

SYNOPSIS – PROTOCOLE N°UC-BCG-2011

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-BCG-2011	
VERSION (N° ET DATE) : VERSION 1.1 – 16 AOUT 2021	
TITRE DE L'ESSAI : TRAITEMENT PAR TUCATINIB ASSOCIE AU PERTUZUMAB ET TRASTUZUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2-POSITIF APRES TRAITEMENT LOCAL DE LA PROGRESSION CEREBRALE ISOLEE	
TITRE ABREGE : INTTERCEPT	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Thomas Bachelot	
Département d'oncologie médicale Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec 69008 Lyon, France Tél : +33 (0)4.26.55.68.33 E-mail : thomas.bachelot@lyon.unicancer.fr	
CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Dr Anne-Claire Hardy-Bessard	
Centre CARIO-HPCA, Hôpital Privé des Côtes d'Armor 10 rue François Jacob, 22190 Plérin, France Phone: + 33 (0) 2 96 75 22 16Email : ac.hardy@cario-sante.fr	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 30	NOMBRE DE PATIENTS : 55

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER : MME SANDRINE MARQUES CHEF DE PROJETS R&D UNICANCER Tél: +33 (0)1 71 79 73 03 Fax: + 33 (0)1 71 44 23 55 69 Email: s-marques@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : Patients présentant un cancer du sein HER2-positif métastatique avec progression cérébrale isolée (définie comme l'apparition ou la progression de métastases cérébrales avec une maladie systémique par ailleurs stable ou répondant au traitement) et ayant reçu un traitement local (terminé au moment de l'inclusion)
METHODOLOGIE : Essai de phase II national, multicentrique, simple bras, en ouvert
OBJECTIF PRINCIPAL : Evaluer l'efficacité, en termes de taux de survie sans progression (selon RECIST v1.1), du tucatinib en association avec pertuzumab et trastuzumab chez des patients présentant une progression cérébrale isolée

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

Efficacité :

Evaluer l'efficacité du tucatinib en termes de :

- Survie globale
- Survie sans progression cérébrale selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1)
- Réponse des métastases cérébrales chez les patient(e)s qui ne seraient pas en rémission complète à l'issue du traitement local

Sécurité :

Evaluer la sécurité de l'association des tucatinib, trastuzumab et pertuzumab

Etudes ancillaires :

Identifier des biomarqueurs prédictifs

CRITERES D'INCLUSION :

