

## RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

<b>TITRE</b>	Ribociclib et endocrinothérapie en traitement néoadjuvant et adjuvant dans le cancer du sein avec statut des récepteurs des œstrogènes positif (RE+) et HER2 négatif (HER2-) à risque clinique élevé (RIBOLARIS)
<b>PROMOTEUR</b>	SOLTI
<b>N° EU-CT</b>	<b>2023-508827-10-00</b>
<b>COLLABORATEURS</b>	Novartis Pharma AG UNICANCER
<b>ORGANISME DE FINANCEMENT</b>	Novartis Pharma AG
<b>AVEC LE SOUTIEN DE :</b>	BIG – Breast International Group (Groupe de recherche international sur le cancer du sein)
<b>JUSTIFICATION</b>	<p>Bien qu'une endocrinothérapie (ET) adjuvante pour le cancer du sein (CS) précoce HR+ permette de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie, les récurrences sont toujours fréquentes, notamment chez les patients présentant des caractéristiques traduisant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence, comme entre autres les groupes de stades anatomiques II et III, et les sous-types intrinsèques de cancer luminal B et non luminal. Prenant principalement la forme de métastases à distance, ces récurrences sont généralement incurables et aboutissent à des décès liés au CS.</p> <p>Par conséquent, l'identification de nouvelles stratégies pour les patients présentant des tumeurs de risque élevé constitue une nécessité médicale. Nous devons d'une part améliorer le pronostic de ces patients et identifier d'autre part les patients présentant un CS initial de risque élevé avec caractéristiques clinico-pathologiques qui n'ont pas réellement besoin d'une chimiothérapie pour éviter des toxicités à court et long termes. De récents résultats issus d'essais ayant évalué l'abémaciclib<sup>1</sup> et le palbociclib<sup>2</sup> en traitement adjuvant du cancer du sein luminal de risque élevé ont mis en lumière des conclusions contradictoires, par ailleurs chez des patients parmi lesquels une grande majorité avait également reçu une chimiothérapie. Pour faire face à cette situation et d'après leurs résultats dans le contexte néoadjuvant<sup>3</sup>, SOLTI et UNICANCER proposent une approche commune : l'essai RIBOLARIS.</p> <p>RIBOLARIS est un essai international ouvert multicentrique mené auprès de patients présentant un cancer du sein primitif opérable de stade II, de grade 2 ou 3, HR+/HER2- et dont le Ki67 <math>\geq 20</math> % afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'un traitement non-chimiothérapeutique chez des patients présentant un risque de récurrence faible (ROR-low) biologique à un traitement néoadjuvant par le ribociclib et le létrozole.</p> <p>Cette étude vise à déterminer si une chimiothérapie pourrait être évitée pour les patients présentant initialement un cancer du sein clinico-pathologique de risque élevé et présentant un risque génomique faible, tel qu'évalué selon un score ROR faible à 6 mois de traitement néoadjuvant par le létrozole – ribociclib, en poursuivant ce traitement dans le contexte adjuvant.</p> <p>Si nous tenons compte des données sur une prolongation de traitements ayant démontré une capacité à réduire la prolifération cellulaire, se traduisant par un pronostic</p>

favorable dans des essais comme POETIC<sup>4</sup>, nous devons considérer la nécessité d'une prolongation d'un double blocage de la prolifération par un inhibiteur de CDK4/6 et des inhibiteurs de l'aromatase afin de préserver le bénéfice démontré dans le contexte néoadjuvant.

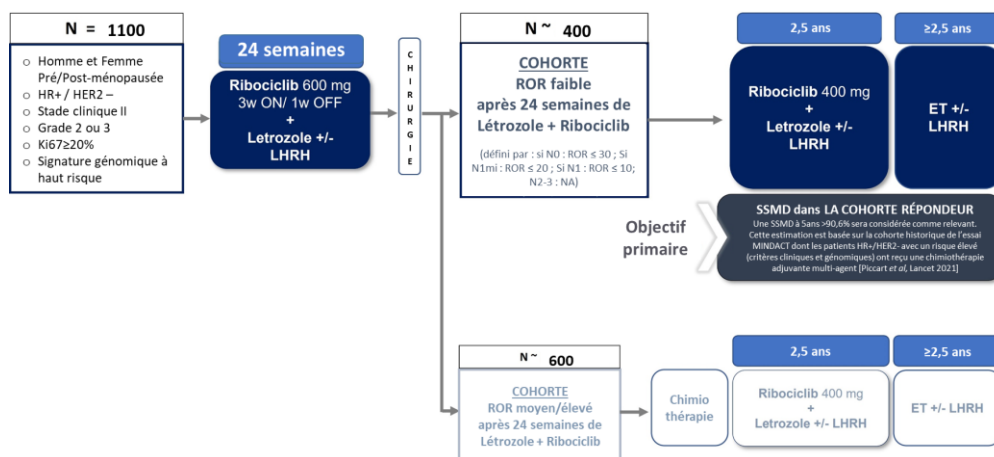
Justification de l'augmentation du nombre de patients lors de la modification du protocole Vs 4.0 :

La décision d'augmenter le nombre de patients de 530 à 1100 a été prise en tenant compte : a) de l'importance d'augmenter le niveau de preuve pour éviter le traitement par chimiothérapie dans un groupe de patients atteints d'un cancer du sein à risque intermédiaire/haut HR+/HER2- qui pourrait être traité uniquement par une endocrinothérapie et du ribociclib. Les résultats positifs récemment publiés pour l'étude NATALEE renforcent également cette justification ; b) l'augmentation de la taille de l'échantillon améliorera et précisera l'estimation du taux de DMFS à 3 et 5 ans (voir la section statistique pour plus de détails) avec une intervalle de confiance à 95% ; c) l'augmentation de la taille de l'échantillon permettra d'analyser le critère d'évaluation primaire 5-6 ans après la date d'inclusion du premier patient.

## PLAN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'un essai international ouvert multicentrique mené auprès d'hommes et de femmes présentant un cancer du sein primitif HR+/HER2- opérable de stade II, de grade 2 ou 3 et relevant d'un indice Ki67  $\geq 20\%$  afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'un traitement non chimiothérapeutique chez des patients présentant une réponse biologique à un traitement néoadjuvant par le ribociclib et le létrozole.

L'essai a pour principal objectif d'évaluer si les patients présentant des caractéristiques cliniques initiales à risque clinique élevé et un score ROR faible sur la pièce opératoire après un traitement néoadjuvant par le ribociclib et le létrozole, peuvent sans danger se passer d'une chimiothérapie et préserver un faible risque de récurrence. Cette évaluation portera sur la survie sans métastases à distance (SSMD) chez les patients ROR faible.





### Sélection

Une fois informés, et après avoir accepté de participer à l'étude et signé le formulaire de consentement éclairé, les patients réaliseront les examens dans le cadre des procédures de sélection. Tous les patients doivent présenter un statut tumoral ER, PgR, HER2 et Ki67 connu et évalué localement par IHC et/ou FISH, conformément aux directives les plus récentes de l'ASCO/CAP. Un échantillon issu de la tumeur primaire fixé au formol et inclus en paraffine avec une quantité et une qualité de tissu tumoral satisfaisantes doit être fourni. Celui-ci sera envoyé au laboratoire central pour confirmation de la qualité de l'échantillon avant l'inclusion du patient. Si aucun échantillon n'est disponible, le patient doit accepter la réalisation d'une nouvelle biopsie.

La population de l'étude sera complétée par des patientes en pré-ménopause (âgées de plus de 40 ans) de telle sorte que la population finale recrutée n'inclue pas plus de 70 % de patientes post-ménopausées.

### Période de traitement néoadjuvant

Tous les patients recevront le létrozole associé au ribociclib en traitement néoadjuvant. Le traitement comprendra six cycles de 28 jours de létrozole en traitement quotidien (2,5 mg ; en continu) et de ribociclib (600 mg/jour ; 3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement). Chez les femmes en pré-ménopause et les hommes, des agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) seront ajoutés au létrozole et ribociclib, en commençant au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par le létrozole et le ribociclib.

