

---

**Protocole d'étude clinique**

Traitements à l'étude AZD9833 (camizestrant)

Code de l'étude D8535C00001

Version 3.0

Date 20 mai 2024

---

N° EU CT 2023-504031-41-00

---

**CAMBRIA-2 : Étude de phase III, ouverte et randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du camizestrant (AZD9833, un dégradeur oral sélectif des récepteurs aux œstrogènes de nouvelle génération) par rapport au traitement endocrinien standard (inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène) en tant que traitement adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-élévé ou élevé, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentant aucun signe de maladie**

---

**Nom du promoteur :** AstraZeneca

**Adresse légale enregistrée :** AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suède

**Adresse au Japon :** AstraZeneca K.K., 3-1, Ofuka-cho, Kita-ku, Osaka 530-0011, Japon

**Numéro(s) d'identification de l'agence réglementaire :**

Numéro d'étude clinique UE : 2023-504031-41-00

N° IND : 160668

Ce protocole a été soumis à une revue par les pairs selon les procédures standard d'AstraZeneca. Le protocole est enregistré auprès du public et les résultats seront divulgués et/ou publiés conformément à la politique mondiale de bioéthique d'AstraZeneca et en conformité avec les lois et réglementations en vigueur.

**Portée de la version :** Monde entier

**Titre abrégé :** Étude du camizestrant (AZD9833) en tant que thérapie endocrinienne adjuvante dans le cancer du sein précoce ER+/HER2-

**Phase de l'étude :** III

**Acronyme :** CAMBRIA-2

**Le leader de l'étude clinique et les coordonnées seront fournis séparément**

**Investigateur coordinateur au niveau international :** Sibylle Loibl, MD, GBG Forschungs GmbH, Hessen, Allemagne

**Co-investigateurs coordinateurs au niveau international :** Sara Tolaney, MD, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, États-Unis ; Yeon Hee Park, Samsung Medical Center, Séoul, Corée du Sud ; Michael Gnant, Austria Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienne, Autriche

## RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

### 1.1 Résumé

**Titre du protocole :** CAMBRIA-2 : Étude de phase III, ouverte et randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du camizestrant (AZD9833, un dégradeur oral sélectif des récepteurs aux œstrogènes de nouvelle génération) par rapport au traitement endocrinien standard (inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène) en tant que traitement adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-élévé ou élevé, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentant aucun signe de maladie

**Titre abrégé :** Étude du camizestrant (AZD9833) en tant que thérapie endocrinienne adjuvante dans le cancer du sein précoce ER+/HER2-

### Numéro(s) d'identification de l'agence réglementaire :

Numéro d'étude clinique UE : 2023-504031-41-00

N° IND : 160668

**Justification :** Bien que de nombreux patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce positif aux récepteurs des œstrogènes (ER+)/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) puissent être guéris de leur maladie avec une thérapie locorégionale optimale (intervention chirurgicale avec ou sans radiothérapie) et systémique (traitement endocrinien [TE] avec ou sans chimiothérapie), un nombre significatif de patients atteints d'une maladie de stade I à III présentera une récidive de la maladie. Le risque de récidive de cancer du sein persiste au-delà de 5 ans après le diagnostic. Une étude de registre allemande menée chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce hormono-positif (HR+) a montré une incidence cumulée de récidive à 5 et 10 ans de 8,3 % et 14,0 %, respectivement (Holleczek et al, 2019). Une méta-analyse de 62 923 femmes atteintes d'un cancer du sein précoce ER+ traitées dans le cadre de 88 essais cliniques randomisés et sans maladie après 5 ans de TE réalisés par le « Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group » (EBCTCG) a montré que la récidive du cancer du sein est survenue chez une proportion significative de patientes sur les 5 à 20 ans suivants, avec un risque de récidive distante compris entre 10 % et 41 %, selon la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire et le grade de la tumeur (Pan et al, 2017). Plus récemment, la mise à jour sur 12 ans de TAILORx a montré que le taux de récidive après 5 ans dépassait le taux d'événements antérieurs (Sparano et al, 2022).

Plusieurs études à grande échelle et randomisées ont évalué le bénéfice d'un TE prolongé après 5 ans de tamoxifène, tamoxifène anti-aromatase (IA), or IA (ATLAS, ATTOM, MA-17, NSABP B-33, ABCSG6a, DATA, NSABP B-42, IDEAL, ABCSG16 [Davies et al, 2013; Gray et al, 2013; Goss et al, 2008; Mamounas 2008; Jakesz et al, 2007; Tjan-Heijnen et al, 2017;

[Mamounas et al, 2019](#); [Blok et al, 2018](#); [Gnant et al, 2017](#)]). La durée du TE examiné dans ces études variait entre 7 et 10 ans. Dans l'ensemble, le bénéfice de l'extension du traitement était modeste, ce qui pourrait être dû en partie à la sélection des patients. Dans la méta-analyse ECBTBG, le bénéfice de la prolongation du TE était plus élevé dans les tumeurs présentant une charge ganglionnaire plus élevée ([EBCTCG 2022](#)) et, sur la base de l'ensemble de ces données, les directives actuellement disponibles recommandent l'utilisation d'un TE adjuvant prolongé chez les patients présentant un risque plus élevé de récidive, y compris les patients atteints d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire ou d'une maladie sans atteinte ganglionnaire de biologie défavorable ([Burstein et al, 2019](#) ; [Cardos et 2019](#)).

En résumé, les patients atteints d'un cancer du sein HR+ de stade précoce présentent un risque persistant de récidive au-delà de 5 ans et un suivi à long terme est essentiel pour caractériser ce problème important et mesurer l'efficacité des interventions thérapeutiques. Un TE prolongé est actuellement recommandé pour les tumeurs présentant un risque plus élevé de récidive tardive en raison de caractéristiques anatomiques ou biologiques défavorables.

Il est important de noter que malgré l'utilisation d'une thérapie systémique optimale, y compris une durée prolongée du TE, le risque actuel de récidive après un diagnostic de cancer du sein reste élevé, dans les 5 ans suivant le diagnostic et au-delà. Dans l'étude NSABP B-42 ([Mamounas et al, 2019](#)), la survie sans maladie (SSM) à 7 ans chez les patients présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire était de 82,4 % après 5 années supplémentaires de létrazole (et 78,4 % avec le placebo). Dans l'étude TAILORx, les patients présentant un taux d'Oncotype DX (score de récidive) supérieur à 25 ont présenté un taux d'intervalle sans récidive distante (DRFI, Distant Relapse-Free Interval) de 84,7 % à 12 ans, malgré l'administration d'une chimiothérapie en plus d'un TE ([Sparano et al, 2022](#)). Dans les résultats mis à jour de SOFT, les patientes précédemment traitées par chimiothérapie ont présenté un score DRFI à 12 ans de 79,6 % avec l'exémestane et la suppression de la fonction ovarienne (SFO) contre 77,7 % avec le tamoxifène et la SFO et 75,1 % avec le tamoxifène seul ([Regan et al, 2022](#)). Dans l'étude MonarchE récemment rapportée, l'abémaciclib (un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 [CDK4/6i]), en association avec un TE standard, a entraîné une amélioration de la SSR invasive (SSID) à 4 ans, de 79,4 % à 85,8 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque avec atteinte ganglionnaire. Par conséquent, il existe un besoin clair et urgent de développer de meilleures alternatives de traitement pour le traitement du cancer du sein HR+ de stade précoce.