1. Femme ou homme, Age ≥ 18 ans ;
2. ECOG = 0-1 ;
3. Cancer du sein HER2-positif prouvé histologiquement, le statut HER2-positif défini par la méthodologie d'hybridation in situ (ISH), d'immunohistochimie (IHC) ou d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) ;
4. Progression cérébrale isolée documentée (définie comme nouvelles métastases ou progression de métastases cérébrales avec une maladie systémique stable ou en réponse) sous traitement par pertuzumab et trastuzumab (avec ou sans taxane) pour la maladie métastatique (pas de limite au nombre et à la taille des métastases cérébrales) ;
5. Le traitement local complet de la progression cérébrale (chirurgie et/ou radiothérapie) doit être terminé au plus tard 12 semaines avant l'inclusion. Il ne doit pas y avoir d'indication clinique pour un nouveau traitement local immédiat selon l'investigateur ;
6. Absence de contre-indication à la réalisation d'une IRM cérébrale ;
7. Fonction rénale normale : créatinine $< 1,5x$ la limite normale supérieure (LNS) ;
8. Fonction hépatique normale : bilirubine totale $\leq 1,5x$ LNS (à l'exception du syndrome de Gilbert documenté) ; ASAT et ALAT $\leq 2,5x$ LNS (≤ 5 LNS en présence de métastases hépatiques) ;
9. Fonction hématologique normale : neutrophiles $\geq 1,5x10^9/L$; plaquettes $\geq 100x10^9/L$; et hémoglobine $\geq 9,0g/dL$;
10. Fonctions cardiaques adéquate, incluant :
 - Électrocardiogrammes (ECG) à 12 dérivations avec tracé normal ou avec des changements cliniquement non significatifs ne nécessitant pas d'intervention médicale ;
 - Intervalle QT/QTc ≤ 470 msec pour les femmes et ≤ 450 msec pour les hommes (moyenne de l'ensemble des valeurs corrigées selon la norme en vigueur) sur l'ECG d'inclusion et une kaliémie normale ;
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV) $\geq 50\%$;
 - Absence d'antécédent de torsades de pointes ou d'autres anomalies symptomatiques de l'intervalle QTc ;
11. Résolution à un grade I ou à la baseline de tous les effets toxiques survenus suite aux précédentes thérapies anti-cancéreuses ou de procédures chirurgicales selon le NCI CTCAE version 5.0 (excepté les alopecies et autres toxicités non considérées comme étant à risque pour la patiente et laissées à la discrétion de l'investigateur) ;
12. Dose stable de stéroïdes au moment de l'inclusion ;
13. Les femmes en âge de procréer doivent avoir eu un test de grossesse négatif (test urinaire ou sanguin) dans les 14 jours avant l'inclusion ;
14. Les femmes en âge de procréer et les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée de la participation à l'essai et jusqu'à 7 mois après la fin du traitement/de la thérapie (trastuzumab, pertuzumab +/- tucatinib). Les contraceptifs hormonaux tels que les pilules contraceptives, les patchs, les implants ou les injections ne sont pas autorisés chez les patientes dont les récepteurs hormonaux sont positifs ;
15. Le (la) patient(e) doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque le (la) patient(e) est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient ;
16. Patient(e) affilié(e) à un régime de sécurité sociale (ou équivalent) ;
17. Le (la) patient(e) doit être disposé(e) et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'essai, y compris les visites programmées, le plan de traitement, les tests de laboratoire et les examens y compris le suivi.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Progression radiologique extra-crânienne sous traitement par trastuzumab et pertuzumab, au moment de l'inclusion. La maladie systémique doit être stable ou en réponse au moment de l'inclusion ;
2. Maladie leptoméningée prouvée ;
3. Progression cérébrale entre la fin du traitement local et l'inclusion ;
4. Crises de convulsion mal contrôlées (plus de 1 / semaine) ;
5. Maladie cardiopulmonaire cliniquement significative ;
6. Utilisation d'inhibiteur puissant du CYP2C8 dans la période des 5 demi-vies de l'inhibiteur, ou utilisation d'inducteur puissant du CYP3A4 ou du CYP2C8 dans les 5 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. L'utilisation de substrats sensibles du CYP3A doit être évitée une semaine avant l'inclusion et pendant le traitement de l'étude ;
7. Traitement antérieur avec un inhibiteur de la tyrosine kinase ;
8. Patient(e) atteint(e) d'hépatite B ou C, ou d'une maladie hépatique chronique connue ;
9. Patient(e) positif(ve) au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
10. Hypersensibilité grave antérieure connue au tucatinib ou à des composés chimiquement et/ou biologiquement similaires, ou à tout composant de sa formulation ;
11. Antécédents de cancers (à l'exception des cancers de la peau autres que le mélanome et les cancers utérins *in situ*) sauf si le(la) patient(e) est en rémission et a arrêté tout traitement anticancéreux depuis au moins 3 ans ;
12. Femme enceinte ou allaitante ;
13. Incapacité d'avaler des comprimés ou maladie gastro-intestinale importante qui empêcherait l'absorption orale adéquate des médicaments ;
14. Personne privée de liberté ou sous tutelle ou curatelle ou dans l'incapacité de donner son consentement ;
15. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours avant l'initiation du tucatinib.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Taux de survie sans progression (PFS) à 6 mois, défini comme une progression tumorale objective prouvée par imagerie ou le décès quelle que soit la cause, selon l'événement se produisant en premier, à 6 mois après l'inclusion. La progression sera déterminée localement selon l'investigateur par la méthode dite « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors » (RECIST) v1.1 si des lésions sont présentes en baseline. Pour les patient(e)s sans lésion évaluable à l'inclusion, la progression sera définie comme l'apparition d'une nouvelle lésion (mesurable ou non).