Si des signes ou symptômes d'une maladie progressive sont détectés à tout moment lors de l'étude, une IRM/échographie mammaire devra être programmée dès que possible pour confirmation selon les critères RECIST. En cas de confirmation d'une maladie progressive, le traitement expérimental du patient devra être arrêté afin de passer à une chirurgie curative, et le patient sera considéré comme ROR moyen/élevé ne présentant aucune réponse et sera inclus dans le groupe « ROR moyen/élevé » en vue de recevoir une chimiothérapie adjuvante. Une endocrinothérapie relèvera de la décision de l'investigateur.

En cas d'arrêt du traitement en raison de toxicités liées au ribociclib pendant la période néoadjuvante, le patient peut poursuivre l'étude. Deux options sont possibles :

a) le patient termine les 6 mois de traitement néoadjuvant avec le létrozole et réalisera ensuite la chirurgie. Une chimiothérapie adjuvante sera administrée, si nécessaire, en fonction de l'évaluation centralisée du ROR et du stade pathologique après la chirurgie ;

b) le patient réalise directement la chirurgie. Une chimiothérapie adjuvante sera administrée, si nécessaire, en fonction de l'évaluation centralisée du ROR et du stade pathologique après la chirurgie.

Les échantillons sanguins obligatoires pour l'analyse exploratoire de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) et l'activité de la Thymidine Kinase (TKa) seront collectés à C1J1, C2J1 et avant la chirurgie (C6J1).

Une évaluation radiologique obligatoire par IRM doit être effectuée 1) lors de la sélection, 2) après le cycle 3, 3) et entre le cycle 6 et la chirurgie.

### **Chirurgie**

Après la fin du traitement néoadjuvant, les patients recevront une chirurgie. Une chirurgie mammaire et axillaire sera réalisée selon les pratiques locales. Cependant, une biopsie pré-chirurgicale des ganglions lymphatiques sentinelles n'est pas autorisée. La chirurgie aura lieu dans un délai maximal de 10 jours après la dernière dose de ribociclib après le cycle 6. Le létrozole peut être poursuivi jusqu'à la chirurgie selon la décision de l'investigateur. Le type de chirurgie réalisée devra être indiqué. Des échantillons chirurgicaux de tissu tumoral résiduel (ou de lit tumoral en cas d'obtention d'une réponse complète pathologique (pCR) seront recueillis, que le traitement néoadjuvant terminé soit complet ou non.

Les échantillons sanguins obligatoires pour l'analyse exploratoire du ctDNA et TKa seront prélevés après la chirurgie.

### **Sélection du traitement adjuvant**

Il ne s'agit pas d'une étude randomisée ; par conséquent, le traitement adjuvant sera décidé selon le score ROR et le stade pathologique évalués de façon centralisée après la chirurgie. Les patients sont considérés comme ROR faible s'ils obtiennent une pCR (ypT0/Tis, ypN0) ou relèvent d'un statut ypN0 et  $ROR \leq 30$  ou d'un statut ypN1mi (le ganglion lymphatique est supérieur à 0,2 mm mais inférieur à 2 mm) et un  $ROR \leq 20$  ou statut ypN1 et  $ROR \leq 10$ . Tous les patients relevant d'un statut ypN0 et  $ROR > 30$ , ypN1mi et  $ROR > 20$ , ypN1 et  $ROR > 10$  ou ypN2-3 sont considérés comme des patients ROR moyen/élevé. Les patients chez qui une progression est observée au cours du traitement néoadjuvant par le ribociclib seront considérés comme ROR moyen/élevé.

#### Note pour les situations spéciales :

- Les patients ayant une réponse pathologique complète au niveau du sein avec atteinte ganglionnaire.
- Les patients présentant une maladie résiduelle minimale au niveau du sein pour laquelle une analyse ROR ne peut pas être réalisée.

Dans ces situations spéciales, les critères suivants seront établis :

- Si ypN1mi ou ypN1, le patient sera considéré comme ROR faible.
- Si  $\geq$  ypN2, le patient sera considéré comme ROR moyen/élevé.

Si indiquée, une radiothérapie adjuvante sera réalisée avant le traitement adjuvant par ribociclib dans le groupe de patients présentant une réponse et avant ou après une chimiothérapie adjuvante dans le groupe de patients ROR moyen/élevé.

### **Traitement adjuvant chez les patients présentant un score ROR faible**

Les patients présentant une pCR (ypT0/Tis, ypN0) et les patients présentant un score ROR faible tel qu'évalué de manière centralisée selon un test Prosigna (N0 : ROR  $\leq 30$  ; N1mi : ROR  $\leq 20$  ; N1 : ROR  $\leq 10$ ) à partir d'échantillons chirurgicaux continueront de recevoir un traitement après récupération optimale consécutive à une chirurgie et une radiothérapie si indiqué. Un traitement adjuvant doit être instauré dans un délai de huit semaines après une chirurgie si aucune radiothérapie adjuvante n'est indiquée, et dans un délai de seize semaines si une radiothérapie est indiquée. Un traitement par le ribociclib doit être instauré au moins deux semaines après la fin d'une radiothérapie adjuvante. Le traitement par le ribociclib (400 mg/jour ; 3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement) dans le contexte adjuvant sera poursuivi pendant 30 mois environ, ce qui équivaut à 33 cycles. La durée du traitement par le létrozole doit être d'au moins 5 ans. Les visites au cours du traitement par le ribociclib seront prévues tous les trois cycles. À la fin du traitement par le ribociclib, les visites auront lieu tous les 6 mois et pendant 5 ans après la dernière chirurgie réalisée chez le patient.

### **Traitement adjuvant chez les patients présentant un score ROR moyen/élevé**

Les patients présentant un score ROR intermédiaire/élevé tel qu'évalué de manière centralisé selon un test Prosigna (N0 : ROR  $> 30$  ; N1mi : ROR  $> 20$  ; N1 : ROR  $> 10$  ; tout N2-N3) à partir d'échantillons chirurgicaux recevront l'un des schémas chimiothérapeutiques suivants selon les pratiques standards du centre, schémas validés par les référentiels thérapeutiques nationaux et internationaux :

#### **Schéma thérapeutique 1 :**

- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 (ou épirubicine 75-100 mg/m<sup>2</sup>) et cyclophosphamide 600-830 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 tous les 14/21 jours pendant 4 cycles, suivi d'un traitement par le paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> chaque semaine pendant 12 semaines ou le docétaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 12 semaines.

#### **Schéma thérapeutique 2 :**

- Docétaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 et cyclophosphamide 600-830 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles.

#### **Schéma thérapeutique 3 :**

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> chaque semaine pendant 12 semaines ou docétaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 12 semaines, suivi d'un traitement par la doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 (ou l'épirubicine 75-100 mg/m<sup>2</sup>) et le cyclophosphamide 600-830 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 tous les 14/21 jours pendant 4 cycles.

Le paclitaxel peut être administré dans une formulation à base de solvant ou de nanoparticules liées à l'albumine (Nab). Dans ce cas, le Nab-paclitaxel sera administré à raison de 100 mg/m<sup>2</sup>.

Remarque : les doses de chimiothérapie peuvent être adaptées en fonction des pratiques standards internationales ou locales. Il est fortement recommandé que les patients appartenant à la cohorte ROR moyen/élevé reçoivent une chimiothérapie. Cependant, le médecin évaluant le risque potentiel, peut envisager de ne pas administrer la chimiothérapie si le patient ne souhaite pas la recevoir.

Les patients continueront le traitement après récupération optimale consécutive à une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvante si indiqué. Un traitement en association par le ribociclib + endocrinothérapie doit être instauré dans un délai de six semaines après le dernier cycle de chimiothérapie et dans un délai de seize semaines en cas de radiothérapie adjuvante reçue après une chimiothérapie. Un traitement par le ribociclib doit être instauré au moins deux semaines après la fin d'une radiothérapie adjuvante. Le traitement par le ribociclib (400 mg/jour ; 3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement) dans le contexte adjuvant sera poursuivi pendant 30 mois environ, ce qui équivaut à 33 cycles après une chimiothérapie adjuvante. La durée d'une endocrinothérapie doit être d'au moins 5 ans. Les visites au cours du traitement par le ribociclib seront prévues tous les trois cycles. À la fin du traitement par le ribociclib, les visites auront lieu tous les 6 mois et pendant 5 ans après la dernière chirurgie réalisée chez le patient.

