

Résumé du protocole N°IC 2024-01

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numéro Protocole: IC 2024-01	
Version / date: Version 2 – 30/07/2025	
Titre de l'étude: Tucatinib et trastuzumab dans le cancer du sein métastatique muté HER3 et HER2 non amplifié : Une étude de preuve de concept	
Acronyme: H3RAKLES	
Coordonnateur: Prof. Francois-Clement BIDARD [Redacted]	
Nombre de centres estimés: 10	Nombre de patients: 20

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
INSTITUT CURIE 26, rue d'Ulm – 75248 PARIS Cedex 05
Représentant légal du Promoteur: Professeur Steven Le Guill Directeur Général de l'Ensemble Hospitalier INSTITUT CURIE [Redacted]

C) RATIONEL et DESIGN
Dans les cancers du sein dans lesquels HER2 n'est pas surexprimé, les mutations activatrices du gène <i>ERBB3</i>, codant pour le récepteur tyrosine kinase HER3, sont oncogéniques et les cibler pourrait offrir de nouvelles perspectives de traitement. Des données précliniques suggèrent que HER2 est essentiel pour l'effet pro-tumoral de HER3, qui n'a pas de domaine tyrosine kinase fonctionnel et nécessite une hétérodimérisation avec d'autres membres de la famille de récepteurs tyrosine kinase HER pour son activité. Les données cliniques sur l'activité des médicaments ciblant HER2 dans les cancers portant une mutation <i>ERBB3</i> sont limitées, mais peu de patients atteints d'un cancer du sein ont été évaluées. En outre, la distribution des mutations d'<i>ERBB3</i> semble différer dans le carcinome mammaire par rapport à d'autres types de cancer. Quelques patients atteints d'un cancer du sein métastatique non amplifié pour HER2 ont été traités à l'Institut Curie avec l'association d'un anticorps dirigé contre HER2 et d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de HER2 et ont toutes répondu, ce qui justifie des explorations plus poussées dans ce contexte. L'essai de phase II monobras H3RAKLES évaluera l'association du tucatinib, un ITK d'HER2, et du trastuzumab, un anticorps dirigé contre HER2, selon un schéma bayésien, chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou non résécable non amplifié pour HER2 et porteur d'une mutation activatrice d'<i>ERBB3</i>. Pour démontrer l'actionabilité des mutations <i>ERBB3</i>, tous les patients seront traités par l'association de trastuzumab et de tucatinib, par cycles de 3 semaines, jusqu'à progression du cancer, toxicité inacceptable ou retrait de l'essai du patient. Des évaluations radiologiques de la tumeur seront effectuées toutes les 6 semaines pendant les 6 premiers mois (8 premiers cycles), puis toutes les 9 semaines jusqu'à la progression de la maladie. La qualité de vie sera évaluée par des questionnaires tout au long du traitement. De plus, des échantillons de sang (au début de l'étude, aux cycles 1, 2 et 3, et à la fin du traitement) et des échantillons de tissu tumoral (au début de l'étude et éventuellement à la progression de la maladie) seront prélevés dans le cadre d'analyses exploratoires sur des biomarqueurs (surveillance de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et séquençage de nouvelle génération (NGS)).