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

Efficacité :

- Survie globale (SG) définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion dans l'étude et la date du décès (toutes causes). Les patients pour lesquels le décès n'est pas connu au moment de l'analyse seront censurés à la dernière date enregistrée à laquelle le (la) patient(e) était connu(e) comme vivant(e).
- La survie sans progression cérébrale (BPFS) définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion dans l'étude et la date de progression documentée des métastases cérébrales. La progression tumorale sera évaluée selon la méthode RECIST v1.1, par l'investigateur, ou sera définie comme l'apparition d'une lésion cérébrale chez les patients en réponse complète au moment de l'inclusion. Les patient(e)s qui n'ont pas progressé au moment de l'analyse seront censuré(e)s à la date de leur dernière évaluation par imagerie.
- Chez les patient(e)s qui ne sont pas en réponse complète au niveau cérébral après un traitement local: Réponse globale des métastases cérébrales définie comme la meilleure réponse globale des métastases cérébrales au cours de l'étude. La réponse des métastases cérébrales sera évaluée selon RECIST v1.1, par l'investigateur.

Sécurité :

- Les événements indésirables seront gradés selon les critères du National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for adverse events (NCI-CTCAE) v5.0

Etudes ancillaires :

- La recherche de biomarqueurs sera définie par le Steering Committee de l'étude à la fin de l'essai afin d'assurer une utilisation optimale des technologies et hypothèses de travail

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Tucatinib (ONT-380)		Comprimés	Orale	300 mg 2 fois par jour
Traitement anti-HER2				
Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Pertuzumab	PERJETA®	Solution à diluer pour perfusion	Voie Intraveineuse	1 ^{ère} injection : 840mg Maintenance 420 mg, toutes les 3 semaines
Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Trastuzumab	HERCEPTIN®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	Voie Intraveineuse	1 ^{ère} injection : 8 mg/kg Maintenance : 6 mg/kg, toutes les 3 semaines

E) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS AUXILLIAIRES (AxMP)

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Anastrozole		Comprimés	Orale	1 mg/j
Letrozole		Comprimés	Orale	2,5 mg/j
Fulvestrant		Injectable	intramusculaire	2x250 mg aux jours 1 et 15 puis toutes les 4 semaines après la 1 ^{ère} injection

(1) Lorsqu'un médicament générique peut être utilisé, indiquer uniquement la DCI, le choix du médicament est laissé à l'appréciation du centre investigateur.

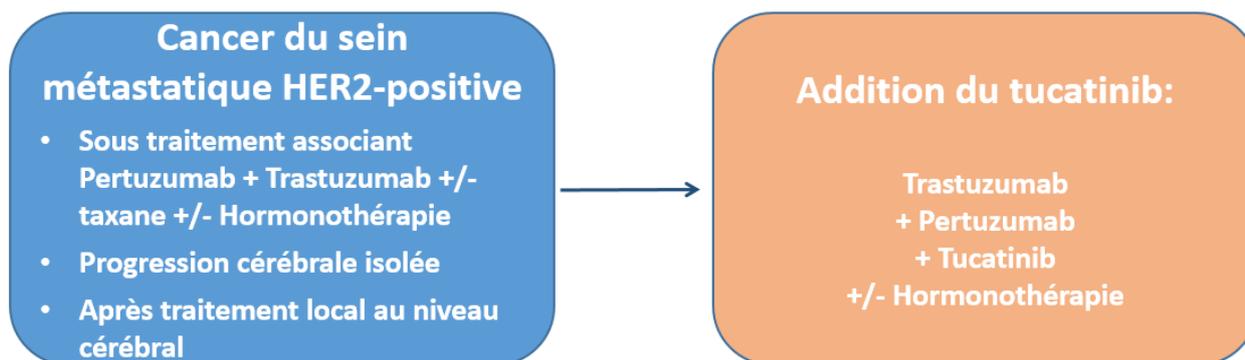
SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Les patient(e)s inclus(e)s recevront le traitement systémique suivant :

- Tucatinib donné oralement à la dose de 300 mg, 2 fois par jour
- Pertuzumab administré à la dose initiale de 840 mg puis à la dose de maintien de 420 mg, toutes les 3 semaines
- Trastuzumab administré à la dose initiale de 8 mg/kg puis à la dose de maintien de 6 mg/kg, toutes les 3 semaines

Si indiqué (maladie hormono-dépendante), une hormonothérapie est autorisée en association avec le traitement anti-HER2

La durée d'un cycle est de 3 semaines.