Le camizestrant (AZD9833) est un dégradeur sélectif des récepteurs d'œstrogènes de nouvelle génération (next generation Selective Estrogen Receptor Degrader, ngSERD) puissant administré par voie orale, et un antagoniste pur des ER qui a démontré une activité antitumorale significative et un profil de sécurité d'emploi favorable dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein avancé dans les études SERENA-1 et SERENA-2. Dans l'étude SERENA-2, le camizestrant aux doses de 75 mg et 150 mg a entraîné une amélioration de la survie sans

progression (SSP) médiane de 3,5 et 4 mois respectivement par rapport au fulvestrant (7,2 et 7,7 contre 3,7 mois) chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé et d'une progression de la maladie après au moins 1 ligne de TE ([Oliveira et al, 2022](#)). Depuis le 30 août 2022, les événements indésirables suivants liés au traitement et corrélés au profil de sécurité d'emploi connu du camizestrant ont été rapportés, sans nouveaux signaux de sécurité d'emploi : 4,5 % et 26,0 % des patients ont présenté des événements de bradycardie (sinus) et 12,2 % et 24,7 % des patients ont présenté des événements de photopsie dans les bras de traitement 75 mg et 150 mg, respectivement. Tous étaient de grade 1 ou 2.

L'objectif de cette étude de phase III est d'évaluer si le camizestrant permet d'améliorer la survie sans cancer du sein invasif (IBCF, Invasive Breast Cancer-Free Survival) par rapport au traitement adjuvant standard chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-élévé ou élevé de la maladie, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentant aucun signe de maladie. Le traitement de référence par TE actuellement approuvé est un IA ou le tamoxifène (avec agoniste concomitant de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante [LHRH] ajouté chez les femmes et les hommes préménopausés et périmenopausés) pendant 5 à 10 ans. Certains pays ont également approuvé l'ajout d'abémaciclib au cours des 2 premières années de TE pour les patients à haut risque uniquement. Cette étude évaluera le bénéfice du camizestrant ± abémaciclib par rapport à un TE standard (IA ou tamoxifène) ± abémaciclib, avec l'utilisation concomitante d'un agoniste de la LHRH chez les femmes et les hommes préménopausés et périmenopausés dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce. La durée prévue du traitement dans l'un ou l'autre bras de l'étude sera de 7 ans (84 mois).

### Objectifs et critères d'évaluation :

La population cible d'intérêt dans cette étude est constituée de patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-élévé ou élevé, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentant aucun signe de maladie.

**Tableau 1      Objectifs et critères d'évaluation**

Objectifs	Critères d'évaluation
Principaux – Efficacité	
Démontrer la supériorité du camizestrant ± abémaciclib par rapport à un TE standard en évaluant la <i>survie sans cancer du sein invasif</i> (IBCF, Invasive Breast Cancer-Free Survival).	<p>L'IBCF est définie par les critères des Définitions standardisées des critères d'évaluation de l'efficacité (STEEP) 2.0 (<a href="#">Tolaney et al 2021</a>) comme le délai entre la randomisation et la date de la première survenue de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Récidive de tumeur du sein ipsilatérale invasive (IBTR, Ipsilateral Breast Tumour Recurrence)</li></ul>

Objectifs	Critères d'évaluation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récidive du cancer du sein invasif locorégional</li> <li>• Récidive distante</li> <li>• Cancer du sein controlatéral invasif</li> <li>• Décès toutes causes confondues</li> </ul>
Critères d'évaluation secondaires	
Démontrer la supériorité du camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard en évaluant la survie sans maladie invasive (IDFS, Invasive Disease-Free Survival).	<p>L'IDFS est définie par les critères STEEP 2.0 comme le délai entre la randomisation et la date de la première survenue de l'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IBTR invasive</li> <li>• Récidive du cancer du sein invasif locorégional</li> <li>• Récidive distante</li> <li>• Cancer du sein controlatéral invasif</li> <li>• Deuxième cancer primitif invasif autre que cancer du sein</li> <li>• Décès toutes causes confondues</li> </ul>
Démontrer la supériorité du camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib en évaluant la survie sans récidive distante (DRFS, Distant Relapse-Free Survival).	La DRFS est définie par les critères STEEP 2.0 comme le délai entre la randomisation et la date de la première récidive distante ou de décès toutes causes confondues, selon la première éventualité.
Démontrer la supériorité du camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib en évaluant la survie globale (OS).	La SG est définie comme le délai entre la randomisation et la mort toutes causes confondues.
Démontrer une tolérance supérieure du camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib en évaluant la proportion de temps sous traitement à l'étude avec soit une interruption de la dose, soit une sensation d'être « quelque peu » gêné par les effets indésirables du traitement.	<p>Proportion de temps sous traitement à l'étude avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des interruptions de la dose de camizestrant ou de TE, évaluées par les interruptions consignées par l'investigateur ; ou</li> <li>• Une sensation d'être « quelque peu » gêné par les effets indésirables du traitement, mesurée par l'impression globale de tolérance au traitement des patients (PGI-TT).</li> </ul>
Évaluer les symptômes d'arthralgie, de bouffées vasomotrices et de sécheresse	La tolérance rapportée par les patients sera décrite en utilisant les résultats suivants :

Objectifs	Critères d'évaluation
vaginale associés au traitement par camizestrant $\pm$ abémaciclib rapportés par les patients par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion de patients présentant chaque niveau d'événements indésirables (EI) symptomatiques (arthralgie, bouffées vasomotrices et sécheresse vaginale) mesuré par l'EORTC-IL-309 (EI symptomatiques).</li> <li>Proportion de patients présentant une arthralgie, des bouffées vasomotrices et une sécheresse vaginale prolongées, améliorées ou aggravées</li> </ul>
Évaluer la qualité de vie (QdV) liée à la santé rapportée par les patients traités par camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib.	Évolution par rapport à la référence et DAD de la QdV de vie liée à la santé par rapport à la référence, mesurée par les 2 items globaux du questionnaire EORTC IL-311 pour la QdV.
Évaluer la PK à l'état d'équilibre du camizestrant chez les patients ayant reçu au moins une dose de camizestrant conformément au protocole et pour lesquels il existe au moins une concentration PK à signaler.	Concentrations plasmatiques du camizestrant avant l'administration ( $C_{\min}$ ).
Sécurité d'emploi	
Évaluer la sécurité d'emploi du camizestrant $\pm$ abémaciclib par rapport à un TE standard $\pm$ abémaciclib.	<p>Les critères d'évaluation de la sécurité d'emploi comprendront entre autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Événements indésirables émergeant du traitement (EIET) et événements indésirables graves (EIG)</li> <li>Analyses de laboratoire et signes vitaux</li> </ul>

Pour les objectifs exploratoires et les descriptions estimées/critères d'évaluation, consultez la Section 3 du protocole.

### Synopsis de la conception globale :

Il s'agit d'une étude de phase III, prospective, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, à 2 bras, visant à évaluer le camizestrant avec ou sans abémaciclib par rapport au TE standard avec ou sans abémaciclib en tant que traitement adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-élévé ou élevé, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentant aucun signe de maladie. Un cancer du sein précoce est défini comme un cancer sans métastases distantes connues.

L'étude sera menée dans environ 700 centres dans plus de 40 pays.

### **Bref résumé :**

L'objectif de cette étude est de mesurer la sécurité d'emploi et de démontrer la supériorité du camizestrant  $\pm$  abémaciclib par rapport à un TE standard  $\pm$  abémaciclib chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2-. Les détails de l'étude sont les suivants :

- L'étude durera approximativement 14 ans.
- La durée du traitement pour l'un ou l'autre bras de l'étude sera de 7 ans (84 mois).
- La fréquence des visites pour les évaluations de l'étude pendant la phase de traitement de l'étude sera de 3 mois jusqu'au Mois 7 (c.-à-d. sélection, Mois 1, Mois 4) et de 6 mois jusqu'à 84 mois. Des visites supplémentaires peuvent avoir lieu à la discrétion de l'investigateur et selon le traitement standard local.
- La fréquence des visites pendant la phase de suivi sera de 12 mois.

### **Déclaration de divulgation :**

Il s'agit d'une étude de phase III, prospective, à 2 bras, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'effet d'un traitement prolongé par camizestrant par rapport à un TE standard.

### **Population de patients :**

La population cible d'intérêt dans cette étude est constituée de patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- et présentant un risque de récidive intermédiaire-éléve ou élevé, ayant terminé leur traitement locorégional définitif et ne présentent aucun signe de maladie. Les patients seront désignés comme présentant un risque intermédiaire-éléve ou élevé de récidive sur la base de caractéristiques cliniques et génomiques, notamment la taille de la tumeur à la référence, le nombre de ganglions lymphatiques axillaires impliqués, le grade de la tumeur, le Ki67, et l'évaluation de la signature génomique à partir de leur dossier médical, si disponible.

### **Nombre de patients :**

Environ 6 875 patients atteints d'un cancer du sein précoce ER+/HER2- seront sélectionnés pour randomiser environ 5 500 patients dans l'étude en un délai de 42 mois environ.

### **Bras de l'étude et durée :**

**Bras A :** TE standard choisi par l'investigateur (IA [anastrozole, létrazole ou exémostane] ou tamoxifène, dose standard selon les recommandations locales, une fois par jour)  $\pm$  abémaciclib (dose standard selon les recommandations locales approuvées ou selon le traitement standard de l'établissement).

Les femmes et les hommes préménopausés et périménopausés seront traités par un IA ou par tamoxifène selon la préférence de l'investigateur. Chez les femmes préménopausées et périménopausées, l'utilisation concomitante d'un agoniste de la LHRH avec un IA ou du tamoxifène est obligatoire. Chez les hommes, un agoniste de la LHRH est obligatoire avec l'IA.

**Bras B :** Camizestrant (75 mg une fois par jour)  $\pm$  abémaciclib (dose standard selon les recommandations locales approuvées ou selon le traitement standard de l'établissement).

L'utilisation concomitante d'un agoniste de la LHRH chez les femmes et les hommes préménopausées et périménopausées sera exigée.

Les patients seront randomisés dans les strates définies par :

- Risque de récidive (élevé versus intermédiaire-élevé) ;
- Statut ménopausique au moment du diagnostic (femmes ou hommes préménopausés ou périménopausés versus femmes ménopausées) ;
- Utilisation prévue d'abémaciclib (oui versus non).

#### **Comité indépendant de suivi des données :**

Un comité indépendant de suivi des données (CISD) composé d'experts indépendants sera convoqué pour examiner les données non aveugles relatives à la sécurité d'emploi et pour faire des recommandations en vue de la poursuite, de la modification ou de l'arrêt de l'étude, selon les résultats relatifs à la sécurité d'emploi. Pour toute analyse intermédiaire de l'efficacité, le CISD examinera les données non aveugles relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi et informera AstraZeneca si les limites intermédiaires de futilité ou de supériorité sont respectées dans l'analyse principale de l'IBCF.

Il s'agit d'une étude en ouvert pour les patients et le personnel des centres d'étude ; cependant, l'étude sera menée en « aveugle pour le promoteur » et les détails de ce processus seront décrits en détail dans le plan d'intégrité de l'étude.

Tous les détails concernant les procédures, les processus et les analyses intermédiaires du CISD sont disponibles dans la charte du CISD.

#### **Méthodes statistiques :**

En supposant un niveau de significativité bilatéral de 5 %, une randomisation 1:1, 2 analyses intermédiaires (une pour la futilité et une pour la futilité/supériorité) et une analyse primaire, un total de 603 événements IBCFS sera exigé pour atteindre une puissance globale de l'étude de 80 %. La taille suppose l'absence d'effet du traitement pendant les 12 premiers mois, suivie d'un risque relatif moyen de 0,713 (ce qui correspond à une amélioration du taux d'IBCF à 5 ans d'environ 3,1 % pour les patients sous camizestrant sur un taux d'IBCF à 5 ans présumé de 85,4 % pour les patients sous TE). Avec une accumulation non uniforme sur 42 mois et un taux d'abandon exponentiel de 13,74 % sur 84 mois, environ 5 500 patients devront être randomisés à l'échelle mondiale selon un rapport 1:1.

Deux analyses intermédiaires auront lieu après la fin de la randomisation pour la futilité (non contraignante) à une fraction d'information d'environ 50 % et 80 % du nombre final d'événements (302 et 482 événements d'IBCFs dans l'ensemble d'analyse complet [Full Analysis Set, FAS], respectivement). Au moment de la deuxième analyse intermédiaire, une analyse de supériorité de l'IBCFs sera également effectuée. Ces analyses intermédiaires devraient être effectuées environ 48 mois et 64 mois après la randomisation du premier patient, respectivement.

L'analyse primaire pour l'IBCFs sera effectuée à l'aide d'un test du log-rank stratifié en ajustant les facteurs de stratification. L'effet des comparaisons du traitement primaire sera décrit avec le risque relatif estimé ainsi que par son intervalle de confiance (IC) à 95 % et un IC approprié (selon le seuil de significativité dans la procédure de tests multiples [PTM]) et la valeur de p sera présentée (un risque relatif inférieur à 1 sera favorable au camizestrant). Le risque relatif sera également rapporté pour chaque facteur de stratification afin de décrire l'effet par sous-groupe.

