



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

tucatinib

TUKYSA 50 mg, 150 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les référentiels européens (ESMO 2020) et français, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel). En deuxième ligne, KADCYLA (trastuzumab emtansine) est aujourd'hui l'option privilégiée par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie. La chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) est également préconisée en association au trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux...) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2+ ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement anti HER2.

Place du médicament

Compte tenu de la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule, l'association de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine est l'option de traitement à privilégier par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine chez les patients adultes en traitement de 3^{ème} ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. La Commission souligne que ces résultats ont été obtenus dans une population comportant des patients avec des métastases cérébrales (environ la moitié des patients de l'étude).

Le choix d'un traitement de 3^{ème} ligne chez les patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance des traitements disponibles. En particulier, concernant TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine, ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des troubles digestifs (en particulier des diarrhées) et des syndromes main-pied très fréquents.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	TUKYSA est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine par rapport au placebo en association au trastuzumab et à la capécitabine : <ul style="list-style-type: none"> o en termes de survie sans progression (gain absolu de +2,2 mois en médiane) et de survie globale (gain absolu de +4,5 mois en médiane ; HR= 0,66 ; IC95% [0,50 - 0,88]), o dans une étude randomisée en double aveugle chez des patients ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique, incluant des patients avec des métastases cérébrales (environ 50% de l'effectif), ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le profil de tolérance du tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine jugé acceptable mais marqué par des diarrhées et des syndromes main-pied ayant conduit à des adaptations posologiques voire des interruptions de traitement et, - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, <p>la Commission de la Transparence considère que TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule.</p>
ISP	TUKYSA (tucatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule, l'association de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine est l'option de traitement à privilégier par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine chez les patients adultes en traitement de 3ème ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. La Commission souligne que ces résultats ont été obtenus dans une population comportant des patients avec des métastases cérébrales (environ la moitié des patients de l'étude).</p> <p>Le choix d'un traitement de 3ème ligne chez les patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance des traitements disponibles. En particulier, concernant TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine, ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des troubles digestifs (en particulier des diarrhées) et des syndromes main-pied très fréquents.</p>
Population cible	La population cible de TUKYSA (tucatinib) est estimée à environ 2 000 nouveaux patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité TUKYSA (tucatinib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2 ». TUKYSA (tucatinib) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication le 11 février 2021.

Auparavant, TUKYSA (tucatinib) a été disponible en France à compter du 7 juillet 2020 dans le cadre d'ATU nominatives et entre le 9 décembre 2020 et le 15 mars 2021 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication " en association avec trastuzumab et capécitabine chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif ("HER2+") localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) chez les patients ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER2 ".

TUKYSA (tucatinib) est un inhibiteur sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase (ITK) des récepteurs HER2. A noter qu'un autre anti HER2, la spécialité ENHERTU (trastuzumab deruxtécán), est en cours d'évaluation par la Commission en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

02 INDICATIONS

« TUKYSA est indiqué, en association **avec le trastuzumab et la capécitabine**, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 300 mg de tucatinib (deux comprimés de 150 mg) à prendre en continu, deux fois par jour, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, aux doses indiquées dans le tableau 1. Pour plus d'informations, voir le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des produits co-administrés contenant le trastuzumab et la capécitabine. Les différentes composantes du traitement peuvent être administrées dans n'importe quel ordre.

Tableau 1 : posologies recommandées

Traitement	Dose	Jours de traitement	Distance des repas
Tucatinib	300 mg par voie orale deux fois par jour	En continu	Au cours ou en dehors des repas
Capécitabine	1 000 mg/m ² par voie orale deux fois par jour	Jours 1 à 14 tous les 21 jours	Dans les 30 minutes suivant un repas
Trastuzumab Par voie intraveineuse Dose initiale Doses suivantes OU Par voie sous-cutanée	8 mg/kg par voie intraveineuse 6 mg/kg par voie intraveineuse 600 mg par voie sous- cutanée	Jour 1 Tous les 21 jours Tous les 21 jours	Sans objet

Le traitement par TUKYSA doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

04 BESOIN MEDICAL

En situation métastatique, le cancer du sein avec surexpression de HER2 (surexpression mesurée par immunohistochimie IHC3+ ; ou IHC2+ et amplification du gène HER2 en FISH) représente environ 20% des cas de cancer du sein.