DUREE DE TRAITEMENT :

Les patient(e)s recevront le traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décision de retrait de participation.

F) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le nombre de patients à inclure dans le bras expérimental a été calculé en utilisant la méthode de Fleming en une seule étape pour les essais de phase II (Fleming, 1982).

L'activité clinique évaluée par le taux de non-progression à 6 mois sera considérée comme intéressante si $(p1) = 75\%$; et faible / inintéressante si $(p0) = 60\%$. Ces hypothèses peuvent être traduites en une PFS médiane attendue de 14,5 mois contre 8 mois considérés comme non intéressants.

Avec un alpha unilatéral = 0,1 et une puissance de 85%, le nombre total de patients requis serait de 52 patients.

Sur la base de l'hypothèse qu'environ 5% des patients peuvent ne pas être évaluables, 55 patients seront inclus. Au moment de l'analyse, si au moins 37 succès sont observés parmi les 52 patients analysés, le traitement sera considéré comme intéressant pour une investigation plus approfondie dans cette indication.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Toutes les méthodes statistiques seront basées sur le document E9 de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) « Principes statistiques pour les essais cliniques ».

Le taux de PFS à 6 mois sera résumé par une proportion avec son intervalle de confiance unilatéral à 90%. Au moment de l'analyse, si au moins 37 succès (patients sans progression à 6 mois) sont observés parmi les 52 patients analysés, le traitement sera considéré comme intéressant pour une investigation plus approfondie dans cette indication.

OS et BPFS: le nombre et le pourcentage de patients présentant un événement, le nombre et le pourcentage de patients censurés et le nombre de patients à risque à chaque point d'intérêt seront indiqués. L'OS sera estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et sera décrite en termes d'OS médiane avec des intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés.

Deux analyses de tolérance intermédiaires sont prévues après 10 patients et après 20 patients ayant reçu au moins une dose de l'association tucatinib, trastuzumab et pertuzumab afin d'évaluer la tolérance et la sécurité.

G) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ECHANTILLON(S) ET QUANTITE COLLECTEE :

- Un échantillon tumoral (FFPE/congelé) de la tumeur primaire issu du matériel archivé sera collecté si disponible
- Un échantillon de tumeur issu du matériel archivé (FFPE / congelé) provenant d'une métastase cérébrale sera collecté si disponible
- 4 échantillons de sang de 10 ml chacun (sang total, sérum et plasma) seront prélevés au début du traitement et 3 échantillons de 10 mL (sérum et plasma) à la progression de la maladie.

H) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 24 MOIS

PERIODE DE TRAITEMENT : JUSQU'A PROGRESSION OU TOXICITE INACCEPTABLE OU DECISION DU (DE LA) PATIENT(E)

PERIODE DE PARTICIPATION : 18 MOIS A PARTIR DE L'INCLUSION

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 30 MOIS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 42 MOIS

H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Procédures	Sélection	Période de traitement (1 cycle = 21 jours)	Visite de fin de traitement à la progression	Suivi ⁽¹³⁾
	J-28 à J-1	Tous les 21 ± 3 jours	Dans les 28 jours	tous 3 mois
Examens de sélection				
Note d'information et consentement ⁽¹⁾	X			
Note d'information et consentement à la recherche translationnelle ⁽²⁾	X			
Données démographiques et antécédents médicaux	X			
Histoire de la maladie et évaluation pathologique de la tumeur ⁽³⁾	X			
Traitements antérieurs et concomitants	X	X	X	
Contrôle des critères d'éligibilité	X			
Examens de sécurité				
Examen physique et statut ECOG	X	X	X	
Poids et signes vitaux ⁽⁴⁾	X	X	X	
Statut vital				X
ECG 12 dérivations ⁽⁵⁾	X	X	X	X
FEV (ECHO or MUGA) ⁽⁶⁾	X	tous les 6 à 8 cycles selon la pratique standard	Si médicalement indiqué	
Symptômes à l'inclusion	X			
Evénements indésirables (CTCAE v5.0) ⁽⁷⁾	X	X	X	X
Examens biologiques (local)				
Hématologie et Chimie ⁽⁸⁾	X	X	X	
Test de grossesse ⁽⁹⁾	X	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire
Evaluation tumorale ⁽¹⁰⁾				
IRM cérébrale	≤ 3 mois	Tous les 4 cycles	Si médicalement indiqué	
Scanner ou IRM thoraco-abdomino-pelvien	≤ 3 mois	Tous les 4 cycles	A la discrétion de l'investigateur	
Administration des traitements ⁽¹¹⁾				
Tucatinib		X		
Pertuzumab		X		
Trastuzumab		X		
Echantillons biologiques ⁽¹²⁾				
Echantillons sanguins		X (avant la première prise de tucatinib)	X	
Echantillons tumoraux d'archive si disponible	X			

