

Groupe UNICANCER : UCBG

PROTOCOLE

Version n° 1.4– 1er Septembre 2023

Étude multicentrique de phase II à bras unique évaluant l'efficacité de l'association Tucatinib, capécitabine et trastuzumab Intra-LCR chez les patients présentant un cancer du sein HER2 amplifié avec métastases leptoméningées

Titre abrégé : **ETIC-LM**

Protocole n° : UC-BCG-2205

EU-CT n° : 2022-502351-60-00

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05800275

Investigateur
coordonnateur

Dr Louis LARROUQUERE
Centre Léon Bérard
Service d'oncologie médicale
Téléphone : +33 (0)4 26 55 68 33
E-mail : Louis.LARROUQUERE@lyon.unicancer.fr

Co-investigateur
coordonnateur

Dr Thomas BACHELOT
Centre Léon Bérard
Service d'oncologie médicale
Téléphone : +33 (0)4 78 78 51 26
E-mail : thomas.bachelot@lyon.unicancer.fr

Promoteur

Unicancer
101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 (France)
Téléphone : + 33 (0)1 44 23 04 04 – Fax : + 33 (0)1 44 23 55 69

Historique des versions			
Soumission	Version n°- date	Autorisation du comité de protection des personnes	Autorisation de l'autorité de santé
Initial	V1.4 – 1er Septembre 2023	18/09/2023	08/09/2023

RÉSUMÉ DE PROTOCOLE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Promoteur – Numéro de code du promoteur : UC-BCG-2205	
Version (numéro & date) : 1.4 – 1er Septembre 2023	
Titre de l'essai : Étude multicentrique de phase II à bras unique évaluant l'efficacité de l'association Tucatinib, capécitabine et trastuzumab Intra-LCR chez les patients présentant un cancer du sein HER2 amplifié avec métastases leptoméningées	
Phase (pour essais médicaments) : Phase II	
Titre de l'essai facilement compréhensible : Traitement pour les patients présentant un cancer du sein avec métastases leptoméningées	
Titre abrégé : ETIC-LM	
Investigateur coordonnateur : Dr Louis LARROUQUERE	
Nombre de centres : 10-15	Nombre de patients : 30

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
Nom :	<p>UNICANCER</p> <p>101, rue de Tolbiac</p> <p>75654 Paris Cedex 13</p> <p>France</p>
Contact :	<p>Telma ROQUE</p> <p>Chef de projet</p> <p>R&D UNICANCER</p> <p>Tél. : +33 (0)6 24 63 23 19</p> <p>E-mail : t-roque@unicancer.fr</p>

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI**Indication :**

Patients présentant un cancer du sein métastatique HER2 amplifié avec métastases leptoméningées (ML) évolutives nécessitant un traitement par voie intrathécale

Rationnel :

Le cancer du sein métastatique (CSM) HER2 amplifié a bénéficié du développement de médicaments ciblant le récepteur HER2. Au cours de la dernière décennie, quatre médicaments ciblant le récepteur HER2 (pertuzumab, trastuzumab-emtansine, trastuzumab-deruxtecan et tucatinib) ont démontré un impact sur la survie globale (SG) chez les patients atteints de CSM HER2 amplifié, mais seul le tucatinib a été étudié chez les patients avec un CSM HER2 amplifié avec métastases cérébrales et a confirmé un fort impact en termes de survie sans progression et de SG (Murthy et al, 2020). Le tucatinib est une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase de petite taille dirigés contre le domaine kinase de la protéine HER2 et présentant un profil de toxicité gérable.

Malgré les progrès considérables réalisés dans le traitement du cancer du sein HER2 amplifié, le pronostic des métastases leptoméningées ne s'est pas amélioré, probablement en raison de la faible pénétrance des anticorps dirigés contre HER2 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le pronostic reste sombre avec une survie médiane de 5,2 mois (Morikawa et al., 2017). La thérapie intra-CSF avec la chimiothérapie a montré des résultats contradictoires et les soins de support restent l'option raisonnable. Pour pallier au faible taux de pénétration de l'anticorps dans le LCR, le trastuzumab a été injecté directement dans le LCR (intrathécal, IT) par ponction lombaire ou par cathéter intra-ventriculaire. Plusieurs essais cliniques ont démontré les bénéfices potentiels et l'absence de toxicité (Zagouri et al., 2013). Une récente étude de phase I a confirmé qu'une dose de 150 mg de trastuzumab IT administrée chaque semaine atteignait une concentration thérapeutique dans le LCR sans toxicité limitant la dose (Bonneau et al., 2018). Dans une méta-analyse incluant 58 patients HER MBC avec LM, le trastuzumab intra-CSF a amélioré les symptômes neurologiques dans 55% des cas. En outre, une réponse du LCR a été observée dans 55 % des cas rapportés, ainsi qu'une réponse radiologique dans 37,5 % des cas rapportés (réponse complète 9,4 % et réponse partielle 28,1 %). Néanmoins, ces résultats peuvent être surestimés car il s'agit principalement d'une collection rétrospective de rapports de cas avec un risque élevé de biais de publication (Zagouri et al, 2020).

La capécitabine est un médicament couramment utilisé pour le traitement du cancer du sein et a montré une activité intracrânienne. La capécitabine peut traverser la barrière hémato-encéphalique et présente un bon rapport LCR/sérum par rapport à d'autres médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein (Groves et al., 2010). Elle a également été utilisée en association avec des traitements anti-HER2 (trastuzumab (Bartsch et al., 2007), lapatinib (Geyer et al., 2006), niraparib (Saura et al., 2020), tucatinib (Murthy et al., 2020)) et a confirmé une activité intracrânienne renforcée par les traitements anti-HER2 (Bachelot et al, 2013 ; Hurvitz et al., 2021 ; Lin et al., 2020).

Il n'y a actuellement pas de données disponibles concernant l'efficacité de l'inhibition du CSM HER2 amplifié avec des LM utilisant le tucatinib, la capécitabine et le trastuzumab intra-CSF.

Dans ce contexte, nous proposons de mener une étude de phase II pour évaluer la sécurité et l'efficacité du tucatinib, capécitabine et trastuzumab intra-CSF dans le CSM HER2 amplifié avec des LM.

Méthodologie :

Essai national ouvert, multicentrique et à bras unique de phase II

Objectif principal :

Évaluer l'efficacité du tucatinib et de la capécitabine en association avec le trastuzumab en administration intrathécale dans le liquide céphalorachidien (LCR) sur le taux de survie globale à 12 mois chez les patients présentant un cancer du sein métastatique (CSm) HER2+ avec évolution leptoméningée avérée.

Objectifs secondaires :

Efficacité :

- Évaluer le soulagement des symptômes neurologiques cliniques et la durée de réponse clinique
- Évaluer la survie sans progression (SSP), la SSP des métastases cérébrales et la des métastases leptoméningées
- Évaluer la survie globale (SG)
- Évaluer la qualité de vie
- Réponse au niveau du LCR à 4 semaines
- Durée de réponse des métastases leptoméningées

Innocuité :

- Évaluer le profil d'innocuité et de toxicité du tucatinib, de la capécitabine et du trastuzumab en administration intra-LCR
- Toxicité cognitive

Études auxiliaires :

- Études pharmacocinétiques
- Biomarqueurs circulants :
 - Surveillance de l'ADNtc (amplification du gène HER2)
 - Analyse des cellules tumorales circulantes (CTC) dans le LCR et le sang

Critères d'inclusion :

1. Le patient doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant la réalisation de toute procédure spécifique à l'essai. Lorsque le patient n'est pas en mesure physiquement de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, sans lien avec l'investigateur ni le promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient ;
2. Patients de 18 ans et plus ;
3. Cancer du sein métastatique confirmé à l'examen histologique ;
4. Cancer du sein HER2+ confirmé à l'examen histologique, avec statut HER2+ défini par hybridation *in situ* (ISH), immunohistochimie (IHC) ou hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ; *Remarque : l'expression de HER2 doit être réalisé de préférence au site métastatique ; tout statut des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone (RE/RP) est autorisé ;*
5. Progression leptoméningée avérée définie par la présence de métastases leptoméningées linéaires à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par la présence de cellules de cancer du sein dans le LCR (obtenu dans un délai de 28 jours précédant l'inclusion) ;
6. Maladie évaluable selon la méthode RANO-LM (évaluation de la réponse modifiée en neuro-oncologie) et les critères RECIST v1.1 (le cas échéant) ;
7. Indice de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) compris entre 0 et 2 ;
8. Espérance de vie ≥ 2 mois ;
9. Dose stable de corticoïdes pendant au moins 5 jours avant l'inclusion ;
10. En présence de métastases cérébrales ou leptoméningées symptomatiques, un traitement local (chirurgie, radiothérapie) est autorisé jusqu'à 2 semaines avant l'inclusion, mais doit être terminé au plus tard 8 semaines avant l'inclusion et sans indication clinique pour un retraitement immédiat par un traitement local selon l'avis de l'investigateur ;
11. Fonction hématologique adéquate dans un délai de 14 jours avant l'inclusion : NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$; numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$; taux d'hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL ;
12. Fonction hépatique adéquate dans un délai de 14 jours avant l'inclusion : bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN (sauf si présence d'un syndrome de Gilbert documenté) ; ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN en présence de métastases hépatiques) ;
13. Fonction rénale normale dans un délai de 14 jours avant l'inclusion : estimation de la clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault ;
14. Fonction cardiaque adéquate :
 - Électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations avec tracé normal ou variations non cliniquement significatives ne nécessitant aucune intervention médicale
 - Intervalle QT/QTc ≤ 470 ms chez la femme et ≤ 450 ms chez l'homme (moyenne des valeurs répétées, correction selon la norme institutionnelle) à l'ECG lors de la visite de sélection, et kaliémie normale

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) \geq 55 %
- Aucun antécédent de torsades de pointe ni d'autre anomalie QTc symptomatique

15. Résolution de l'ensemble des effets indésirables liés à un traitement anticancéreux ou des interventions chirurgicales antérieur(e)s (NCI CTCAE version 5.0) à un grade 1 ou 0 à l'inclusion (en dehors d'une alopecie ou d'autres toxicités non considérées comme à risque pour la sécurité du patient selon le jugement de l'investigateur) ;
16. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un résultat de test de grossesse (sanguin ou urinaire) négatif dans un délai de 14 jours précédant l'inclusion ;
17. Les femmes en âge de procréer et les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une contraception adéquate pendant leur participation à l'essai et jusqu'à 7 mois après la fin du traitement. Les contraceptifs hormonaux tels que les pilules contraceptives, les timbres contraceptifs, les implants ou les injections ne sont pas autorisés chez les patients présentant un cancer du sein avec statut des récepteurs hormonaux positif ;
18. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale (ou équivalent) ;
19. Les patients doivent être disposés et en mesure de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'essai notamment en ce qui concerne les visites prévues, le plan de traitement, les tests biologiques et les examens, y compris le suivi.

Critères de non-inclusion :

1. Utilisation d'un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP)2C8 dans un délai de 5 demi-vies de l'inhibiteur, ou utilisation d'un inducteur puissant du CYP3A4 ou du CYP2C8 dans un délai de 5 jours avant la première dose du traitement de l'étude. L'utilisation de substrats sensibles du CYP2A doit être évitée une semaine avant l'inclusion et pendant le traitement de l'étude ;
2. Traitement antérieur par le tucatinib ou la capécitabine ;
3. Sévère leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ;
4. Traitement récent ou concomitant par la brivudine
5. Traitement antiplaquettaire ou anticoagulant à visée curative pour des troubles de la coagulation sanguine ;
6. Dysfonctionnement ou pathologie cérébral(e) préexistant(e) sévère comme un accident vasculaire cérébral et des hématomes intra-cérébraux, ou une hypertension intra-cérébrale non contrôlée induite par des métastases cérébrales ;
7. Dérivation ventriculo-péritonéale ou auriculaire, sauf si la valve est équipée d'un dispositif « marche-arrêt » et que la maladie du patient permet une position à l'arrêt pendant 6 heures après chaque injection du trastuzumab ;
8. Antécédents connus de test positif au VIH ou de syndrome d'immunodéficience acquise connu ;

9. Porteurs d'une hépatite B, d'une hépatite C ou d'une autre maladie hépatique chronique connue ;
10. Hypertension non contrôlée ;
11. Infection non contrôlée ;
12. Dyspnée sévère au repos due à des complications de tumeur maligne avancée ou nécessitant une oxygénothérapie ;
13. Femme enceinte ou allaitante ;
14. Antécédents connus d'hypersensibilité sévère au tucatinib ou à des composés chimiquement et/ou biologiquement similaire, ou à tout composant dans sa formulation ;
15. Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients dans sa formulation ;
16. Antécédents connus d'hypersensibilité sévère à la capécitabine ou aux substances actives du fluorouracil ou à l'un des excipients dans la formulation de la capécitabine,
17. Déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (une recherche systématique du statut DPD doit être réalisée) ;
18. Incapacité à avaler les comprimés ou maladie gastrointestinale significative qui exclurait l'absorption orale adéquate des médicaments ;
19. Antécédents d'autres tumeurs malignes différentes de la maladie à l'étude (sauf pour les carcinomes basocellulaires ou à cellules épidermoïdes cutanées ou carcinomes *in situ* du col de l'utérus) à moins que la maladie n'ait disparu depuis au moins 5 ans ;
20. Personnes privées de liberté, en détention préventive ou sous tutelle ;
21. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'instauration du traitement ;
22. Patients présentant d'autres maladies nécessitant une hospitalisation ou incompatibles avec le traitement à l'étude, ne sont pas éligibles. Patients non désireux ou incapables de se conformer aux obligations de l'essai pour des raisons géographiques, sociales, ou physiques, ou incapables de comprendre l'objectif et les procédures de l'essai.