Objectives	Endpoint
Objectif et critère d'évaluation primaire	
1. Démontrer que les mutations <i>ERBB3</i> sont ciblables dans le cancer du sein en termes de taux de bénéfice clinique à 24 semaines.	1. Taux de bénéfice clinique (CBR), défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD) pendant 24 semaines ou plus, selon les critères RECIST v1.1 évalués par l'investigateur. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients inclus.</i>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	
2.1. Évaluer l'efficacité de l'association trastuzumab/tucatinib en utilisant d'autres critères d'évaluation.	2.1.1. Survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et la progression ou le décès. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients inclus.</i> 2.1.2. Survie globale (OS), définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et le décès, quelle qu'en soit la cause. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients inclus.</i> 2.1.3. Taux de réponse objective, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une CR ou une PR selon les critères RECIST v1.1 évalués par l'investigateur. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients présentant une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1.</i> 2.1.4. Durée de la réponse, définie comme le temps écoulé entre la première observation d'une PR ou d'une CR et la progression de la maladie (PD) ou le décès. <i>La population étudiée est constituée des patients ayant obtenu une CR ou une PR comme meilleure réponse.</i>
2.2. Évaluer la sécurité de l'association trastuzumab/tucatinib.	2.2. Événements indésirables (AE) et événements indésirables graves (SAE), selon CTCAE v5.0, considérés par l'investigateur comme liés au trastuzumab ou au tucatinib. <i>La population concernée est constituée de tous les patients ayant reçu au moins un cycle de trastuzumab ou de tucatinib.</i>
2.3. Evaluer les changements sous traitement dans la Qualité de Vie (QoL)	2.3. Le questionnaire QLQ-C30 et le module QLQ-BR42 seront complétés à l'inclusion, aux cycles 1 et 3 et à la fin du traitement. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients avec des données de qualité de vie (QoL) disponibles.</i>
Objectifs et critères d'évaluation exploratoires	
3. Évaluer les biomarqueurs associés à l'efficacité du traitement	3. Relation entre des biomarqueurs (comprenant, mais sans s'y limiter, des analyses de l'ADN, de l'ARN et des protéines) dans le sang, le plasma et/ou la tumeur, avec (1) la présence d'une mutation <i>ERBB3</i> et (2) l'efficacité du traitement. Ces biomarqueurs comprendront le statut HER2low (défini sur le dernier échantillon tumoral disponible), le type, la position et le nombre de mutations d' <i>ERBB3</i> , ainsi que la présence de mutations sur d'autres gènes connus pour interagir avec la voie de signalisation d' <i>ERBB3</i> , détectées avant le début du traitement à l'étude. <i>La population d'intérêt est constituée de tous les patients inclus.</i>

Critères d'inclusion

A. Etape de sélection moléculaire

Les patients dont le statut mutationnel *ERBB3* est inconnu seront identifiés localement après avoir consenti à ce dépistage moléculaire.

1. Disponibilité d'un bloc de tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) avec >10% de tissu tumoral (il est recommandé de fournir l'échantillon tumoral le plus récent).

2. L'échantillon de tumeur doit avoir été prélevé moins de 5 ans avant l'inclusion.
3. Signature préalable d'un consentement éclairé écrit pour le dépistage moléculaire.
4. Les patients doivent être éligibles pour l'étape de traitement selon l'avis de l'investigateur.
5. Les patients doivent être couverts par un régime d'assurance maladie.
6. Patients capables de donner un consentement éclairé écrit

B. Etape de traitement

7. Âge ≥ 18 ans,
8. Cancer du sein métastatique ou non résécable,
9. HER2 négatif (défini comme ayant une IHC 0+, IHC 1, ou IHC 2+ et ISH non amplifié, selon les recommandations ASCO/CAP) sur le dernier échantillon tumoral évaluable,
10. Avoir reçu ≥ 2 lignes de chimiothérapie pour un cancer du sein avancé, y compris au moins une ligne d'anticorps conjugué, à la discrétion de l'investigateur ou si mutation germlinal de *BRCA* est présente, un inhibiteur de PARP.
11. Mutation somatique *ERBB3* de classe IV ou V, déterminée sur un échantillon tumoral étudié lors de l'étape de dépistage moléculaire,
12. Statut de performance ECOG ≤ 2 (annexe A),
13. Maladie évaluable, selon les critères RECIST v1.1,
14. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\geq 50\%$, évaluée par échocardiographie (ECHO) ou par scintigraphie cardiaque (MUGA) documentée dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude.
15. Fonctionnement adéquat des organes :
 - a. Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min, calculée selon les directives de l'établissement,
 - b. Bilirubine totale $\leq 1,5$ X la limite supérieure de la normale (LSN), à l'exception des patients atteints de la maladie de Gilbert, qui peuvent être inclus si la bilirubine conjuguée est $\leq 1,5$ x LSN,
 - c. Transaminases (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) $\leq 2,5$ x LSN (≤ 5 x LSN si le patient présente des métastases hépatiques).
16. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif moins de 7 jours avant la première dose de traitement. *Une femme est considérée comme étant en âge de procréer jusqu'à ce qu'elle devienne ménopausée, à moins qu'elle ne soit définitivement stérile. L'état post-ménopause est défini comme l'absence de menstruations pendant 12 mois sans autre cause.*
17. Les femmes en âge de procréer (tels que définies ci-dessus) et les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception très efficace durant l'étude et durant les trois mois suivant la fin du traitement expérimental.
18. Les patients doivent être éligibles à l'étape de traitement selon l'avis de l'investigateur.
19. Les patients doivent être couverts par un régime d'assurance maladie.
20. Les patients doivent être capables de donner leur consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