- (1) La signature du consentement éclairé doit être obtenue avant toute procédure spécifique à l'étude
- (2) La participation à la recherche translationnelle est optionnelle.
- (3) Diagnostic histopathologique de la maladie : statut des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, statut des récepteurs HER2
- (4) L'examen physique doit inclure la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique, la température corporelle et le poids corporel. La taille ne sera requise que lors de l'inclusion et les signes vitaux ne seront pas requis lors des visites cliniques après l'arrêt du traitement de l'étude.
- (5) Un ECG (12 dérivations) doit être réalisé dans les 28 jours avant l'initiation du traitement puis tous les 3 mois suivant les recommandations d'utilisation du trastuzumab ainsi qu'à la fin du traitement par tucatinib et 6 mois après la fin du traitement par trastuzumab.
- (6) La FEV sera mesurée selon la pratique standard soit tous les 6 à 8 cycles.
- (7) Les événements indésirables devront être reportés à partir de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la fin du suivi.
- (8) Les tests sanguins doivent être effectués avant le début du traitement et à J1 de chaque cycle ainsi qu'au J15 des cycles 1 et 2. Les résultats doivent être disponibles avant l'administration du traitement. Les tests doivent comprendre :
 - Hématologie : hémoglobine, formule sanguine complète (plaquettes, globules rouges, globules blancs, y compris différentiel).
 - Bilans hépatique et rénal : ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, sodium, potassium, calcium total, bilirubine totale, créatinine sérique, protéines, albumine et cystatine C.
- (9) Un test de grossesse (test sanguin ou urinaire) doit être réalisé pour les femmes en âge de procréer, dans les 14 jours précédant l'inclusion.
- (10) Dans le cadre de la sélection, un scanner ou une IRM thoraco-abdomino-pelvien (TAP) est obligatoire et peut avoir été effectuée dans les 3 mois avant l'inclusion dans l'étude. L'IRM cérébrale devra avoir été réalisée après le traitement local dirigé sur la maladie du système nerveux central. Pendant la période de traitement, une IRM cérébrale et un scanner (ou IRM) TAP doivent être effectués tous les 4 cycles ou selon les indications médicales, afin d'évaluer la progression (RECIST v1.1).
- (11) Le (la) patient(e) recevra à chaque cycle (1 cycle = 21 jours) et jusqu'à progression ou toxicité inacceptable : Tucatinib 300 mg deux fois par jour, par voie orale; pertuzumab 420 mg toutes les 3 semaines; trastuzumab 6 mg / kg toutes les 3 semaines. La dispensation et l'observance médicamenteuse des patient(e)s seront suivies et notifiées dans le CRF.
- (12) Les échantillons biologiques sont optionnels. Si le (la) patient(e) y consent, les échantillons suivants seront collectés :
 - Echantillons sanguins : 4 tubes (10 mL) de sang seront collectés à l'inclusion ou au J1C1 au plus tard (avant la première prise de tucatinib) et 3 tubes (10 mL) à la progression
 - Echantillons tumoraux d'archive : 1 bloc FFPE collecté (de préférence au moment le plus proche de l'inclusion) de la tumeur mammaire primaire, et 1 bloc FFPE ou échantillon congelé d'une métastase cérébrale si disponible
- (13) Un contact téléphonique est accepté ainsi que l'examen du dossier médical

Abbréviations : HER2 : Human epidermal growth factor 2; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECG : Electrocardiogramme, ECHO: Echocardiogramme; MUGA : Ventriculographie isotopique; FEV : Fraction d'éjection ventriculaire; ASAT: Aspartate aminotransferase; ALAT : Alanine aminotransferase; IRM: Imagerie par résonance magnétique ; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded