X			X		
Biochimie ⁽⁴⁾	X	X		X	X			X	X		X		
Bilan hormonal (Estradiol/FSH) ⁽⁵⁾	X							X et C6					
Test de grossesse (si applicable) ⁽⁶⁾	X												
Echantillons sanguins pour les CTC (obligatoires)	X												
Questionnaires de qualité de vie													
Questionnaire G8 (pour les patientes ≥ 70 ans)	X												
EORTC QLQ-C30	X	Toutes les 6 semaines (± 3 jours) pendant 24 semaines									X		

Visite	Sélection ⁽¹⁾	Cycle 1			Cycle 2			Cycle 3 et suivants			Fin de traitement ⁽¹¹⁾	Période de suivi ⁽¹²⁾
Evaluation/ Procédure	≤28 jours avant la randomisation	Jour 1 ⁽¹⁰⁾	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j	Jour 1 ± 3 j	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j	Jour 1 ± 3 j	Jour 8 ± 3 j	Jour 15 ± 3 j	28 ± 7 jours après l'arrêt du traitement	Toutes les 12 semaines + 7 j
EORTC QLQ-BR23	X	Toutes les 6 semaines (± 3 jours) pendant 24 semaines									X	
Evaluations tumorales												
TDM (scintigraphie osseuse si indiquée) ⁽⁷⁾	X	Toutes les 8 semaines (± 7 jours) puis toutes les 12 semaines (± 7 jours) après C8 et jusqu'à progression									X	X ⁽¹³⁾
Recherche translationnelle (optionnelle) ⁽⁸⁾												
Echantillons sanguins pour les CTC					X						X	
Echantillons sanguins pour le ctDNA	X				X						X	
Echantillons sanguins pour le test <i>in vitro</i> de chimiosensibilité	X											
Administration des produits de l'étude												
Paclitaxel		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dispensation des traitements oraux (non fourni par le promoteur)		X			X			X				
Dispensation de l'abémaciclib (fourni par le promoteur)		x			x			x				
Remise et Remplissage du carnet patient ⁽⁹⁾		X			X			X			x	
Evaluations après la fin du traitement												
Suivi de la maladie et statut vital												X
Autres thérapies anticancéreuses											X	X

- (1) Le consentement doit être signé avant la réalisation des procédures spécifiques de l'étude (à l'exception des analyses de laboratoire de routine). Tous les examens de la sélection doivent être effectués dans les 28 jours précédant la randomisation.
- (2) La signature du consentement éclairé pour la recherche translationnelle est facultative, mais l'étude translationnelle ainsi que le consentement facultatif doivent être présentés à chaque patient. Un refus doit être indiqué dans le formulaire de consentement et dans le dossier médical. Voir (8) pour les détails
- (3) Les signes vitaux incluent la température, le pouls, la fréquence respiratoire et la tension artérielle systolique et diastolique au repos. La taille sera mesurée lors de la visite de sélection uniquement.
- (4) Les tests biologiques sont réalisés le Jour 1 de chaque cycle, avec une fenêtre de ± 3 jours.

Hématologie	NFS avec différentiel. Bras A (paclitaxel exclusivement) : toutes les 2 semaines durant les 2 premiers cycles puis au J1 de chaque cycle. Bras B : toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois puis au J1 de chaque cycle.
Coagulation	Taux de Prothrombine (TP), Temps de Céphaline Activée (TCA) et International Normalized Ratio (INR)

Biochimie

Albumine, ALT (SGPT)^{a, b}, AST (SGOT)^a, Bilirubine totale^a, Calcium, Chlore, Clairance de la créatinine, Créatinine, Gamma Glutamyltransférase (GGT), CRP, Glucose à jeun, Lactate Déhydrogénase (LDH)^c, Magnésium, Phosphatases alcalines (PAL), Potassium, Sodium, Protides, Uracile^c (selon la pratique locale), Urée, Cholestérol total, HDL, VLDL, LDL, Triglycérides.