Critère d'évaluation principal :

L'efficacité de l'association thérapeutique sera évaluée en termes de taux de survie globale 12 mois après un traitement par le tucatinib, la capécitabine et le trastuzumab en administration intra-LCR.

La SG à 12 mois sera définie comme la proportion de patients en vie 12 mois après l'instauration du traitement.

Critère(s) d'évaluation secondaire(s) :

Efficacité :

- Le soulagement des symptômes neurologiques cliniques sera défini comme la régression complète ou partielle des symptômes associée aux ML à l'aide de l'échelle NANO.
- Les taux de survie sans progression (SSP, SSP des métastases cérébrales et SSP des métastases leptoméningées) seront définis comme le délai entre l'instauration du traitement (C1J1) et la date de la première progression documentée (RECIST v1.1 ou RANO-LM pour les ML et les MC) ou le décès toutes causes confondues. Les patients n'ayant présenté aucune progression au moment de l'analyse seront recensés à la date de leur dernier examen évaluable.
- La survie globale (SG) sera définie comme le délai entre l'instauration du traitement (C1J1) et le décès toutes causes confondues.
- La qualité de vie sera évaluée à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et BN20.
- La réponse au niveau du LCR à 4 semaines sera définie par l'absence de cellules tumorales dans le LCR selon l'évaluation par le cytologiste sur une quantité minimale de LCR de 10 ml, fixée dans un délai d'une heure après l'échantillonnage.
- La durée de la réponse des ML sera définie chez les patients présentant une réponse comme le délai entre la première réponse objective intracrânienne et la progression, à l'aide de la définition de la SSP-ML.

Innocuité :

- La tolérance sera évaluée à l'aide de l'échelle de notation CTCAE version 5.0 du NCI.
- Les troubles cognitifs seront évalués à l'aide du score MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Évaluation cognitive de Montréal)

Études ancillaires :

- Des échantillons de sang veineux et de liquide céphalorachidien (LCR) (environ 5 ml) seront recueillis avant l'injection intra-LCR du trastuzumab, entre la semaine 2 et la semaine 10, et à la semaine 18 afin de déterminer les concentrations du traitement expérimental. La concentration sera déterminée par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP).
- Une Droplet digital PCR et une analyse CellSearch® seront réalisées sur un échantillon de LCR et des échantillons sanguins pour l'analyse :
 - d'une amplification de HER2 ;
 - des cellules tumorales circulantes (CTC).

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX				
Noms et administration des médicaments :				
Nom du médicament (DCI)	Nom enregistré ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Tucatinib (ONT-380)	Tukysa®	Comprimés	Voie orale	300 mg deux fois par jour
Trastuzumab	Herceptin®	Solution injectable	Voie intrathécale (par voie lombaire ou ventriculaire par l'intermédiaire d'une chambre implantable-réservoir Ommaya)	150 mg chaque semaine
Capécitabine	Xeloda®	Comprimés	Voie orale	1 000 mg/m ² deux fois par jour, aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours
(1) Quand il est possible d'utiliser n'importe quel médicament générique, indiquez seulement le nom INN. Le choix du nom enregistré ou du nom de la marque utilisé pendant l'essai relève de la décision du centre d'investigation.				
Schémas thérapeutiques :				
Les patients ayant signé le formulaire de consentement éclairé recevront le traitement suivant :				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab en administration intra-LCR : 150 mg chaque semaine, par voie lombaire ou ventriculaire par l'intermédiaire d'une chambre implantable (réservoir Ommaya). ▪ Tucatinib : 300 mg par voie orale deux fois par jour ▪ Capécitabine : 1 000 mg/m² par voie orale deux fois par jour aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours 				

Schéma de l'essai :



Durée du traitement :

Le patient recevra le traitement jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décision de l'investigateur ou décision de retirer sa participation.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Le nombre de patients à inclure a été calculé à l'aide de la procédure de Fleming/A'Hern à une seule étape pour les essais de phase II (Fleming, 1982) avec les hypothèses suivantes.

Le calcul de la taille des échantillons reposait sur un taux de réussite minimum (patients toujours en vie à 12 mois) d'intérêt de $p_1 = 45\%$ (correspondant à une SG médiane de 10 mois) et un taux sans intérêt de $p_0 = 20\%$ (SG médiane inférieure à 5 mois). En supposant une erreur alpha de type I de 5% et une puissance de 90%, 29 patients sont nécessaires pour rejeter l'hypothèse nulle $H_0 : \pi \geq p_0$ vs l'hypothèse alternative $H_1 : \pi \geq p_1$ dans une situation unilatérale. Lors de l'analyse, si au moins 10 succès (patients en vie à 12 mois) sont observés parmi les 29 patients faisant l'objet de l'analyse, le traitement sera considéré comme intéressant pour une étude ultérieure dans cette indication.

D'après l'hypothèse selon laquelle 5% des patients peuvent être non évaluables, 30 patients seront inclus dans l'étude.

Méthode d'analyse statistique :

Toutes les méthodes statistiques reposeront sur le document ICH E9 « Statistical Principles for Clinical Trials » (Principes statistiques pour les essais cliniques) de l'International Conference on Harmonization (Conférence internationale sur l'harmonisation – ICH).

Le taux de survie globale à 12 mois avec le traitement par tucatinib, capécitabine et trastuzumab en administration intra-LCR sera rapporté avec son intervalle de confiance (IC) unilatéral de 95 %.

Lors de l'analyse, si au moins 10 succès (patients en vie à 12 mois) sont observés parmi les 29 patients évaluable, le traitement sera considéré comme intéressant pour une étude ultérieure dans cette indication.

Le soulagement des symptômes neurologiques cliniques sera défini comme la régression complète ou partielle des symptômes associée aux ML à l'aide de l'échelle NANO. Les scores seront présentés pour les 9 domaines de la fonction neurologique. Le taux de patients présentant une régression complète ou partielle des symptômes associée aux ML sera décrit avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

La SSP, la SSP-MC, la SSP-ML, la SG et la durée de réponse des ML seront évaluées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, et seront décrites en termes de médianes avec les IC à 95 % bilatéraux associés pour les estimations.

Les scores relatifs à la qualité de vie évalués par les questionnaires QLQ-C30 et BN20 seront présentés en termes de variation par rapport à l'inclusion afin d'évaluer l'évolution de la qualité de vie lors du traitement.

F) ÉCHANTILLONS RECUEILLIS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ÉCHANTILLON :

- Échantillons de sang
- Échantillons de LCR

QUANTITES DES ÉCHANTILLONS :

Les échantillons biologiques suivants seront recueillis :

- Chaque semaine de la semaine 2 à la semaine 10, et à la semaine 18 : 1 tube Héparine de lithium BD Vacutainer® 4 ml, 1 tube K2EDTA BD Vacutainer® de 10 ml
- LCR : 5 mL prélevé dans 1 tube stérile Falcon de 15 ml, chaque semaine de la semaine 2 à la semaine 10, et à la semaine 18.

G) DURÉE DE L'ESSAI

Période d'inclusion : 24 MOIS

Période du traitement de l'essai : JUSQU'A PROGRESSION DE LA MALADIE (JUSQU'A 18 MOIS (72 SEMAINES) APRES L'INCLUSION DU DERNIER PATIENT)