Les autres critères d'évaluation comprennent l'IDFS, la survie sans rechute distante (DRFS), la survie globale (SG), la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance, et certains résultats rapportés par les patients (PRO), y compris le critère d'évaluation de la tolérance comparative portant sur la proportion de temps sous traitement à l'étude avec soit une interruption de la dose de camizestrant ou de TE, soit une sensation d'être « quelque peu » gêné par les effets indésirables, évaluée par la PGI-TT.

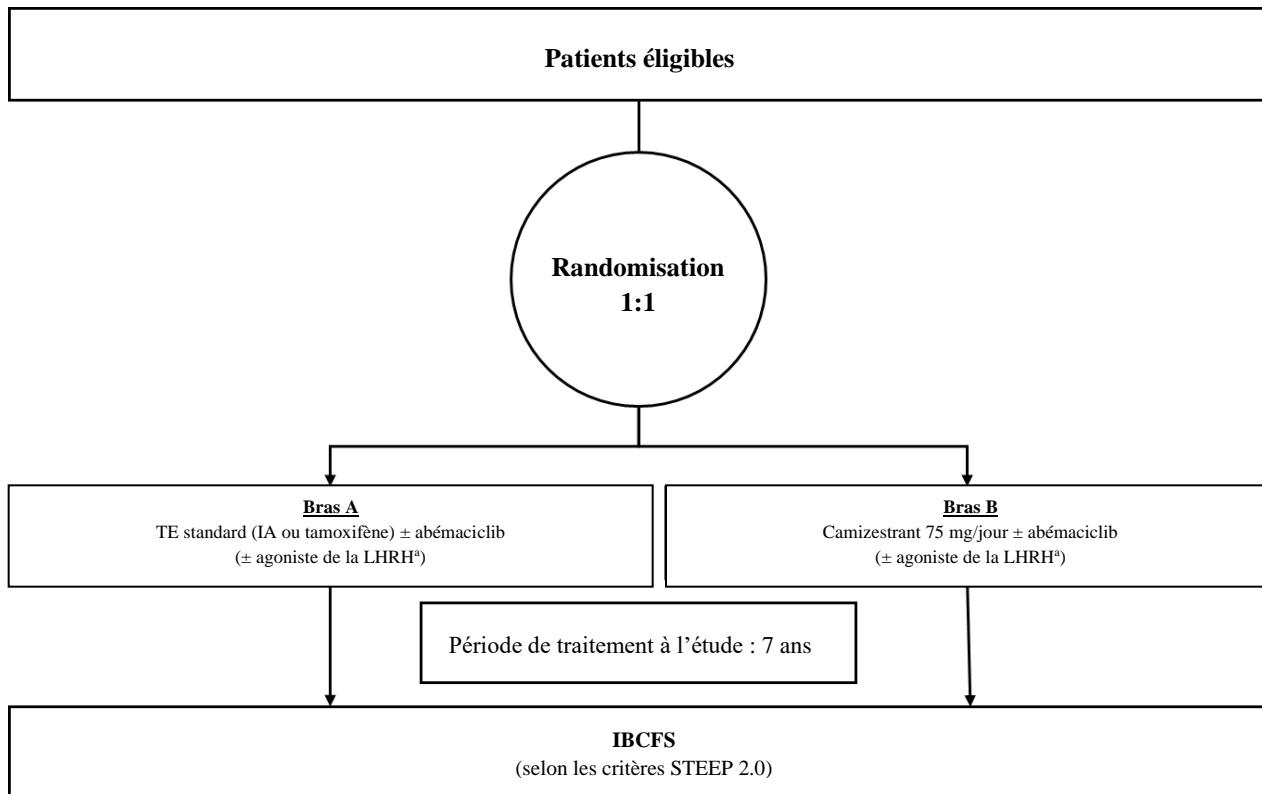
Les données de sécurité seront présentées à l'aide de statistiques descriptives, sauf indication contraire.

### **Procédure de tests multiples**

Afin de préserver l'erreur globale de type 1 (taux d'erreur par famille) au niveau bilatéral de 5 % au sens fort, une PTM comprenant les critères d'évaluation principaux (IBCFs) et les critères d'évaluation secondaires clés (IDFS, DRFS, SG et PRO de proportion de temps sous traitement à l'étude avec forte gêne liée aux EI) sera mise en œuvre.