Lors du traitement adjuvant (patients ROR faible et patients ROR moyen/élevé), le létrozole peut être substitué par un autre inhibiteur de l'aromatase (IA). Le tamoxifène est uniquement autorisé après la visite à 30 jours post-ribociclib, selon les critères de l'investigateur. Le traitement par IA est autorisé après la chirurgie, avant l'initiation du ribociclib, pendant la radiothérapie et la chimiothérapie, à la discrétion de l'investigateur. Le maintien de la suppression de la fonction ovarienne par des agonistes de la LHRH au cours du traitement adjuvant est obligatoire (si des IA sont administrés) ou recommandé (en cas d'administration du tamoxifène) chez les patientes en préménopause et les hommes, sauf toxicité non gérable.

Une hormonothérapie adjuvante pour les patients chez qui une progression est observée au cours d'un traitement néoadjuvant par le ribociclib relèvera de la décision de l'investigateur.

Des échantillons de sang obligatoires pour l'analyse exploratoire du ctDNA et TKA seront prélevés tous les 6 mois pendant les 3 années de la période adjuvante qui suivent la chirurgie. Un échantillon sanguin supplémentaire sera collecté en cas de récurrence.

### **Radiothérapie**

Une radiothérapie adjuvante sera réalisée conformément à la pratique clinique, et peut être administrée avant ou après une chimiothérapie adjuvante. Un fractionnement est autorisé selon les pratiques locales. Aucune radiothérapie concomitante avec le ribociclib n'est autorisée. L'administration ou non d'une hormonothérapie relève de la décision de l'investigateur. Un traitement par le ribociclib doit être instauré au moins deux semaines après la fin d'une radiothérapie adjuvante.

### **Fin de l'étude**

Les patients qui se retirent de l'étude avant la chirurgie en raison du choix du médecin ou initiation d'un autre traitement oncologique devront réaliser la visite de suivi 30 jours après l'administration de la dernière dose de traitement, correspondant à la visite de fin de traitement. Si un participant commence un nouveau traitement anticancéreux dans un délai de 30 jours après la dernière dose du traitement de l'essai, la visite de suivi de l'innocuité à 30 jours doit avoir lieu avant la première dose du nouveau traitement.

La fin globale de l'étude correspond à la date lors de laquelle le dernier patient réalise 5 années de suivi post-chirurgie. La durée totale de l'étude est estimée à 40 mois pour



	la période d'inclusion, 3 années de traitement adjuvant (dont 2,5 années de traitement par le ribociclib) et 2,5 années de suivi supplémentaires.	
<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>Évaluer l'efficacité à long terme d'une endocrinothérapie néoadjuvante/adjuvante + ribociclib chez des patients présentant un cancer RE+/HER2- de risque élevé et une réponse biologique à une chirurgie (c.-à-d. score ROR faible).</p> <p><b>Critère d'évaluation principal :</b></p> <p>Survie sans métastases à distance (SSMD). La SSMD est définie comme le délai entre la date de chirurgie et la date d'une première récurrence métastatique à distance ou du décès (toutes causes confondues).</p>	
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES</b>	<p><i>Objectifs secondaires</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Évaluer l'efficacité à long terme d'une endocrinothérapie néoadjuvante/adjuvante + ribociclib chez des patients présentant un cancer RE+/HER2- de risque élevé et une réponse biologique à une chirurgie (c.-à-d. score ROR faible).</li> <li>2. Évaluer l'efficacité du ribociclib et d'une endocrinothérapie lors d'un traitement néoadjuvant.</li> <li>3. Évaluer l'efficacité à long terme d'une endocrinothérapie néoadjuvante/adjuvante + ribociclib chez des patients présentant un cancer RE+/HER2- de risque élevé et une réponse biologique insuffisante à une chirurgie (c.-à-d. score ROR intermédiaire/élevé).</li> <li>4. Évaluer l'innocuité et la tolérance du traitement expérimental et de son traitement standard correspondant.</li> </ol>	<p><i>Critères d'évaluation secondaires</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Survie sans maladie invasive (SSMi) <p>Une SSMi est définie comme le délai entre une chirurgie et la date de première apparition de l'un des événements suivants : récurrence d'un cancer du sein invasif ipsilatéral, récurrence d'une maladie invasive loco-régionale ipsilatérale, récurrence d'une maladie à distance, cancer du sein invasif controlatéral, second cancer primitif ou décès toutes causes confondues.</p> </li> <li>2.1 pCR au niveau des ganglions lymphatiques mammaires et axillaires (pCR<sub>BL</sub>) après la fin du traitement de l'étude, définie comme l'absence totale de carcinome invasif du sein et des ganglions axillaires à l'examen histologique au moment de la chirurgie définitive, quel que soit le carcinome in situ au niveau du sein.</li> <li>2.2 Taux de RCB0/1 après un traitement néoadjuvant, selon les procédures du MD Anderson Cancer Center et conformément à l'évaluation locale.</li> <li>2.3 Taux de ROR-faible (à la chirurgie) après le traitement néoadjuvant, selon le test Prosigna.</li> <li>3.1 Estimation de la SSMD au sein du groupe de patients présentant un score ROR intermédiaire/élevé.</li> <li>4.1. Incidence, durée et sévérité des événements indésirables (EI) selon les Critères communs de terminologie du NCI pour les événements indésirables (CTCAE), version 4.03, y compris : réductions de dose, reports et arrêts du traitement.</li> </ol>

<b>OBJECTIFS EXPLORATOIRES</b>	Étudier les biomarqueurs pronostiques déterminés lors de la chirurgie parmi les données disponibles à partir d'échantillons tumoraux.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrélation entre la SSMD et la pCR</li> <li>- Corrélation entre la SSMD et le score ROR (variable continue) dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible, dans la cohorte de patients présentant un score ROR intermédiaire/élevé et chez tous les patients.</li> <li>- Corrélation entre la SSMD et la charge tumorale résiduelle (RCB)</li> <li>- Corrélation entre la SSMD et le sous-type PAM50</li> </ul>
	Étudier les biomarqueurs pronostiques déterminés à l'inclusion parmi les données disponibles à partir d'échantillons tumoraux.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrélation entre la SSMD et le sous-type PAM50</li> </ul>
	Identifier les biomarqueurs d'une réponse ou d'une résistance aux traitements de l'étude dans les échantillons tumoraux.	Corrélation entre les critères de bénéfice et les altérations ou schémas spécifiques aux niveaux immunologique, génétique, épigénomique et au niveau de l'expression génique.
	Réaliser des études de corrélation basées sur l'analyse du ctDNA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer la valeur prédictive des changements dynamiques précoces du ctDNA entre le screening et après un cycle de ribociclib + létrozole.</li> <li>- Corrélation entre les critères d'évaluation des bénéfices cliniques et les altérations génomiques ou les profils spécifiques du ctDNA au départ.</li> <li>- Explorer l'intérêt du ctDNA pour détecter une récurrence clinique ultérieure pendant la phase adjuvante.</li> <li>- Explorer les altérations ou les profils liés à la résistance aux traitements.</li> </ul>
	Évaluer l'activité plasmatique de la thymidine kinase 1 (TKa) au fil du temps en tant que marqueur sanguin de prolifération et son association avec le résultat clinique.	Corréler la dynamique des TKa avec la SSMD, l'IDFS, la pCR et la RCB0/1.
<b>NOMBRE DE PARTICIPANTS</b>	1100 patients dont 440 en France	
<b>SÉLECTION DES PARTICIPANTS</b>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Formulaire de consentement éclairé signé avant toute intervention spécifique à l'étude. Les patients doivent être disposés à / capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, notamment en ce qui concerne les visites prévues, le plan de traitement, les tests biologiques et toute autre procédure de l'étude.</li> </ol> <p>Remarque : Les patients candidats en France doivent être affiliés à un régime de Sécurité sociale (ou équivalent).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Hommes (âgés de 18 ans et plus), femmes en pré-ménopause (âgées de 40 ans et plus) ou femmes post-ménopausées. Les femmes en pré-ménopause et les hommes recevront des agonistes de la LHRH, 2 semaines avant le</li> </ol>	
<b>CRITÈRES</b>		



jour 1 du cycle 1 et pendant le traitement. Le statut post-ménopausique est défini comme suit :

- a. Âge  $\geq 60$  ans *ou*
- b. Âge  $< 60$  ans et 12 mois d'aménorrhée plus hormone folliculo-stimulante (FSH) et taux plasmatiques d'estradiol (E2) dans la fourchette post-ménopausique selon évaluation par le laboratoire local *ou*
- c. Oophorectomie bilatérale antérieure (au moins 7 jours avant le premier jour de traitement).