Le cancer du sein métastatique HER2 positif reste une maladie incurable. Bien que le traitement avec des thérapies anti HER2 ait amélioré les résultats de la maladie chez les patientes ayant une tumeur non résécable ou métastatique, la maladie progresse inévitablement avec surtout, l'incidence des métastases cérébrales, pour lesquelles les options de traitement efficaces sont limitées ; elles peuvent concerner près de la moitié des patients.

A ce stade, en 1^{ère} ligne de traitement, la médiane de survie est estimée à 4 à 5 ans^{1,2} chez des patientes dont l'âge médian est de 53 ans en 1^{ère} ligne de traitement³. En 3^{ème} ligne de traitement post-trastuzumab emtansine (TDM-1), les résultats de la cohorte ESME suggèrent une médiane de survie globale de 19 mois⁴.

Selon les référentiels européens (ESMO 2020⁵) et français^{6,7,8,9}, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel).

En deuxième ligne : trastuzumab emtansine (KADCYLA) est l'option privilégiée aujourd'hui par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie. La chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) est également préconisée en association au trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux...)^{5,6,7,8,9} dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résécable ou métastatique HER2+ ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement anti HER2.

Récemment les recommandations américaines du NCCN¹⁰ (2021) ont intégré TUKYSA (tucatinib) (en association au trastuzumab et à la capécitabine) en traitement de 3^{ème} ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine, avec un grade de recommandation niveau 1, suite à la démonstration d'une supériorité dans une étude de phase II versus trastuzumab et capécitabine (objet du présent avis).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles notamment après échec de deux anti-HER2. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

¹ Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2018;8:8:89.

² Swain SM et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.

³ Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(2):109–119.

⁴ Rapport Unicancer. Unicancer report summary. 2019.

⁵ Cardoso E Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 2020; 31 (12): 1623-49.

⁶ Gligorov J et al. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice -St Paul de Vence. 2015. <https://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr/wp-content/uploads/2017/01/RPC-2015-RESUME-SITE.pdf>

⁷ <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-roussy-institut-curie-2019-2021.pdf> Cottu P et Delaloge S. Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2020. Référentiel diagnostique et thérapeutique sein - remagus 2019-2021.

⁸ <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sein-principes-de-prise-en-charge#section-4407>

⁹ <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/02/PRA-SEI-1911SEIN.pdf> Bachelot T et al. Onco-Aura. Réseau régional de cancérologie. Cancer du sein. Les référentiels. 2019.

¹⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2021. March 2021

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TUKYSA (tucatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.

Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées, sur la base de leur AMM ou de recommandations reconnues (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux, ...) :

- TYVERB (lapatinib), en association au trastuzumab ou à la capécitabine ;
- Chimiothérapie, notamment à base de capécitabine, en association au trastuzumab ;
- KADCYLA (trastuzumab emtansine, T-DM1) en monothérapie.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
TYVERB (lapatinib) GlaxoSmithKline	Oui	Tyverb est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) : - en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.	16/07/2008	Important	Compte tenu d'une part, de l'amélioration observée par l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA en monothérapie en termes de temps médian jusqu'à progression et d'un profil de tolérance acceptable, mais d'autre part, de l'absence de démonstration sur la survie globale, la Commission de la transparence considère que TYVERB, en association avec XELODA, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2, chez les patientes en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et le trastuzumab.	Oui
		- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.	25/06/2014	Modéré	TYVERB, en association au trastuzumab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs.	
HALAVEN** (éribuline) Eisai	Non	HALAVEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé	20/07/2011	Important	HALAVEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé et dont la	Oui

		après au moins deux protocoles de chimiothérapie.			maladie a progressé après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements	
			23/09/2015 (réévaluation)	Important	En 3ème ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, confirmant les résultats précédemment appréciés par la Commission, HALAVEN continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) .	
			21/11/2018 (réévaluation)	Important	En 3 ^{ème} ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3ème ligne de chimiothérapie et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu précédemment attribuée par la Commission à savoir une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique.	
KADCYLA*** (trastuzumab emtansine) Roche	Non	KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : - avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou - avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.	19/03/2014	Important (ISP attendu, qualifié de faible)	Compte tenu de l'amélioration observée par le trastuzumab emtansine (KADCYLA) en monothérapie par rapport à l'association lapatinib (TYVERB) + capécitabine (XELODA) en termes de survie sans progression et de survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, la Commission de la transparence considère que KADCYLA, en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.	Oui