1. Avoir reçu un traitement antérieur ciblant HER2. Un traitement antérieur par trastuzumab deruxtecan est autorisé, conformément à l'indication, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec une expression faible d'HER2 (IHC 1+ ou 2+, ISH négative)
2. Antécédents de réactions allergiques au trastuzumab ou au tucatinib ou à des médicaments chimiquement similaires.
3. Les patients qui sont enceintes, qui allaitent ou qui prévoient une grossesse entre le moment du consentement éclairé et 7 mois après la dernière dose du médicament à l'étude.
4. Incapacité à avaler des pilules, maladie gastro-intestinale sévère ou antécédents chirurgicaux qui empêcheraient une absorption orale adéquate des médicaments.
5. Utilisation d'un inhibiteur puissant du CYP2C8 dans une durée de 5 demi-vies précédant la première dose du traitement à l'étude, ou utilisation d'un inducteur puissant du CYP3A4 ou du CYP2C8 dans les 5 jours précédant la première dose du traitement à l'étude (voir annexe B et annexe C).

6. Traitement par un traitement antitumoral systémique (y compris une hormonothérapie), une irradiation d'une localisation non liée au système nerveux central (SNC) ou un agent expérimental ≤ 3 semaines avant la première dose du traitement à l'étude, à l'exception des agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH).
7. Participation à un autre essai clinique interventionnel.
8. Métastases cérébrales symptomatiques et non traitées ou métastases cérébrales nécessitant un traitement urgent, ou métastases cérébrales nécessitant une dose > 2 mg de dexaméthasone (ou équivalent).
9. Radiothérapie de l'encéphale en totalité < 21 jours avant la première dose de traitement, radiothérapie stéréotaxique < 7 jours avant la première dose de traitement.
10. Métastases leptoméningées.
11. Chirurgie majeure (y compris chirurgie des métastases cérébrales) moins de 21 jours avant la première dose de traitement.
12. Présence, dans les 2 ans précédant le début du traitement à l'étude, d'une autre tumeur maligne ayant nécessité un traitement systémique.
13. Infarctus du myocarde connu ou angor instable dans les 24 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude.
14. Présence d'une maladie cardio-pulmonaire cliniquement significative telle que :
 - Arythmie ventriculaire nécessitant un traitement,
 - Hypertension non contrôlée (définie par une pression artérielle systolique persistante > 150 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 100 mmHg sous traitement antihypertenseur).
 - Tout antécédent d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
 - Dyspnée sévère au repos (CTCAE v5.0 grade 3 ou supérieur) due à des complications d'une tumeur maligne avancée.
 - Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie, sauf si l'oxygénothérapie n'est nécessaire que pour une apnée obstructive du sommeil.
 - Présence d'un allongement de l'intervalle du QTc de grade ≥ 2 sur l'ECG de screening.
 - Affections pouvant entraîner un allongement d'origine médicamenteuse de l'intervalle QT ou des torsades de pointes :
 - o Syndrome du QT long congénital ou acquis
 - o Antécédents familiaux de mort subite
 - o Antécédents d'allongement de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse
 - o Utilisation actuelle de médicaments associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT (voir la ligne « Association acceptée » à l'annexe D).
15. Porteurs atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C active ou d'une autre maladie hépatique chronique.
16. Patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
17. Patient présentant une altération de l'état mental ou des troubles psychiatriques qui, de l'avis de l'investigateur, empêcheraient un consentement éclairé valable du patient.
18. Patients ayant des difficultés à se soumettre aux procédures de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.
19. Personnes privées de liberté ou sous tutelle.