^a Les dosages des ALT, AST, PAL et bilirubine totale doivent être faits au même moment. Si le résultat de la bilirubine totale est $\geq 2 \times$ LNS en l'absence d'un syndrome de Gilbert, le dosage de bilirubine directe (conjuguée) est réalisé et la bilirubine indirecte (ou libre ou non conjuguée) est calculée.

^b ALT (SGPT) ALT : toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois puis au J1 de chaque cycle (bras B).

^c Les dosages des LDH et de l'uracile ne sont demandés qu'à la visite de sélection.

Toute anomalie biologique pourra être contrôlée à la discrétion de l'investigateur.

- (5) Seulement pour les femmes non ménopausées à l'inclusion.
- (6) Test de grossesse requis uniquement pour les femmes en âge de procréer, dans les 7 jours (sanguin) et/ou les 48 h (urinaire) précédant le début traitement.
- (7) L'évaluation tumorale comprend un scanner (TDM) thoracique et abdomino-pelvien. Toute évaluation effectuée dans les 28 jours précédant la randomisation est acceptée à la sélection. L'évaluation radiologique par TDM doit être réalisée toutes les 8 semaines (± 7 jours) **à partir de la date de la randomisation** durant les 6 premiers mois (Cycle 8) puis toutes les 12 semaines (± 7 jours) jusqu'à la progression, sans tenir compte des retards ou interruptions de traitement. La réponse tumorale sera évaluée conformément aux critères RECIST v1.1. L'investigateur est libre de réaliser tout examen complémentaire qu'il pourra juger utile.
- (8) La recherche translationnelle est facultative. Si la patiente signe le consentement éclairé, les échantillons sanguins suivants seront collectés :
 - ◆ 15 mL pour le comptage et la caractérisation moléculaire des CTC : après un cycle de traitement (avant le C2J1) et à la progression ou à l'arrêt du traitement,
 - ◆ 20 mL pour le ctDNA : à l'inclusion, après un cycle de traitement (avant le C2J1) et à la progression ou à l'arrêt du traitement,
 - ◆ 20 mL pour le test de chimiosensibilité *in vitro* : à l'inclusion chez une petite cohorte de patientes (20-30) dans les centres sélectionnés.
- (9) Le patient doit remplir un carnet patiente. Les données de l'auto-enregistrement seront utilisées pour vérifier l'observance du traitement.
- (10) Le traitement du Cycle 1 doit être administré dans les 2 jours suivant la randomisation. Les tests biologiques effectués dans les 3 jours précédant le début du traitement sont acceptés et n'ont pas à être répétés.
- (11) La visite de fin de traitement aura lieu dans les 28 ± 7 jours suivant la dernière dose du traitement par la patiente, ou à l'instauration d'un nouveau traitement s'il doit commencer avant ce délai de 28 jours. La visite de fin de traitement pourra également correspondre au jour de l'évaluation radiologique si le TDM démontre la progression.
- (12) Des visites de suivi auront lieu toutes les 12 semaines (± 7 jours) durant 42 mois, ou jusqu'au décès, à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux, au retrait du consentement ou à la perte de vue de la patiente. Les effets indésirables retardés seront évalués le cas échéant.
- (13) Les évaluations seront poursuivies jusqu'à progression de la maladie ou initiation d'un nouveau traitement anticancéreux
 - ◆ les patientes arrêtant le traitement de l'étude pour des raisons autres que la progression de la maladie ou le décès continueront à être suivies par imagerie radiographique de la tumeur toutes les 8 semaines (± 7 jours) durant les 6 premiers mois (Cycle 8) puis toutes les 12 semaines (± 7 jours) jusqu'à la progression.
 - ◆ après la première progression, l'évaluation de la tumeur doit également être poursuivie et documentée par l'investigateur afin d'évaluer la seconde progression. Le calendrier des évaluations est laissé à la discrétion de l'investigateur.