* classe pharmaco-thérapeutique

** inscrit sur la liste en sus dans l'indication : « *En 3ème ligne et plus : En monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.* »

*** inscrit sur la liste en sus dans l'indication : « *En monothérapie, traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : •avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou •avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.* »

A noter qu'ENHERTU (trastuzumab deruxtécán) dispose d'une AMM conditionnelle¹¹ depuis le 18 janvier 2021 dans la même situation clinique que TUKYSA (tucatinib) : ENHERTU est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2) mais son évaluation est en cours par la CT. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission. Compte-tenu d'un développement concomitant entre ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) et TUKYSA (tucatinib), aucune donnée comparative n'est actuellement disponible.

La chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) est préconisée en association au trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux...) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2+ ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement anti HER2, elle est donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent. L'AMM de TUKYSA (tucatinib) a été octroyée en association à la bithérapie capécitabine plus trastuzumab, sur la base des résultats de l'étude HER2CLIMB (objet du présent avis).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TUKYSA (tucatinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que la spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) en cours d'évaluation par la CT et l'association de la chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) et du trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Le libellé d'AMM aux Etats-Unis est le suivant : "TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting."

Ce libellé d'AMM n'est pas tout à fait superposable avec celui octroyé par l'EMA (indication restreinte aux patients ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

¹¹ ENHERTU (trastuzumab déruxtécán) : AMM fondée sur une étude de phase II non comparative, conditionnelle à la soumission des résultats d'une étude de phase III comparative versus un traitement actif.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TUKYSA (tucatinib) repose sur une étude clinique de phase II (HER2CLIMB), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, réalisée chez 612 patients adultes ayant un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique préalablement traités par trastuzumab, pertuzumab et trastuzumab emtansine (T-DM1). L'objectif principal de l'étude HER2CLIMB était de démontrer la supériorité de TUKYSA (tucatinib) à un placebo, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, en termes de survie sans progression.

TUKYSA (tucatinib) a été disponible en France du 7 juillet au 9 décembre 2020 dans le cadre d'ATU nominatives et 47 patients ont pu bénéficier du produit. Depuis le 9 décembre 2020, TUKYSA (tucatinib) s'est vu octroyer une ATU de cohorte par l'ANSM dans l'indication « En association avec trastuzumab et capécitabine chez les patients adultes atteint d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER 2 ». En date du 18 février 2021, un total de 118 patients avait été inclus (dont 25 patients initialement pris en charge dans le cadre d'ATU nominatives). A la date de dépôt du présent dossier de demande d'inscription de TUKYSA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aucune donnée relative aux ATU octroyées n'était disponible (cf. chapitre Données d'utilisation).