D) DESCRIPTION DES PRODUITS d'INVESTIGATION CLINIQUE

Spécifications des produits:

Nom du produit	Voie d'administration	Dosage
Trastuzumab	Voie intraveineuse (IV)	Toutes les 3 semaines (cycles de 3 semaines): 8 mg/kg dose d'entrée à C1J1 puis 6 mg/kg
Tucatinib	Per os (PO)	300mg deux fois par jour

E) ANALYSES STATISTIQUES

Le critère d'évaluation principal est le taux de bénéfice clinique (*clinical benefit rate, CBR*), défini comme étant la proportion de patients présentant une réponse complète (*complete response, CR*), une réponse partielle (*partial response, PR*) ou une stabilisation de la maladie (*stable disease, SD*) pendant 24 semaines ou plus selon les critères RECIST v1.1 évalués par l'investigateur.

Il n'existe pas de cohorte de grande taille de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif traités par trastuzumab seul ou en association à un inhibiteur de la tyrosine kinase anti-HER2. L'activité du trastuzumab seul chez les patients atteintes d'un cancer du sein HER2-positif est faible, avec un taux de réponse objective compris entre 10 et 15%.

Dans cet essai, un CBR de 10 % chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 non-amplifié sera considéré comme cliniquement inintéressant.

Le CBR sera monitoré à l'aide de la méthode BEMPO (Bayesian Efficacy Monitoring via POsterior probability) développé par le département de biostatistiques du M.D. Anderson (v1.1.4.0; <https://biostatistics.mdanderson.org/shinyapps/BEMPO/>). Une analyse intermédiaire sera réalisée après l'inclusion des 5 premiers patients et l'analyse finale sera réalisée après l'inclusion de 20 patients. Un comité de surveillance et de suivi (*IDMC, Independent Data Monitoring Committee*) se réunira après le recrutement des 5 premiers patients afin d'évaluer l'activité et la tolérance du traitement expérimental ainsi que le taux de recrutement de l'étude.

Pour tenir compte de l'incertitude autour du CBR pour le traitement expérimental, un *a priori* non informatif, c'est-à-dire un *a priori* qui ne privilégie aucune valeur de l'effet traitement ($\text{Beta}(0.5, 0.5)$), sera utilisé. L'étude sera interrompue prématurément si les données disponibles permettent de démontrer que le CBR des patients traitées avec l'association trastuzumab-tucatinib est inférieur ou égal à 0,10. La probabilité à posteriori que le CBR soit inférieur ou égal à 0,10, *i.e.* $P_{\text{futility}}(\text{CBR} \leq 0,10 | \text{data})$, sera estimée avec le CBR actualisé à l'analyse intermédiaire. L'étude sera interrompue si $P_{\text{futility}}(\text{CBR} \leq 0,10 | \text{data}) > 0,70$ (règle d'arrêt formelle). Le seuil de probabilité de 0,70 a été choisi pour obtenir une probabilité d'arrêt précoce raisonnable si le CBR observé est effectivement inférieur à 0,10. La $P_{\text{futility}}(\text{CBR} \leq 0,10 | \text{data})$ sera de 0,71, 0,20 et 0,03 si le nombre observé de patients présentant une réponse complète, partielle ou une stabilisation de la maladie parmi les 5 premiers patients recrutés est de 0, 1 et 2, respectivement. Selon la règle d'arrêt formelle établie, le nombre minimum de patients avec une réponse complète, partielle ou une stabilisation de la maladie pour poursuivre l'essai doit être de 1. Inversement, si on observe au moins un ou plusieurs patients avec un bénéfice clinique, l'étude se poursuivra et 15 patients supplémentaires seront inclus pour un échantillon total de 20 patients.