3. Carcinome du sein invasif confirmé histologiquement par un pathologiste local, avec l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- a. Stade clinique II (7<sup>e</sup> édition de l'AJCC) qui inclut : cT1cN1cM0, cT2cN0cM0, cT2cN1cM0 et cT3cN0cM0.
- b. Cancer du sein RE+/HER2-, marquage RE positif  $>10\%$ , de grade 2 ou 3, selon les directives les plus récentes de l'ASCO/CAP, d'après une évaluation locale.
- c. Indice Ki-67 analysé localement d'au moins 20 % à partir des tissus tumoraux non traités et/ou un haut risque génomique (défini par une signature génomique) : Oncotype DX® RS  $\geq 26$ , Mammaprint® = risque de récurrence élevé, Prosigna® ROR  $\geq 60$  ou luminal B, ou Endopredict® = risque de récurrence élevé.

Remarque : Les tumeurs multifocales et multicentriques sont permises si elles sont considérées comme relevant d'un stade clinique II selon la 7<sup>e</sup> édition de l'AJCC. Une biopsie de toutes les lésions n'est pas nécessaire.

- 4. Cancer du sein éligible à une chirurgie primaire.
- 5. Echantillons FFPE issu de biopsie (trocart) ou possibilité d'en obtenir une, réalisée avant l'initiation du traitement disponibles pour l'évaluation PAM50. Les exigences minimales en matière d'échantillons impliquent d'avoir au minimum 1 cylindre tumoral d'une surface tissulaire minimale de 10 mm<sup>2</sup>, contenant au moins 10 % de cellules tumorales et suffisamment de tissus pour réaliser au moins 2 coupes de 10 µm chacune (la qualité de l'échantillon devra être approuvée de manière centralisée avant l'inclusion).
- 6. Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) : 0 à 1. L'évaluation de l'ECOG doit être réalisée dans un délai de 14 jours précédant la date d'inclusion.
- 7. Fonctions hématologique, rénale et hépatique appropriées, comme suit :
  - a. Numération absolue de neutrophiles (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - b. Numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - c. Hémoglobine  $\geq 10$  g/dl

- d. Phosphatase alcaline (PA)  $\leq 2,5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN)
- e. Bilirubine totale  $<$  LSN Les patients présentant un syndrome de Gilbert peuvent être inclus avec un taux de bilirubine total  $\leq 3$  fois la LSN ou un taux de bilirubine directe  $\leq 1,5$  fois la LSN.
- f. Alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)  $< 2,5$  fois la LSN
- g. Créatinine sérique  $\leq 1,5$  mg/dl ou clairance de la créatinine calculée  $\geq 60$  ml/min (formule de Cockcroft & Gault)
- h. Potassium, calcium total (corrigé par rapport à l'albumine sérique), magnésium et sodium dans les limites normales institutionnelles ou corrigé dans les limites normales avec suppléments avant la première dose du médicament à l'étude.

Participants de sexe masculin :

- 8. Un participant de sexe masculin doit accepter d'utiliser une contraception telle que détaillée en Annexe 1 de ce protocole au cours de la période de chimiothérapie adjuvante (cohorte ROR moyen/élevé) et pendant au moins 21 jours, correspondant au temps nécessaire pour éliminer les traitements de l'étude, puis 120 jours supplémentaires (un cycle de spermatogenèse) après la dernière dose de chimiothérapie et ne pas donner de sperme pendant cette période. Après la fin du traitement de l'étude, les patients doivent utiliser une contraception efficace conformément aux directives locales.

Participant(e)s :

- 9. Une participante peut prendre part à l'étude si elle n'est pas enceinte, si elle n'allait pas et si au moins l'une des conditions suivantes s'applique (voir Annexe 1) :
  - a.) Une femme qui n'est pas en âge de procréer, tel que défini en Annexe 1
  - OU
  - b.) Une femme en âge de procréer qui accepte de suivre les conseils de contraception spécifiés en Annexe 1 au cours de la période de traitement et pendant au moins 21 jours (correspondant au temps nécessaire pour éliminer les traitements de l'étude) plus 30 jours (un cycle menstruel) pour les traitements de l'étude avec risque de génotoxicité après la dernière dose du traitement de l'étude. Après la fin du traitement de l'étude, les patientes doivent utiliser une contraception efficace conformément aux directives locales.

Critères d'exclusion :

- 1. Traitement antérieur pour un cancer du sein invasif primitif. Le létrozole ou les autres médicaments utilisés durant la préservation de la fonction ovarienne sont autorisés s'ils sont administrés après la biopsie à l'inclusion.
- 2. Cancer du sein inopérable.

3. Les patients présentant un cancer du sein de stade I, III ou IV sont inéligibles. Aucune documentation de l'absence de maladie métastatique n'est demandée ; cependant elle est recommandée selon la pratique institutionnelle (chez les patients pour qui on peut raisonnablement suspecter une maladie avancée (p. ex. grosses tumeurs, ganglions lymphatiques axillaires cliniquement positifs, signes et symptômes)). S'ils sont effectués, les comptes rendus de ces examens devront être disponibles. Le type d'examen pour la détermination du stade, c.-à-d. radiographie, échographie, scintigraphie osseuse, TDM, IRM et/ou TEP/TDM relève de la décision de l'investigateur.
4. Cancer du sein invasif bilatéral.
5. Patients chez qui une biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles a été réalisée avant le traitement de l'étude.
6. Incapacité ou refus d'avaler des comprimés.
7. Syndrome de malabsorption ou autre affection qui interférerait avec l'absorption entérique des médicaments à l'étude.
8. Participation à une précédente étude expérimentale dans les 30 jours précédant l'inclusion ou dans les 5 demi-vies du produit expérimental, selon la période la plus longue.
9. Patient présentant un score de Child-Pugh B ou C.
10. Patient présentant une maladie cardiaque active ou des antécédents de dysfonctionnement cardiaque, incluant l'un des événements suivants :
  - a. Antécédents de syndromes coronariens aigus (p. ex. infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronarienne ou pose d'une endoprothèse) ou péricardite symptomatique dans les 12 mois précédant la sélection.
  - b. Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive documentée (stade III-IV selon la classification de la New York Heart Association).
  - c. Cardiomyopathie documentée.
  - d. Arythmies cardiaques cliniquement significatives (p. ex. tachycardie ventriculaire), bloc de branche gauche complet, bloc AV de haut degré (p. ex. bloc bifasciculaire, bloc AV de type Mobitz II et de troisième degré).
  - e. Syndrome QT long ou antécédent familial de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital, ou l'une des caractéristiques quelconque suivantes :
    - Facteurs de risque de torsades de pointe (TdP), notamment hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée, antécédent d'insuffisance cardiaque, ou antécédent de bradycardie cliniquement significative/symptomatique.
    - Médicament(s) concomitant(s) présentant un risque connu d'allongement de l'intervalle QT et/ou connu(s) pour provoquer des torsades de pointe et ne pouvant être interrompu(s) ou remplacé(s) par un autre médicament sûr (par