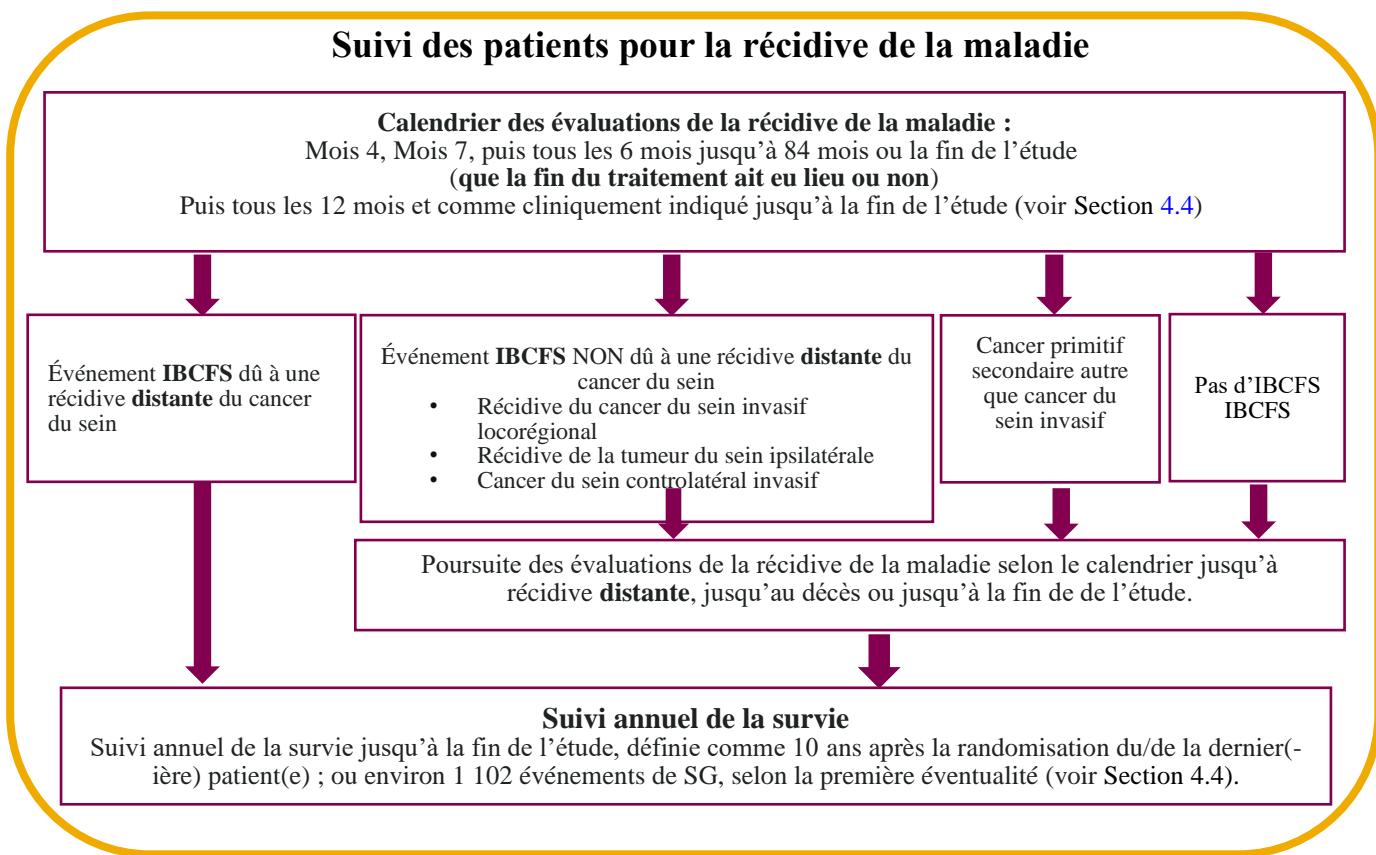
## 1.2 Schéma

**Figure 1** Conception de l'étude



<sup>a</sup> Les femmes préménopausées et périménopausées recevant un traitement standard par IA ou tamoxifène (Bras A) ou camizestrant (Bras B) doivent recevoir un agoniste de la LHRH. Chez les hommes (le cas échéant sur le plan médical), un agoniste de la LHRH est obligatoire avec un IA (Bras A) ou le camizestrant (Bras B).

**Figure 2** **Suivi des patients pour la récidive de la maladie**



## 1.3 Calendrier des activités

Tableau 2 Calendrier des activités

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
<b>Consentement et éligibilité initiale</b>									
Consentement éclairé : étude principale <sup>e</sup>	X								Section 5.1
Consentement éclairé pour l'échantillon et l'analyse génétique ( facultatif)	(X)								Sections 5.1 et 6.3
Critères d'inclusion et critères d'exclusion	X	X <sup>f</sup>							Sections 5.1 et 5.2
Données démographiques	X								Section 5.1
<b>Examen clinique de routine</b>									
Examen clinique <sup>g</sup>	X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	Si cliniquement indiqué		Rubrique 8.3.1
Taille	X								Rubrique 8.3.1

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole	
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28		
Poids	X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	Si cliniquement indiqué		Rubrique 8.3.1	
Antécédents médicaux (affections médicales passées et actuelles) <sup>h</sup>	X	X <sup>a</sup>							Sections 5.1, 5.2, 5.3 et 8.1	
Indice de performance ECOG	X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	Section 8.3.6.1	
ECG à 12 électrodes <sup>i</sup>	X	X <sup>a</sup>	X	Répéter uniquement si cliniquement indiqué					Section 8.3.3	
Signes vitaux	X	X <sup>a</sup>	X	X	X	X	Si cliniquement indiqué	X	Section 8.3.2	
Évaluation oculaire <sup>j</sup>	X	Mois 2 Jour 1 (± 21 jours), Mois 4 Jour 1 (± 21 jours), Mois 7 Jour 1 (± 21 jours), Mois 13 Jour 1 (± 21 jours), visite de FdT (+ 21 jours ; uniquement si une anomalie a été signalée à la sélection ou pendant le traitement) et Suivi de la sécurité (+ 21 jours ; uniquement si la fin du traitement a eu lieu en raison d'une toxicité oculaire)								Section 8.3.6.2
Randomisation <sup>k</sup>		X								Section 6.3

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
<b>Évaluations réalisées au laboratoire</b> – Pour plus de détails, veuillez consulter le <a href="#">Tableau 3</a> .									
<b>Événements indésirables et traitements concomitants</b>									
Déclaration des EI <sup>l</sup>	X	À chaque visite et peut être effectuée par téléphone ou par appel vidéo si faite indépendamment d'une visite. De la signature du FCE au suivi à 28 jours							Section 8.4
Traitements concomitants	X	À chaque visite et peut être effectuée par téléphone ou par appel vidéo si faite indépendamment d'une visite. De la signature du FCE au suivi à 28 jours							Section 6.9

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
<b>Évaluations de l'efficacité</b>									
Imagerie du sein (telle qu'une mammographie ou une IRM)	<p>←————→</p> <p><u>Avant la randomisation</u> : Les patients doivent passer un examen d'imagerie du sein au niveau local dans le cadre du traitement standard de routine avant l'intervention chirurgicale ou dans les 9 mois précédant la randomisation pour le cancer du sein actuel.</p> <p><u>Post-randomisation</u> : Les évaluations seront effectuées soit à intervalles annuels, conformément aux recommandations des normes internationales, soit conformément aux normes locales dans le cadre des soins médicaux de routine. Les patients ayant subi une mastectomie doivent être suivis conformément à la pratique locale.</p>						Selon le traitement standard local	Section 8.3.4	

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi		Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	
Visite	1	2	3	4+				
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1				
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28
Imagerie abdominale ± pelvienne (TDM, TEP/TDM, IRM, échographie)		<p>↔-----→</p> <p><u>Avant la randomisation</u> : L'imagerie abdominale ± pelvienne doit être réalisée dans les 12 mois précédent la randomisation. L'imagerie abdominale ± pelvienne réalisée précédemment dans le cadre des soins de routine, à tout moment pendant ou après le diagnostic du patient avec le diagnostic actuel de cancer du sein, peut être utilisée comme évaluation de référence.</p> <p><u>Post-randomisation</u> : À réaliser localement et uniquement si cela est cliniquement indiqué, selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>Si une TEP/TDM est réalisée, des modalités d'imagerie supplémentaires ne sont pas exigées.</p>					Selon le traitement standard local	Section 8.3.4

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi		Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	
Visite	1	2	3	4+				
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1				
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28
Imagerie thoracique (par exemple, TEP/TDM,TDM)		<p>↔-----→</p> <p><u>Avant la randomisation</u> : L'imagerie thoracique doit être effectuée dans les 12 mois précédent la randomisation. L'imagerie thoracique réalisée précédemment dans le cadre des soins de routine, à tout moment pendant ou après le diagnostic du patient avec le diagnostic actuel de cancer du sein, peut être utilisée comme évaluation de référence.</p> <p><u>Post-randomisation</u> : À réaliser localement et uniquement si cela est cliniquement indiqué, selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>Si une TEP/TDM est réalisée, des modalités d'imagerie supplémentaires ne sont pas exigées.</p>				Selon le traitement standard local	Section 8.3.4	

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
Imagerie nucléaire osseuse (par exemple, scintigraphie osseuse, TEP ou TEP/TDM)	<p>↔-----→</p> <p><u>Avant la randomisation</u> : L'imagerie osseuse du corps entier conformément à la pratique clinique standard doit être effectuée dans les 12 mois précédant la randomisation. L'imagerie osseuse réalisée précédemment dans le cadre des soins de routine, à tout moment pendant ou après le diagnostic du patient avec le diagnostic actuel de cancer du sein, peut être utilisée comme évaluation de référence.</p> <p><u>Post-randomisation</u> : À réaliser localement et uniquement si cliniquement indiqué, selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>Si une TEP/TDM est réalisée, des modalités d'imagerie supplémentaires ne sont pas exigées.</p>						Selon le traitement standard local		Section 8.3.4

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole	
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28		
Évaluation de la récidive de la maladie <sup>m</sup>		À chaque visite et si cliniquement indiqué jusqu'à la récidive de la maladie distante, le décès ou la fin de l'étude, indépendamment de l'interruption du traitement ou que le patient ait commencé ou non un traitement anticancéreux subséquent. Les évaluations de la maladie seront réalisées (indépendamment de l'interruption du traitement) aux Mois 4 et 7, puis tous les 6 mois jusqu'au Mois 84, puis tous les 12 mois et si cliniquement indiqué pour l'événement d'IBCF <sup>s</sup> tel que défini par STEEP 2.0. Les patients qui interrompent le traitement à l'étude avant un événement d'IBCF <sup>s</sup> doivent être suivis par le biais d'évaluations de la maladie jusqu'à la récidive de la maladie distante, le décès ou la fin de l'étude. Les patients qui développent un cancer primitif secondaire autre que le cancer du sein invasif en tant que premier événement doivent poursuivre le suivi pour détecter d'autres événements de récidive de la maladie.								Section 8.2.1 et Figure 2
Procédures et traitement anticancéreux après la fin du traitement à l'étude <sup>n</sup>						X	X	X		Section 7.1.1
Statut de survie <sup>o</sup>							X	X		Section 7.1.2
<b>Résultats rapportés par les patients</b> –Pour plus de détails, veuillez consulter le <a href="#">Tableau 4</a> .										

Procédure	Période de sélection <sup>a</sup>	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1 <sup>b</sup>	Mois 4 <sup>b</sup>	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois) <sup>b</sup>	FdT <sup>c</sup>	Suivi de la sécurité d'emploi <sup>c</sup> (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84) <sup>d</sup>	Suivi à long terme <sup>c</sup> (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
<b>Traitements à l'étude</b>									
Distribution du traitement à l'étude		X <sup>p</sup>	X <sup>p</sup>	X <sup>p</sup>					Section 6
Recueil/comptabilisation du traitement à l'étude			X	X	X				Section 6
Camizestrant		Une fois par jour							Section 6
Létrozole, anastrozole ou exémestane		Une fois par jour selon l'investigateur							Section 6
Tamoxifène		Une fois par jour selon l'investigateur							Section 6
Abémaciclib		Administration conformément aux instructions du fabricant							Section 6
Agoniste de la LHRH (gosérgéline, leuproréline [également appelée leuprolide] ou triptoréline) <sup>q</sup>		Administration conformément aux instructions du fabricant							Section 6

<sup>a</sup> Si les évaluations de la sélection ont été effectuées dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude, elles n'ont pas besoin d'être répétées au Jour 1 du Mois 1, si l'état du/de la patient(e) n'a pas changé.

- b Les visites d'administration sont calculées à partir de la date de randomisation. Le jour de la première dose du traitement à l'étude est soit le même jour, soit dans les 3 jours ouvrables suivant la randomisation. La distribution du traitement à l'étude est requise lors des visites à l'hôpital tous les 6 mois.
- c Les patients continueront à être suivis tous les 12 mois à partir de la visite de suivi de la sécurité d'emploi pour l'évaluation de la survie jusqu'à la fin de l'étude (définie comme 10 ans à compter de la randomisation du/de la dernier[-ière] patient[e] ; ou lorsqu'environ 1 102 événements de SG se seront produits). Si le patient interrompt le traitement à domicile, les patients devront se rendre à la clinique pour la visite de fin du traitement (FdT) et pour les évaluations associées dès que possible après le dernier jour de traitement à l'étude (idéalement dans les 28 jours).
- d Il est préférable que les visites de suivi de l'interruption soient réalisées à distance si le patient n'est pas en capacité de se rendre au centre de l'étude. Si des évaluations physiques sont cliniquement indiquées, elles doivent être réalisées au centre de l'étude.
- e Le consentement éclairé écrit et toute autorisation recueillie par le biais d'un document sur la protection de la vie privée, conformément aux exigences locales, doivent être obtenus avant d'effectuer toute procédure spécifique au protocole, y compris les évaluations de sélection/référence. Remarque : la date de signature indiquée sur le formulaire de consentement éclairé est la date de la visite de sélection.
- f Revérifier les critères d'éligibilité avant la randomisation.
- g Les examens cliniques doivent être effectués à la discréction de l'investigateur et conformément aux normes locales. Idéalement, un examen clinique comprendra des évaluations des éléments suivants : aspect général, respiratoire, système cardiovasculaire, abdomen, peau, ganglions lymphatiques et sein.
- h Doit inclure les caractéristiques tumorales de référence, les traitements antérieurs et concomitants, ainsi que les antécédents oncologiques (y compris le statut *BRCA* si disponible), la thérapie anticancéreuse antérieure pour le diagnostic actuel du cancer du sein, et les considérations relatives au mode de vie (voir Section 5.3). Remarque : les affections préexistantes pertinentes (p. ex. cardiovasculaires ou ophtalmologiques) identifiées pendant la sélection doivent être considérées comme des antécédents médicaux plutôt que comme des EI et consignées ainsi dans le cahier d'observation électronique (eCRF).
- i Un seul ECG à 12 dérivations sera effectué. Les électrocardiogrammes à la sélection peuvent être réexécutés une fois au cours de la période de sélection de 28 jours. Ce nouvel examen ne sera pas considéré comme une nouvelle sélection et est autorisé. Toute anomalie cliniquement significative détectée nécessite des résultats d'ECG en triple exemplaire.
- j L'examen oculaire doit inclure l'acuité visuelle (meilleure correction, contraste élevé et faible), la tonométrie par aplanation et la TCO du nerf optique et de la macula lorsqu'elle est accessible localement. Si la tonométrie par aplanation ne peut pas être effectuée (par ex. pour des raisons de sécurité), alors une tonométrie sans contact est autorisée. Les évaluations oculaires doivent être effectuées dans les deux bras de traitement. Remarque : Les visites pour les évaluations oculaires s'ajoutent aux autres visites définies par le protocole et doivent être organisées par le centre. Lors de la sélection, les évaluations ophtalmiques doivent être réalisées dans les 28 jours suivant la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE). Pour les patients candidats à une nouvelle sélection, les évaluations ophtalmiques doivent avoir été réalisées dans les 3 mois précédant la date prévue de randomisation ; sinon, elles doivent être répétées.
- k Le(s) patient(e) doit être randomisé(e) une fois que toutes les évaluations de sélection auront été effectuées dans la fenêtre de 28 jours. Afin de réduire au minimum le délai entre la randomisation et le début du traitement à l'étude, l'administration du traitement à l'étude doit commencer idéalement le même jour, ou maximum 3 jours ouvrables après la randomisation. Notez bien que le Jour 1 du Mois 1 est défini comme le jour de la première dose du traitement à l'étude. La répartition au bras de traitement ne doit pas être révélée avant l'administration du Jour 1 du Mois 1.
- l Les événements indésirables (EI)/EI graves (EIG) doivent être signalés pour tous les patients inclus à compter de la date de signature du FCE et pendant toute la période de traitement jusqu'à la période de suivi de la sécurité d'emploi (28 jours [+7 jours] après la FdT). Pendant la période de sélection, seuls les EIG liés à des procédures mandatées par l'étude et qui ne sont pas effectuées systématiquement doivent être signalés à AstraZeneca. Pour les patients dont l'évaluation de suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose du traitement à l'étude) survient après la DCO4, les EI et les EIG seront recueillis, mais seuls les EIG seront signalés. Les EI graves doivent être signalés dans les 24 heures suivant la prise de connaissance du centre. Les événements indésirables répondant aux critères de signalement rapide doivent être traités conformément aux procédures de signalement décrites dans le protocole, y compris une soumission à AstraZeneca dans les 24 heures suivant la prise de connaissance.

- m Les évaluations de la récidive de la maladie comprendront les antécédents liés au cancer de l'intervalle, les signes et symptômes cliniques, et un examen clinique selon les symptômes. Des informations seront recueillies concernant la date et le centre pour : toutes les récidives ; tous les traitements endocriniens, tous les traitements cytotoxiques ( $\pm$  ciblés) ; la date et la cause des décès ; ainsi que la date et le diagnostic des tumeurs malignes secondaires.
- n Les évaluations après la fin du traitement à l'étude doivent toujours avoir lieu pour tout(e) patient(e) qui est randomisé(e) mais qui ne reçoit jamais le traitement de l'étude.
- o Les appels de survie seront effectués dans la semaine suivant la date de la DCO pour l'analyse.
- p Les patients ayant reçu de l'abémaciclib par le biais du SRI devront revenir au centre pour des visites de distribution du médicament chaque mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin ou l'achèvement du traitement par abémaciclib (2 ans). Si des modifications de dose sont nécessaires après 3 mois, cela peut nécessiter des visites supplémentaires non programmées pour la distribution de l'abémaciclib.
- q Les femmes, ainsi que les hommes (le cas échéant sur le plan médical), préménopausés et périmenopausés prendront un agoniste de la LHRH en concomitance avant ou le même jour que la première dose du traitement à l'étude (tamoxifène, IA ou camizestrant). Les patients sous agonistes de la LHRH recevront des injections tous les mois ou tous les 3 mois, à la discréTION de l'investigateur. Les autres pratiques de prescription en dehors des injections tous les mois ou tous les 3 mois ne sont pas autorisées.

Remarque : des visites non programmées peuvent être initiées si nécessaire. Les évaluations doivent être effectuées à la discréTION de l'investigateur et enregistrées dans le cahier d'observation électronique (eCRF).

**Tableau 3** Analyses biologiques

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
<b>Analyses biologiques de sécurité d'emploi</b>										
Test de grossesse urinaire/sérique <sup>a</sup>	X	X		Comme cliniquement indiqué et si les directives réglementaires locales l'exigent. Test de grossesse sérique à la sélection et tests de grossesse sériques ou urinaires par la suite					Local	Rubrique 8 .4.13
Chimie clinique	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>	X	À réaliser chaque année à partir de la visite du Jour 1 du Mois 7	X	X			Local	Section 8.3 .5 et Tableau 10
Hématologie	X <sup>b</sup>	X <sup>b</sup>	X	À réaliser chaque année à partir de la visite du Jour 1 du Mois 7	X	X			Local	Section 8.3 .5 et Tableau 10

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
Hormones de reproduction (FSH sérique et œstradiol) <sup>c</sup>	X								Local	Section 8.3 .5 et Tableau 10
<b>Échantillons tumoraux et biomarqueurs</b>										
Ki67 <sup>d</sup>	X								Central	Sections 5.1 et 8.7.1.1

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
Échantillon tumoral archivé obligatoire à la sélection (prélevé pendant le bilan diagnostique ou échantillon réséqué) <sup>e</sup>	X								Central	Section 8.7 .1.1
Échantillon tumoral pour la récidive de la maladie <sup>f,g</sup>		<=====>							Central	Section 8.7 .1.2

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
Échantillons sanguins obligatoires pour l'analyse de l'ADNtc <sup>f</sup>		X (avant la dose)	X	X (Mois 7, Jour 1 uniquement)					Central	Section 8.7 .1.3
Échantillon de sang pour la récidive de la maladie aux fins d'analyses de l'ADNtc <sup>f</sup>		<=====>							Central	Section 8.7 .1.3

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
Échantillon de sang pour l'analyse génétique exploratoire (facultatif) <sup>h</sup>		X							Central	Section 8.6

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Lieu du laboratoire	Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'inter-ruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)		
Visite	1	2	3	4+						
Jour (J) du mois	-28 à -1	1	1	1						
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±10		
<b>Pharmacocinétique</b>										
Échantillon sanguin avant l'administration de la dose pour les analyses PK (dans les 60 minutes précédent l'administration de la dose) <sup>a</sup>		X	X	X <sup>i</sup>					Central	Section 8.5

<sup>a</sup> Pour les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse sérique (le test doit avoir une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) doit être disponible lors de la visite de sélection, et un test de grossesse sérique ou urinaire β-HCG doit être effectué si cliniquement indiqué pendant la période de traitement. Des tests de grossesse peuvent être effectués à tout autre moment pendant le traitement à l'étude, conformément à la pratique clinique locale ou si les réglementations locales l'exigent.

- b La chimie clinique et l'hématologie à la sélection pourront être re-testées une fois au cours de la période de sélection de 28 jours. Ce nouvel examen ne sera pas considéré comme une nouvelle sélection et est autorisé. Si les évaluations de la sélection ont été effectuées dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude, elles n'ont pas besoin d'être répétées au Jour 1 du Mois 1, si l'état du/de la patient(e) n'a pas changé.
- c Un dosage de l'hormone folliculo-stimulante et de l'oestradiol peut être nécessaire pour les patientes à la sélection afin de déterminer le statut ménopausique.
- d Il est obligatoire de fournir pendant la sélection des échantillons tumoraux pour l'évaluation centrale de Ki67 lorsque cela est nécessaire pour être éligible (consulter la Section 8.7.1.1 pour plus de détails). Lorsqu'une analyse de Ki67 est requise, l'échantillon doit être envoyé dès que possible après le consentement à la participation à l'étude afin de s'assurer de l'éligibilité du patient dans la fenêtre de sélection définie. Les échantillons obligatoires doivent être envoyés pendant la période de sélection. Ki67 sera évalué de manière centralisée par le biais d'une analyse de laboratoire fournie par AstraZeneca lorsque les réglementations locales l'autorisent. Les centres seront informés si des restrictions sont attendues dans leur pays en ce qui concerne l'analyse centralisée de Ki67. Veuillez faire remonter au moniteur du centre si des autorisations de diagnostic in vitro spécifiques au centre sont requises.
- e Un échantillon tumoral archivé obligatoire pour l'évaluation des biomarqueurs doit être fourni pendant la sélection, mais il n'est pas nécessaire qu'il soit reçu avant la randomisation.
- f Ces prélèvements ou leurs dérivés pourront être utilisés pour développer des diagnostics actuels ou futurs pour le cancer du sein. Ces prélèvements ne seront pas recueillis en Chine et ne seront recueillis dans d'autres pays que si cela est localement applicable/autorisé.
- g La fourniture d'une biopsie tumorale prélevée au moment de la récidive de la maladie est obligatoire dans les cas où l'échantillon est recueilli dans le cadre de la pratique clinique de routine et où la soumission pour l'étude est autorisée conformément aux politiques de l'établissement. Si une biopsie tumorale n'est pas pratiquée dans le cadre de la pratique clinique de routine, cet échantillon n'est pas nécessaire.
- h L'échantillon destiné à l'étude génétique sera prélevé au Jour 1 du Mois 1 avant l'administration. Si, pour quelque raison que ce soit, l'échantillon n'est pas prélevé le Jour 1 du Mois 1, il pourra être prélevé à n'importe quelle visite (avant l'administration) jusqu'à la dernière visite de l'étude. Un seul échantillon par patient(e) doit être prélevé pour l'analyse génétique pendant l'étude. L'échantillon destiné à l'étude génétique ne sera pas prélevé en Chine et il ne le sera que dans les autres pays où cela est localement applicable/autorisé.
- i Échantillons PK clairsemés à prélever pour les 275 premières patientes environ (10 %) randomisées pour recevoir le camizestrant  $\pm$  abémaciclib et pour tous les hommes randomisés pour recevoir le camizestrant  $\pm$  abémaciclib. Les échantillons prélevés en Chine seront conservés et éliminés conformément aux lois et réglementations locales. Les échantillons pharmacocinétiques prélevés en Chine seront détruits après la finalisation du rapport bioanalytique.
- j Le dernier échantillon PK sera prélevé lors de la visite du Mois 7.

Remarque : les échantillons biologiques prélevés par le biais des kits fournis par le laboratoire central doivent être prélevés lorsque les kits sont disponibles dans les centres, aussi près que possible de la prochaine visite programmée du/de la patient(e).

**Tableau 4 Résultats rapportés par les patients**

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
Configuration du patient pour le système ePRO (au moins 24 heures avant le Jour 1 Mois 1)	X								Section 8.2.3.7
Former les patients à remplir le formulaire ePRO		X							Section 8.2.3.7
EORTC IL-309 (EI symptomatiques) <sup>a</sup> PRO-CTCAE Items du questionnaire VSAQ <sup>a</sup>		Jour 1 Mois 1 avant l'administration et toutes les semaines pendant les 6 premières semaines, toutes les 2 semaines jusqu'au Mois 24, puis tous les 3 mois par rapport au Jour 1 Mois 1 jusqu'à la FdT				X	X		Sections 8.2.3.1, 8.2.3.1.2, 8.2.3.2, 8.2.3.3

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
EORTC IL-310 (fonction physique et rôle) <sup>a</sup>		Jour 1 Mois 1 avant l'administration puis toutes les 2 semaines jusqu'au Mois 24 puis tous les 3 mois par rapport au Jour 1 Mois 1 jusqu'à la FdT				X	X		Sections 8.2.3.1, 8.2.3.1.1
PGI-TT <sup>a</sup>		Jour 1 Mois 1 avant l'administration et toutes les semaines pendant les 24 premiers mois puis tous les 3 mois par rapport au Jour 1 Mois 1 jusqu'à la FdT				X	X		Section 8.2.3.4

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
PGI-ST <sup>a</sup>		Jour 1 Mois 1 avant l'administration et tous les mois pendant les 3 premiers mois par rapport au Jour 1 Mois 1	X	Tous les 3 mois par rapport au Jour 1 Mois 1	X	X			Section 8.2.3. 5

Procédure	Période de sélection	Période de traitement (1 mois = 30 jours)				Post-traitement/ Période de suivi			Détails fournis à la Section ou l'Annexe du protocole
		Mois 1	Mois 4	Mois 7 et suivants (tous les 6 mois jusqu'à 84 mois)	FdT	Suivi de la sécurité d'emploi (28 jours après la dernière dose)	Suivi de l'interruption (Mois 4, Mois 7 et tous les 6 mois depuis la dernière visite de traitement jusqu'au Mois 84)	Suivi à long terme (tous les 12 mois)	
Visite	1	2	3	4+					
Jour (J) du mois	-28 à -1	J1	J1	J1					
Fenêtre de visite (jours)	S.O.	S.O.	±5	±10	+7	+7	±10	±28	
EORTC IL-311 (fonction cognitive, sociale et émotionnelle, et QdVLS) <sup>a</sup>		Jour 1 Mois 1 avant l'administration et tous les mois pendant les 3 premiers mois par rapport au Jour 1 Mois 1	X	Tous les 3 mois par rapport au Jour 1 Mois 1	X	X			Section 8.2.3. 1.3
EQ-5D-5L <sup>a</sup>		X	X	X	X	X			Section 8.2.3. 6
Journal d'observance du traitement		Tous les mois à compter du Jour 1 Mois 2			X				Section 6.5

<sup>a</sup> Les questions de référence pour les PRO seront répondues au centre au Jour 1 du Mois 1 (le jour de l'administration de la première dose du traitement à l'étude). Les questions doivent être posées avant l'administration de la première dose de traitement à l'étude, avant d'informer le patient du bras de traitement à l'étude auquel il a été affecté et avant toute autre procédure de l'étude prévue lors de ce jour de visite. Tout doit être mis en œuvre pour réduire au minimum le délai entre la randomisation et le Jour 1 du Mois 1 (tout au plus 3 jours ouvrables). Les fenêtres d'achèvement pour les PRO de la visite au Jour 1 du Mois 1 resteront ouvertes pendant 2 jours après leur activation : les fenêtres d'achèvement pour toutes les autres visites seront de  $\pm 1$  jour. Les dates de soumission des PRO peuvent ne pas coïncider avec les dates des visites de l'étude.

Remarque : sauf indication contraire, toutes les évaluations aux jours de traitement doivent être effectuées avant l'administration du traitement à l'étude. Le recueil de données après l'analyse de l'étude et jusqu'à la fin de l'étude est décrit dans le PEC. Idéalement, les évaluations ePRO doivent être effectuées avant toute autre évaluation ou discussion sur l'état de santé et réalisées dans l'ordre spécifié dans le PEC.