Si la décision est prise d'arrêter l'étude parce qu'aucun CBR n'a été observé parmi les 5 premiers patients, l'inclusion s'arrêtera et le CBR sera évalué parmi tous les patients inclus.

La probabilité a posteriori que le CBR soit supérieur à 0,10 lors de l'analyse finale, *i.e.* $P_{\text{efficacy}}(\text{CBR} > 0,10 | \text{data})$, sera calculée sur l'ensemble des 20 patients. L'association de trastuzumab-tucatinib sera considérée comme prometteuse à la fin de l'essai si $P_{\text{efficacy}}(\text{CBR} > 0,10 | \text{data}) \geq 0,95$.

La $P_{\text{efficacy}}(\text{CBR} > 0,10 | \text{data})$ sera de 0,25, 0,54, 0,79, 0,92 et 0,98 si le nombre observé de patients présentant un bénéfice clinique est de 1, 2, 3, 4 et 5 parmi les 20 patients, respectivement. Ainsi, dans un échantillon total de 20 patients, l'association trastuzumab-tucatinib sera considéré comme étant efficace si le nombre minimum de patients présentant un bénéfice clinique est de 5, ce qui correspond à un CBR de 0,25.

Une analyse de sensibilité sera réalisée pour évaluer la robustesse de l'inférence finale en utilisant un *a priori* non informatif ($\text{Beta}(1,1)$) et un *a priori* informatif ($\text{Beta}(0,1,0,9)$).

F) ESTIMATED STUDY DURATION

Période d'inclusion

On estime que deux patients par an seront inclus à l'Institut Curie (un sur chacun des deux sites de l'Institut Curie), et un par an dans les autres centres participants.

Le recrutement devrait donc être finalisé en deux ans.

Traitement and suivi

Les patients seront traités et feront l'objet d'un suivi clinique et radiologique pendant 18 mois après l'inclusion.

Durée totale de l'étude

42 mois. Le critère d'évaluation principal sera analysé 24 semaines après l'inclusion du dernier patient (30 mois après l'activation de l'essai).

Tableau des procédures

Visites	pre-screening Moléculaire*	Screening/ Inclusion (-28 à -1j)	Cycle 1 Jour 1	Tous les cycles suivants (tous les 21j) Jour 1 (+/-3j)	Fin de traitement	Visite de suivi pour la tolérance (28j après la dernière dose de ou avant une nouvelle ligne de traitement)
Collection de données						
Consentement éclairé	X	X				
Statut mutation <i>ERBB3</i> sur tissu tumoral archivé	X	X				
Critères d'éligibilité	X	X				
Histoire médicale		X				
Examen physique, ECOG PS, signes vitaux		X	X	X	X	X†
Délivrance/Vérification du carnet patient			X	X	X	
Analyses sanguines standard **		X	X	X	X	
Evaluation tumorale par imagerie (RECIST v1.1)		X	Toutes les 6 semaines pendant 24 semaines puis toutes les 9 semaines			
LVEF (ECHO ou MUGA)		X	Tous les 3 mois			
Test de grossesse (si applicable)		X	X		X	
Trastuzumab			X	X		
Tucatinib			X	X		
Collection d'échantillons sanguins complémentaires		X	X	Voir Protocole	X	
Collection d'échantillons de tissu	X				Optionnel	
Questionnaire QLQ-C30 avec module QLQ-BR42		X	X	C3 seulement	X	
Collection des EIs + EIGs (CTCAE v.5,0)		X	X	X	X	X

*Uniquement requis pour les patients dont le statut mutationnel *ERBB3* est inconnu.

**Y compris, mais sans s'y limiter, la numération globulaire, les tests complets de la fonction hépatique (AST, ALT, LDH, gamma GT, bilirubine totale, phosphatase alcaline et albumine sérique), l'urée, la créatinine ou la clairance calculée de la créatinine, l'hépatite B et C (lors du dépistage uniquement), le test de grossesse à chaque cycle pour le WCBP : test urinaire ou sérique (dans les 24 heures précédant la C1D1). ‡Optionnel, selon le jugement de l'investigateur - une consultation à distance est autorisée.