Suivi : JUSQU'A 18 MOIS (72 SEMAINES) APRES INCLUSION DU DERNIER PATIENT INCLUS

Durée jusqu'à l'évaluation du critère d'évaluation principal : 36 MOIS

Durée totale de l'étude (suivi inclus) : 42 MOIS

PROGRAMME DES VISITES ET ACTIVITÉS

Procédures	Sélection	Période de traitement	Visite de fin de traitement	Suivi ⁽¹⁰⁾
	J-28 à J1	Chaque semaine	Sous 28 jours	Toutes les 9 semaines
Consentement éclairé	x			
Données démographiques et	x			
Antécédents de tumeur et statut des récepteurs hormonaux / HER2 ⁽¹⁾	x			
Traitements précédents et concomitants	x	x	x	x
Contrôle des critères d'éligibilité	x			
Évaluations de l'innocuité				
Examen clinique et indice de performance ECOG	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
Poids et signes vitaux ⁽²⁾	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
Statut vital				x
ECG à 12 dérivations	x	Tous les 3 mois	x	x ⁽³⁾
FEVG (ECHO ou MUGA)	x	Tous les 6 à 8 cycles selon la pratique	Selon la pratique standard	x ⁽¹¹⁾
Notifications des événements indésirables	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
Évaluation NANO	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
MoCA	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
QLQ C30 et BN20	x	Toutes les 3 semaines	x	x ⁽¹¹⁾
Bilans biologiques				
Hématologie et biochimie ⁽⁵⁾	x	x	x	x ⁽¹¹⁾
Test de grossesse	x ⁽⁶⁾	Toutes les 3 semaines	X si indiqué	
Évaluations tumorales ⁽⁷⁾				
IRM cranio-spinale	x	Toutes les 6 semaines (6 premiers mois), et toutes les 9 à 12 semaines	Si indiqué sur le plan médical	x ⁽¹¹⁾
TDM ou IRM thoraco-abdomino-pelvienne	x	Toutes les 9 à 12 semaines	Selon la décision de l'investigateur	x ⁽¹¹⁾
Administration des médicaments de l'étude⁽⁸⁾				
Tucatinib		x		
Trastuzumab (administration intra-LCR)		x		
Capécitabine		x		
Échantillons biologiques				
Échantillons de sang		x ⁽⁹⁾		
Échantillon de LCR		x ⁽⁹⁾		

(1) Diagnostic histologique réalisé localement ; statut spécifié des récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et HER2.

(2) L'examen clinique doit inclure la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique, la température corporelle et le poids corporel. La taille sera uniquement requise à la sélection, et les signes vitaux ne seront pas requis lors des visites médicales consécutives à l'arrêt du traitement de l'étude pour un motif de progression de la maladie.

(3) 6 mois après la fin du traitement par le trastuzumab et si indiqué sur le plan médical.

(4) Les évènements indésirables doivent être rapportés à compter du quinzième jour avant la date d'inclusion jusqu'à la période de suivi.

(5) Des tests doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement et au jour 1 de chaque cycle. Les résultats doivent être disponibles avant l'administration du traitement.

- Hématologie : hémoglobine, formule sanguine complète (plaquettes, globules rouges, globules blancs avec différentiel).
- Biochimie sanguine : ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, gamma-glutamyl transférase, sodium, potassium, calcium total, bilirubine totale, bilirubine directe, créatinine sérique, albumine et cystatine C.

(6) Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer. Le test de grossesse sérique ou le test urinaire doivent être réalisés dans un délai de 14 jours précédant l'inclusion, toutes les 3 semaines pendant la période de traitement et en fin de traitement.

(7) Dans le cadre de la sélection, une TDM ou une IRM est obligatoire et peut avoir été réalisée dans un délai de 28 jours à compter de l'inclusion dans l'étude. Une IRM cérébrale peut avoir été réalisée après un traitement ciblé sur le SNC.

Au cours de la période de traitement, une IRM cranio-spinale et une TDM doivent être réalisées toutes les 9 semaines ou si indiqué sur le plan médical, afin d'évaluer toute récurrence (RECIST v1.1).

(8) Le patient recevra le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable :

- Trastuzumab en administration dans le LCR à une dose de 150 mg par semaine
- Tucatinib à une dose de 300 mg deux fois par jour
- Capécitabine à une dose de 1 000 mg/m² par voie orale deux fois par jour aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours

(9) Les échantillons biologiques suivants seront recueillis chaque semaine de la semaine 2 à la semaine 10, et à la semaine 18 :

- Échantillons de sang : 1 tube Héparine de lithium BD Vacutainer® de 4 ml, 1 tube K2EDTA BD Vacutainer® de 10 ml
- LCR : 5 ml dans un tube stérile Falcon de 15 ml avant injection du trastuzumab

(10) Un contact téléphonique est accepté, ainsi qu'un examen du dossier médical après progression.

(11) Pour les patients arrêtant leur traitement pour des motifs autres qu'une progression de la maladie et jusqu'à progression de la maladie, jusqu'à 18 mois. Après une progression de la maladie, statut vital et traitement après une progression de la maladie uniquement.

Abréviations : HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ECG : électrocardiogramme ; ECHO : échocardiogramme ; MUGA : ventriculographie isotopique ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomographie à densité ; FFPE : fixé au formol et inclus en paraffine