	<p>exemple, dans les 5 demi-vies ou les 7 jours précédant le début de l'administration du médicament à l'étude)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacité à déterminer l'intervalle QTcF</li> </ul> <p>f. QTc &gt; 500 ms ou anomalie de la conduction au cours des 12 mois précédents.</p> <p>g. À l'ECG à 12 dérivation à la sélection, observation de l'un des paramètres cardiaques suivants : bradycardie (fréquence cardiaque au repos &lt; 50), tachycardie (fréquence cardiaque au repos &gt; 90), intervalle QTcF <math>\geq 450</math> ms (en utilisant la formule de Fridericia).</p> <p>h. Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique &gt; 160 mmHg ou &lt; 90 mmHg et/ou diastolique &gt; 100 mmHg).</p> <p>11. Infection active nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse (IV).</p> <p>12. Antécédents de pneumonite toutes causes confondues.</p> <p>13. Évènements thromboemboliques antérieurs non attribuables à un facteur déclencheur clair.</p> <p>14. Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).</p> <p>15. Toute autre maladie, dysfonction pulmonaire active ou incontrôlée, dysmétabolie, résultat d'examen physique ou résultat biologique clinique laissant raisonnablement penser à une maladie ou un état entrant en contre-indication avec l'utilisation d'un médicament expérimental, pouvant compromettre le respect du protocole, pouvant affecter l'interprétation des résultats ou entraînant un risque élevé de complications liées au traitement chez les patients.</p> <p>16. Lésion traumatique importante dans les 3 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude.</p> <p>17. Intervention chirurgicale majeure (à l'exclusion des interventions mineures telles que la biopsie des ganglions lymphatiques, biopsie au trocart de la tumeur, aspiration à l'aiguille fine ou oophorectomie bilatérale) dans les 3 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude ou récupération incomplète consécutive aux effets secondaires liées aux précédentes interventions.</p> <p>18. Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique entravant potentiellement le respect du protocole de l'étude et du calendrier de suivi.</p> <p>19. Les patients présentant des antécédents de tumeurs sont inéligibles, à l'exception des cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients présentant des antécédents de tumeurs autres qu'un cancer du sein invasif sont éligibles s'ils n'ont présenté aucune maladie pendant au moins 5 ans et présentent, selon l'investigateur, un faible risque de récurrence de ce cancer.</li> <li>Les patients présentant les cancers suivants sont éligibles, même en cas de diagnostic et de traitement au cours des 5 dernières années : carcinome canalaire <i>in situ</i>, cancer <i>in situ</i> du col de l'utérus et cancers de la peau non mélaniques et non métastatiques.</li> </ul>
--	--

	<p>20. L'hormonothérapie substitutive a été arrêtée moins de 2 semaines avant le début du traitement.</p> <p>21. Hypersensibilité connue à l'un des excipients du ribociclib, du létrozole, de la goséréline ou de Decapeptyl (hommes ou femmes en pré-ménopause).</p> <p>22. Vaccins vivants au cours des 30 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.</p> <p>23. Patients recevant actuellement les médicaments suivants qui ne peuvent pas être interrompus 7 jours avant le début du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tout médicament interdit conformément à l'indication de la goséréline ou de Decapeptyl (patientes en pré-ménopause), du létrozole ou du ribociclib.</li> <li>b. Préparations/Médicaments à base de plante, compléments alimentaires.</li> <li>c. Médicaments entraînant un risque connu de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointe.</li> <li>d. Médicaments à fenêtre thérapeutique étroite et majoritairement métabolisés via le CYP3A4.</li> <li>e. Inhibiteurs puissants du CYP3A4, y compris pamplemousse, variétés hybrides du pamplemousse, pomélos, carambole et oranges amères.</li> <li>f. Inducteurs puissants du CYP3A4.</li> <li>g. Warfarine ou autre anticoagulant dérivé de la coumarine pour traitement, prophylaxie ou autre. Un traitement par héparine, par héparine de bas poids moléculaire ou le fondaparinux est autorisé.</li> </ul> <p>24. Les femmes en âge de procréer présentant un test de grossesse urinaire positif dans les 72 heures précédant l'attribution du traitement (voir Annexe 1). En cas de test urinaire positif ou d'impossibilité de confirmation d'un résultat négatif, un test de grossesse sérique sera nécessaire.</p> <p>Remarque : si 72 heures se sont écoulées entre le test de grossesse lors de la sélection et la première dose du traitement de l'étude, un autre test de grossesse (urinaire ou sérique) devra être réalisé et devra être négatif afin que la participante puisse commencer à recevoir le médicament de l'étude.</p> <p>25. Antécédents ou preuves actuelles de condition, de traitement ou d'anomalie biologique susceptibles de fausser les résultats de l'étude, d'interférer avec la participation du sujet pour toute la durée de l'étude ou qui indiquent qu'une participation n'est pas dans le meilleur intérêt du participant, selon l'opinion de l'investigateur.</p> <p>26. Présence des troubles connus d'ordre psychiatrique ou liés à un abus de substances qui interféreraient avec le respect des exigences de l'essai.</p> <p>27. Patiente enceinte, qui allaite ou prévoit de concevoir ou d'avoir des enfants pendant la durée prévue de l'étude, depuis la visite de sélection jusqu'au jour 120 après la dernière dose du traitement de l'essai. Les hommes qui souhaitent avoir des enfants doivent envisager de préserver le sperme avant l'instauration du traitement par le ribociclib.</p>
--	---

	28. Personnes privées de liberté, ou faisant l'objet d'une mesure de protection juridique ou dans l'incapacité de donner son consentement.					
<b>TRAITEMENT EXPERIMENTAL, DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION</b>	<b>Période néoadjuvante du traitement de l'essai</b>					
	<b>Médicament</b>	<b>Dose initiale totale</b>	<b>Fréquence d'administration</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Nombre de cycles</b>	<b>ME / MA</b>
	Ribociclib	600 mg	Chaque jour, 3 semaines de traitement / 1 semaine sans traitement	Voie orale	Six cycles de 28 jours	ME
	Létrozole <sup>a,b</sup>	2,5 mg	Chaque jour, en continu	Voie orale	Six cycles de 28 jours	MA (Autres pays) ME (France) <sup>c</sup>
	Goséréline <sup>a</sup> / triptoréline <sup>a</sup> /l euproréline <sup>a,d</sup> (patients et patientes en pré-ménopause uniquement)	3,6 mg / 3,75 mg (3mg en France) / 3,75mg	Jour 1 ± 3 de chaque cycle de 28 jours (instauration au moins 14 jours avant le cycle 1)	Injection	Une fois tous les 28 jours	MA
	Mg = milligramme ; ME = médicament expérimental.					
	<sup>a</sup> Ce produit sera obtenu par les sites d'étude comme produit commercial local. Ce produit doit être préparé/conservé/administré (ex dose) conformément à la notice ou au RCP, ou conformément aux normes institutionnelles.					
	<sup>b</sup> Le létrozole ne peut pas être remplacé par un autre traitement lors de la phase néoadjuvante. Seulement dans le cas où le létrozole est contre-indiqué, l'administration d'autres IA peut être envisagée selon les critères de l'investigateur et après consultation du promoteur.					
	<sup>c</sup> Ce produit ne sera pas fourni par le promoteur mais sa traçabilité sera nécessaire en France.					
	<sup>d</sup> Si la leuproréline est administrée, elle doit être utilisée avec prudence car elle figure sur la liste des médicaments présentant un risque possible d'allongement de l'intervalle QT (Annexe 2).					
<b>Période adjuvante du traitement de l'essai</b>						
<b>Médicament / Schéma thérapeutique</b>	<b>Dose initiale totale</b>	<b>Fréquence d'administration</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Nombre de cycles</b>	<b>ME / MA</b>	
Ribociclib	400 mg	Chaque jour, 3 semaines de traitement / 1 semaine sans traitement	Voie orale	Trente-trois cycles de 28 jours	ME	
Létrozole <sup>a,b</sup>	2,5 mg	Chaque jour, en continu	Voie orale	Pendant au moins 5 ans	MA (Autres pays) ME (France) <sup>d</sup>	
Goséréline <sup>b</sup> / triptoréline <sup>b</sup>	3,6 mg / 3,75 mg	Jour 1 ± 3 de chaque cycle	Injection	Une fois tous les 28 jours	MA	



	/leuproréline <sup>b,e</sup> (patients et patientes en pré-ménopause uniquement)	(3mg en France) / 3,75mg	de 28 jours (instauration au moins 14 jours avant le cycle 1)		(recommandé pendant toute la période de l'étude jusqu'à 5 ans)	
	<b>Schéma en association 1</b> (score ROR intermédiaire/ élevé uniquement) <sup>b,c</sup>	Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 (ou épirubicine 75-100 mg/m <sup>2</sup> ) et cyclophosphamide 600-830 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 tous les 14/21 jours pendant 4 cycles, suivi d'un traitement par le paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> chaque semaine pendant 12 semaines ou le docétaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 12 semaines.				MA
	<b>Schéma en association 2</b> (score ROR intermédiaire/ élevé uniquement) <sup>b,c</sup>	Docétaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 et cyclophosphamide 600-830 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles.				MA
	<b>Schéma en association 3</b> (score ROR intermédiaire/ élevé uniquement) <sup>b,c</sup>	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> chaque semaine pendant 12 semaines ou docétaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 12 semaines, suivi d'un traitement par la doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> par voie intraveineuse au jour 1 (ou l'épirubicine 75-100 mg/m <sup>2</sup> ) et le cyclophosphamide 600-830 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 tous les 14/21 jours pendant 4 cycles				MA
<p><sup>a</sup> Lors de la phase adjuvante, le létrozole peut être remplacé par un autre IA ou par le tamoxifène en cas d'intolérance, selon les critères de l'investigateur. <b>Le tamoxifène est uniquement autorisé après la visite à 30 jours post-ribociclib</b>, selon les critères de l'investigateur. Le traitement par IA est autorisé après la chirurgie, avant l'initiation du ribociclib, pendant la radiothérapie et la chimiothérapie, à la discrétion de l'investigateur.</p> <p><sup>b</sup> Ces produits seront obtenus par les sites d'étude comme produits commerciaux locaux. Ces produits doivent être préparés/conservés/administrés (<i>ex dose</i>) conformément à la notice ou au RCP, ou conformément aux normes institutionnelles.</p> <p><sup>c</sup> Les schémas de chimiothérapie doivent être gérés comme un traitement chimiothérapeutique standard.</p> <p><sup>d</sup> Ce produit ne sera pas fourni par le promoteur mais sa traçabilité sera nécessaire en France.</p> <p><sup>e</sup> Si la leuproréline est administrée, elle doit être utilisée avec prudence car elle figure sur la liste des médicaments présentant un risque possible d'allongement de l'intervalle QT (Annexe 2).</p> <p>Le paclitaxel peut être administré dans une formulation à base de solvant ou de nanoparticules liées à l'albumine (Nab). Dans ce cas, le Nab-paclitaxel sera administré à raison de 100 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Remarque : les doses de chimiothérapie peuvent être adaptées en fonction des pratiques standards internationales ou locales</p>						
<b>DURÉE DE PARTICIPATION ET DURÉE DE L'ÉTUDE</b>		<p>• <b>Phase de sélection</b> : La phase de sélection s'étend du jour précédant l'instauration du traitement jusqu'à 30 jours avant l'instauration du traitement.</p> <p>• <b>Phase de traitement</b> : La phase de traitement s'étend du jour 1 cycle 1 jusqu'à la visite à 30 jours post-ribociclib, correspondant à la visite de fin de traitement. Elle inclut la phase de traitement néoadjuvant par le ribociclib, la chirurgie, la phase de traitement adjuvant par une chimiothérapie (chez les patients ROR moyen/élevé), la phase de traitement adjuvant par le ribociclib et une radiothérapie si cela est indiqué.</p>				

	<p>• <b>Phase de suivi</b> : La phase de suivi débute à la fin du traitement et dure 2,5 ans. Lors de cette phase, une hormonothérapie adjuvante sera administrée conformément aux traitements standards.</p> <p><b>La fin globale de l'étude correspond à la date lors de laquelle le dernier patient réalise 5 années de suivi post-chirurgie (temps de l'analyse finale).</b> La durée totale de l'étude est estimée à <b>40 mois pour l'inclusion</b>, 3 années de traitement adjuvant (dont 2,5 années de traitement par le ribociclib) et 2,5 années de suivi supplémentaires.</p>
<p><b>STATISTIQUES</b></p> <p><b>Plan de l'analyse principale</b></p>	<p>Le critère d'évaluation principal pour cette étude est la survie sans métastases à distance (SSMD) dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible. La SSMD sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier ; de plus, la SSMD à 3 et 5 ans sera rapportée avec un intervalle de confiance de 95 % (IC 95 %).</p> <p>L'estimation de la SSMD à 5 ans sera utilisée à titre de référence pour formuler des critères de décision et, par conséquent, justifier le calcul de la taille des échantillons. D'après un groupe témoin historique de patients présentant un risque élevé (critères cliniques et génomiques) recevant une chimiothérapie (essai MINDACT)<sup>5-7</sup> une SSMD à 5 ans de 90,6 % dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible n'est pas considérée comme cliniquement significative. Cette hypothèse repose sur le fait que cette population est comparable à la population de l'étude RIBOLARIS à l'inclusion. Cependant, une SSMD à 5 ans de 96 % dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible apportera des preuves suffisantes pour éviter une chimiothérapie dans cette cohorte de patients.</p> <p>L'approche patients-années de suivi sera utilisée comme règle de décision pour analyser la SSMD. Cette approche repose sur l'utilisation de la durée totale de suivi de l'ensemble des patients inclus et sur le nombre d'événements observés au cours du suivi. L'estimation de la SSMD à 5 ans sera utilisée à titre de référence pour formuler une hypothèse du taux d'événements cumulés par mois et pour le calcul de la taille des échantillons. Cependant, comme mentionné précédemment, les règles de décision pour l'analyse de la SSMD reposeront sur l'approche patients-années de suivi et non pas à l'estimation de la SSMD à 5 ans à un moment précis.</p> <p>Les raisons sont les suivantes : i) augmenter la puissance statistique, ii) permettre l'inclusion d'une analyse provisoire de futilité précoce et iii) inclure dans l'analyse les événements en matière de SSMD observés après le moment spécifique (dans ce cas, événements en matière de SSMD après 5 années de suivi).</p>
<p><b>ANALYSES PROVISOIRES PRÉVUES</b></p>	<p>Deux analyses intermédiaires pour un arrêt précoce (à 300 et 600 patients-années de suivi) et une analyse du critère principal seront réalisées. Si l'étude n'est pas terminée au moment des analyses intermédiaires, l'analyse principale (AP) sera menée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de réalisation de l'AP : l'AP sera menée après observation d'au moins 1 300 patients-années de suivi post-chirurgie dans la cohorte de patients présentant un risque ROR faible.</li> <li>• Critères de futilité : Dans l'analyse principale, l'hypothèse nulle d'un taux d'événement mensuel de 0,1644 % (correspond à une SSMD à 5 ans de 90,6 %) sera évaluée <math>[1 - (0.906)^{(\frac{1}{5 \cdot 12})} \approx 0.1644\%]</math>. Le test exact de Poisson sera utilisé afin d'évaluer l'hypothèse nulle d'un taux d'événement mensuel de 0,1644 %. Si une valeur p unilatérale est inférieure à 0,05, l'étude</li> </ul>

	<p>sera considérée comme positive au regard de son critère d'évaluation principal. Autrement dit, l'étude sera déclarée positive au regard de son critère d'évaluation principal si, en utilisant ce taux d'évènement, le nombre d'évènements en matière de SSMD lors de l'AP correspond à une probabilité de Poisson cumulée inférieure à 5 %.</p> <p>En partant du principe que l'AP sera menée après l'observation d'exactly 1 300 patients-années de suivi, alors <math>\lambda * t = 0,001644 * (1\ 300 * 12) = 25,646</math>. Dans ce scénario, l'étude sera déclarée positive au regard de son critère d'évaluation principal si 17 évènements en matière de SSMD ou moins sont observés.</p> $F(x; \lambda * t) = F(17; 25.646) = \sum_{i=0}^{17} \frac{e^{-25.646} * 25.646^i}{i!} = 4.7\%$ <ul style="list-style-type: none"> <li>Caractéristiques de fonctionnement : <ul style="list-style-type: none"> <li>Le faux positif est contrôlé à 4,7 % en considérant un taux d'évènements mensuels véritables de 0,1644 % (SSMD à 5 ans de 90,6 %).</li> <li>En particulier, la probabilité d'obtenir une positivité est de 97,6 % en considérant un taux d'évènements mensuels véritables de 0,06801 % (SSMD à 5 ans de 96 %).</li> </ul> </li> </ul>
<b>JUSTIFICATION DU NOMBRE DE PARTICIPANTS</b>	<p>RIBOLARIS n'est pas un essai de supériorité et l'étude n'utilisera pas d'analyse en fonction des événements pour le critère principal d'évaluation. La taille totale des échantillons de l'étude est liée à l'analyse de la SSMD dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible selon i) l'approche patients-années de suivi pour les règles de décision, ii) temps d'analyse de l'objectif principal et iii) un taux de précision sur l'estimation de la SSMD à 3 et 5 ans.</p> <p>Prévoyant une SSMD à 5 ans d'environ 96 % dans la cohorte de patients présentant un score ROR faible (taux d'évènements cumulés de 0,068 % par mois), la taille des échantillons a été calculée afin de respecter les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obtenir une puissance statistique d'au moins 90 % pour l'obtention d'un résultat positif à l'analyse principale en utilisant l'approche patients-années de suivi.</li> <li>Contrôler le taux d'erreur de type I unilatéral à 5 % dans l'analyse de patients-années de suivi (probabilité d'obtenir un résultat positif à l'analyse principale si le taux d'évènements véritables par mois est de 0,1644 % [SSMD à 5 ans de 90,6 %]).</li> <li>Analyser l'objectif principal avant 5-6 ans à partir de la date du premier patient inclus.</li> <li>Offrir une estimation de la précision de <math>\pm 2</math> % au maximum dans l'IC à 95 % du taux de SSMD à 5 ans pour l'analyse finale (en supposant une SSMD à 5 ans de 96 % et 10 % de patients non évaluables à ce stade). Offrir une estimation de la précision <math>\pm 6</math> % au maximum dans l'IC à 95% du taux de SSMD à 5 ans pour l'analyse de l'objectif principal.</li> </ul> <p>Pour satisfaire aux exigences, un échantillon de 400 patients dans la cohorte présentant un score ROR faible est nécessaire. En considérant une prévalence ROR faible</p>

d'environ 40 % (selon l'essai SOLTI-1402 CORALLEEN ; NCT03248427) et un taux d'abandon potentiel de 10 % lors de la phase de traitement néoadjuvant, un échantillon total de 1100 patients est nécessaire. De plus, la taille de l'échantillon sélectionné peut être utilisée pour comparer les résultats de Ribolaris avec des bras de contrôle synthétiques et externes.

## Calendrier des évaluations

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
		Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)					Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)		
		1	15	1	15										
	(- 30 jours)								*					Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)
															Fenêtre +/- 3 jours
<b>PROCÉDURES ADMINISTRATIVES</b>															
Signature du ICF principal	X														Le formulaire de consentement éclairé signé doit être fourni avant toute évaluation spécifique à l'étude. Les évaluations réalisées à titre de norme de soins avant la signature du ICF peuvent être utilisées. La signature du FCE peut être effectuée en dehors de la période de dépistage de 30 jours.
Critères d'inclusion / d'exclusion	X														
Démographie, antécédents médicaux, antécédents de CS	X														Les antécédents médicaux sont les suivants : maladies cliniquement significatives actuellement actives ou ayant été actives au cours des 3 dernières années, chirurgies, antécédents de cancer y compris la date de diagnostic, histologie de tumeur primitive, grade, détermination du stade, statut ER/PgR/HER2 et Ki-67, résultats si connus des tests génomiques d'aide au pronostic (ex. Oncotype, MammaPrint, Prosigna, Endopredict) traitements antineoplasiques précédents et interventions), statut reproducteur/ménopausique. Les données démographiques incluent l'âge, le sexe et l'origine ethnique rapportée par le patient. Des évaluations radiologiques seront réalisées avant la répartition conformément à la pratique standard.

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires		
		Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)					Chirurgie	*	Cycle 7			Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)
		1	15	1	15												
Liste de vérification de l'éligibilité / Confirmation d'une surveillance médicale	X																
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X	L'investigateur ou la personne qualifiée devra examiner l'utilisation précédente de médicaments, notamment l'exigence d'une parenthèse thérapeutique spécifiée dans le protocole et prendre note de toute prise antérieure de médicaments par le participant dans un délai de 28 jours avant le début de l'essai et jusqu'à la visite à 30 jours post-ribociclib.		
<b>PROCÉDURES CLINIQUES</b>																	
Examen physique des seins et des ganglions lymphatiques	X	X		X		X			X			X	X	X	X*  *Les signes de rechute locale à l'examen physique seront recueillis		



Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
	(- 30 jours)	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)	Chirurgie		*		Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)	Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)
		1	15	1	15	1					1	Tous les 3 cycles		Tous les 6 mois	Fenêtre +/- 3 jours
Score ECOG	X	X		X		X			X		X	X	X		Une évaluation de l'IP ECOG doit être réalisée dans un délai de 14 jours précédant le jour 1 du cycle 1.
Signes vitaux, poids	X	X		X		X			X		X	X	X		Les signes vitaux incluent les mesures de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et diastolique lorsque le patient est en position assise, et de la température axillaire. Obtention des signes vitaux avant administration de la dose.
Taille	X														
Évaluation radiologique complète des seins	X*					X*									* L'évaluation radiologique obligatoire par IRM doit être effectuée 1) lors de la sélection, 2) après le cycle 3 (entre la première dose du cycle 3 et la première dose du cycle 4), et 3) entre la première dose du cycle 6 et la chirurgie.  Toute autre évaluation radiologique peut être effectuée selon les critères de l'investigateur conformément à la pratique clinique standard (mammographie/IRM/échographie).
Mammographie	X *									X (Tous les 12 mois (± 1 mois) à partir de la chirurgie puis tous les ans ± 1 mois et selon l'indication clinique, jusqu'à confirmation d'une récidive à distance) **					* Dans un délai de 3 mois avant le jour 1 du cycle 1.  **Sauf en cas de réalisation d'une mastectomie bilatérale.
ECG simple à 12 dérivations	X	X	X	X	X	X					X	X (si QTcf ≥ 481 ms)	X (si QTcf ≥ 481 ms quel		Au jour 1 du cycle 1, un ECG doit être réalisé uniquement si cela n'a pas été le cas dans un délai de 14 jours avant le jour 1 du cycle 1.

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires			
		Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)					Chirurgie	*				Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)
		1	15	1	15													
	(- 30 jours)													Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)			
		1	15	1	15	1					1	Tous les 3 cycles		Tous les 6 mois	Fenêtre +/- 3 jours			
												quel que soit le moment)	que soit le moment)					
Échocardiographie ou FEVG/MUGA	X*														* Dans un délai de 3 mois avant le C1J1.			
EI	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X					
<b>PROCÉDURES BIOLOGIQUES PAR LE LABORATOIRE LOCAL</b>																		
Hématologie	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X		Un hémogramme complet inclut une numération des globules rouges, de l'hémoglobine, des hématocrites, des globules blancs avec différentiel (neutrophiles, neutrophiles non segmentés, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes et autres cellules) et une numération plaquettaire. Au jour 1 du cycle 1, un examen hématologique doit être réalisé uniquement si cela n'a pas été le cas dans un délai de 14 jours avant le jour 1 du cycle 1. Après le cycle 1, des procédures biologiques précédant la			

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
	(- 30 jours)	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)	Chirurgie		*		Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)	Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)
		1	15	1	15	1					1	Tous les 3 cycles		Tous les 6 mois	Fenêtre +/- 3 jours
															dose peuvent être menées jusqu'à 48 heures avant l'administration.
Biochimie	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X		Chimie sérique à jeun : créatinine, sodium, potassium, calcium total corrigé par rapport à l'albumine, protéine totale, magnésium, albumine, bilirubine sérique totale, phosphatase alcaline, glucose, ASAT, ALAT, GGT et LDH. Au jour 1 du cycle 1, une biochimie doit être réalisée uniquement si cela n'a pas été le cas dans les 14 jours précédant le jour 1 du cycle 1. Après le cycle 1, des procédures biologiques précédant la dose peuvent être menées jusqu'à 48 heures avant l'administration.
Test de grossesse sérique ou urinaire (femmes en âge de procréer)	X			X		X					X	X	X		Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse est obligatoire dans un délai de 72 heures avant le jour 1 du cycle 1 et lors de la visite de suivi de l'innocuité à 30 jours post-ribociclib (de préférence un test de grossesse sérique). Des tests urinaires suffisent au jour 1 des cycles 2 à 7, puis tous les 3 cycles. En cas de suspicion de grossesse au cours de l'étude, le test doit être répété et, en cas de résultat positif, la patiente doit arrêter immédiatement le traitement de l'étude. Un test urinaire positif doit être confirmé par un test sérique.

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante				Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires				
		Cycle 1		Cycle 2						Cycle 3 à 6 (chaque cycle)	Chirurgie	*				Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)
		1	15	1	15													
	(- 30 jours)																	
FSH et estradiol	X													<p>Femmes de moins de 60 ans et 12 mois d'aménorrhée : un échantillon de sang pour dosage d'estradiol (E2) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) sera prélevé au moment de la sélection. . Il n'est pas nécessaire de répéter l'analyse à C2J1, C4J1 et C6J1.</p> <p>Hommes et femmes préménopausées : Un agoniste de la LHRH sera utilisé chez les hommes et chez les femmes en pré-ménopause au moins 2 semaines avant la répartition de traitement.</p> <p>*Lors du traitement néoadjuvant, l'FSH et l'E2 seront évalués au jour 1 du cycle 2, au jour 1 du cycle 4 et au jour 1 du cycle 6 chez les hommes et les femmes préménopausées.</p>				
<b>TRAITEMENTS ET INTERVENTIONS (CHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE)</b>																		
Administration du ribociclib														Fenêtre : +3 jours. Cette procédure fait référence au moment lors duquel les comprimés de ribociclib sont fournis au patient. Les patients doivent prendre le médicament aux jours 1 à 21 de chaque cycle.				
AINS														<p>Seul le létrozole est autorisé au cours de la phase de traitement néoadjuvant.</p> <p>Les AINS sont autorisés pendant la phase adjuvante de manière concomitante avec le ribociclib.</p>				

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
	(- 30 jours)	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)	Chirurgie		*		Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)	Suivi	
		1	15	1	15	1									
															Une endocrinothérapie est autorisée après la fin du traitement de l'étude et après la visite de suivi de l'innocuité à 30 jours post-ribociclib * La durée du traitement endocrinien doit être d'au moins 5 ans.
Goséréline / Triptoréline / Leuproréline		Selon les indications cliniques													Hommes ou femmes en pré-ménopause uniquement ; instauration au moins 2 semaines avant le jour 1 du cycle 1.  Note : Si la leuproréline est administrée, elle doit être utilisée avec prudence car elle figure sur la liste des médicaments présentant un risque possible d'allongement de l'intervalle QT (Annexe 2).
Chirurgie							X								La chirurgie aura lieu dans un délai maximal de 10 jours après la dernière dose de ribociclib après le cycle 6. Le létrozole peut être poursuivi jusqu'à la chirurgie selon la décision de l'investigateur. Si la logistique de l'établissement et le délai le permettent, ces fenêtres doivent être conservées pour les patients passant à une chirurgie curative après une interruption précoce du traitement. Le type de chirurgie doit être rapporté.
Radiothérapie										X					Selon la norme de soins (si indiqué), elle est recommandée après une chirurgie chez les patients présentant une réponse et après une chimiothérapie adjuvante chez les patients ne présentant aucune réponse.

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante					Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires			
		Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)					Chirurgie	*				Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)
		1	15	1	15													
Évaluation de l'échantillon chirurgical								X							CRp oui ou non, et évaluation locale de la charge tumorale résiduelle			
<b>BIOPSIE TUMORALE / RECUEIL DE TISSU ARCHIVÉ / ÉTUDES CORRÉLATIVES ÉCHANTILLONNAGE SANGUIN</b>																		
Tissu tumoral	X						X								Un échantillon fixé au formol et inclus en paraffine avec une quantité et une qualité de tissu tumoral satisfaisantes doit être fourni ; il sera envoyé au laboratoire central afin que sa qualité puisse être confirmée. Si aucun échantillon n'est disponible, le patient doit accepter la réalisation d'une nouvelle biopsie. L'obtention d'un échantillon de tissu tumoral archivé peut avoir lieu en dehors de la période de sélection de 30 jours.			
Confirmation du ROR lors de la chirurgie								X							Des échantillons chirurgicaux de tissu tumoral résiduel (ou de lit tumoral en cas d'obtention d'une CRp) seront recueillis pour déterminer le ROR lors de la chirurgie, que le traitement néoadjuvant complet ait été terminé ou non.  Note : si le patient présente une pCR du sein et présente une atteinte des ganglions lymphatiques, le lit tumoral primaire et les ganglions lymphatiques doivent être envoyés au laboratoire central.  Les échantillons de pCR ne seront pas analysés pour déterminer la ROR mais seront collectés pour l'évaluation des critères d'évaluation de la recherche translationnelle.			



Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante				Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
	(- 30 jours)	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 6 (chaque cycle)	Chirurgie			Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)	Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)
		1	15	1	15	1				1	Tous les 3 cycles		Tous les 6 mois	Fenêtre +/- 3 jours
Prélèvements d'échantillons sanguins pour l'ctDNA		X		X		X (seulement au C6J1)			X (seulement pour les patients ROR moyen/élevé)	X (tous les patients)	X (C14, C20, C26, C32, C38)	X		Du plasma provenant de 20 ml de sang sera prélevé et conservé au moment de la C1J1 (cet échantillon peut être prélevé dans les 14 jours précédant la C1J1), du C2J1, avant la chirurgie (C6J1), après la chirurgie (C1J1 de la chimiothérapie chez les patients ROR moyen/élevé ; C7J1 chez les patients ROR faible et ROR moyen/élevé) et tous les 6 mois (C14, C20, C26, C32, C38, visite de fin de traitement) pendant la période adjuvante. Les échantillons doivent être prélevés dans les 48 heures précédant l'administration du médicament. Un échantillon de sang supplémentaire sera prélevé en cas de récurrence.
<b>ÉVALUATIONS DE SUIVI</b>														
Survie sans maladie à distance, survie sans maladie invasive et statut de survie											X			La SSMD et la SSMi feront l'objet d'un suivi jusqu'à 60 mois après la chirurgie réalisée chez le dernier patient. Des informations concernant le suivi de la survie seront recueillies via des appels téléphoniques, dossiers médicaux des patients et/ou visites à la clinique environ tous les 6 mois (± 21 jours) jusqu'au décès, jusqu'à ce que les patients soient perdus de vue ou jusqu'à la fin de l'étude par SOLTI. Tous les patients feront l'objet d'un suivi et des informations sur la récurrence du cancer seront recueillies sauf si le patient souhaite se retirer du suivi ; cette demande doit être documentée dans les documents sources et signée par l'investigateur. Si le patient se retire de l'étude, le personnel de l'étude peut utiliser une source d'information publique

Évaluation	Phase de sélection	Phase néoadjuvante				Chirurgie	Après intervention chirurgicale	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante	Ribociclib en traitement adjuvant			Suivi	Commentaires
	(- 30 jours)	Cycle 1		Cycle 2		Chirurgie		*		Cycle 7	Cycle 8-39	Visite de fin de traitement (30 jours post-ribociclib)	Suivi	*Chimiothérapie adjuvante (COHORTE DE PATIENTS ROR moyen/élevé)
		1	15	1	15					1	Tous les 3 cycles		Tous les 6 mois	Fenêtre +/- 3 jours
														pour obtenir des informations sur le statut de survie uniquement.

1. Johnston, S. R. D. *et al.* Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J. Clin. Oncol.* (2020) doi:10.1200/JCO.20.02514.
2. Mayer, E. L. *et al.* Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* (2021) doi:10.1016/S1470-2045(20)30642-2.
3. Prat, A. *et al.* Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2020) doi:10.1016/S1470-2045(19)30786-7.
4. Smith, I. *et al.* Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2020) doi:10.1016/S1470-2045(20)30458-7.
5. Cardoso, F. *et al.* MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* (2020) doi:10.1200/jco.2020.38.15\_suppl.506.
6. Piccart, M. *et al.* 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* (2021) doi:10.1016/s1470-2045(21)00007-3.
7. Cardoso, F. *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2016) doi:10.1056/nejmoa1602253.