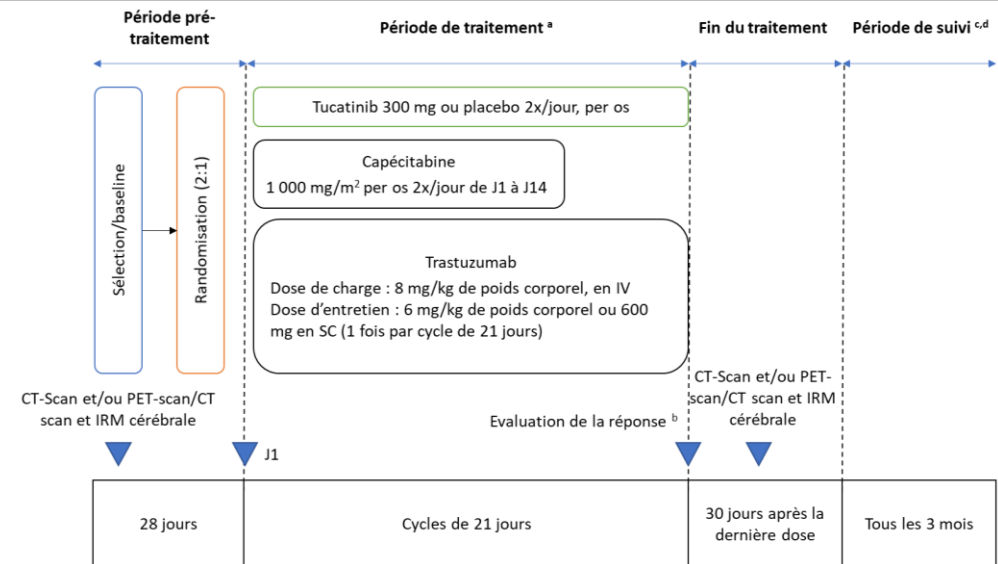
07.1 Efficacité

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02614794
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de tucatinib par rapport à un placebo en association avec le trastuzumab et la capécitabine en termes de survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST 1.1, avec une évaluation en aveugle du groupe de traitement des patients par un comité de revue indépendant (CRI).
Type de l'étude	Étude de phase II de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée selon la présence ou pas de métastases cérébrales traitées ou non traitées [oui/non], le statut ECOG [0/1] et la zone géographique [Etats-Unis/Canada/reste du monde].
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 23 février 2016 – 3 mai 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 4 septembre 2019 Etude conduite dans 155 centres dans 15 pays (Etats-Unis, Canada, Europe, Israël et Canada) (dont 11 centres en France ayant inclus 46 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patient adulte (≥ 18 ans),- Statut HER2 positif confirmé histologiquement (hybridation in situ ou hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou immunohistochimie (IHC),- Patient préalablement traité par trastuzumab, pertuzumab et trastuzumab emtansine (T-DM1),- Progression documentée après traitement systémique de la maladie localement avancée non résécable ou métastatique, ou patient intolérant au dernier traitement systémique de la maladie,- Maladie mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1,- Indice de performance égal à 0 ou 1 selon l'ECOG <p><i>Critères cérébraux</i> – évaluation par IRM avec un agent de contraste, les patients devaient présenter l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Aucune preuve de métastases cérébrales,

	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases cérébrales non traitées et ne nécessitant pas de traitement local immédiat (pour les tumeurs mesurant plus de 2 cm à l'IRM de sélection, une validation médicale était nécessaire avant l'inclusion dans l'étude) - Métastases cérébrales déjà traitées : <ul style="list-style-type: none"> o Métastases cérébrales déjà traitées localement, stable au cours du dernier traitement, ou ayant progressé depuis le dernier traitement local, sous réserve qu'aucune indication clinique n'ait nécessité un retraitement local immédiat selon l'avis de l'investigateur, o Les patients avec un traitement local pour des nouvelles lésions détectées à l'IRM au cours de la sélection pour cette étude pouvaient être éligibles à l'inclusion si tous les critères suivants étaient retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le délai depuis l'irradiation encéphalique totale était ≥ 21 jours avant la première dose de traitement, le délai depuis la radiothérapie stéréotaxique était ≥ 7 jours avant la première dose de traitement, ou le délai de puis la résection chirurgicale était ≥ 28 jours, ▪ D'autres sites métastatiques étaient présents selon les critères RECIST 1.1 ▪ Les historiques de chacun des traitements des lésions cérébrales devaient être disponibles pour permettre une classification des lésions (cibles/non-cibles)
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par : <ul style="list-style-type: none"> o Lapatinib au cours des 12 derniers mois avant le début de l'étude (à l'exception des cas où lapatinib a été donné moins de 21 jours et interrompu pour des raisons autre que la progression de la maladie ou une toxicité sévère), o Nératinib, afatinib ou un autre traitement investigationnel ciblant HER2/EGFR ou un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs HER2, - Traitement antérieur par capécitabine (ou autre fluoropyrimidine [5-fluorouracile par exemple] pour traiter la maladie métastatique (à l'exception des cas où la capécitabine était donnée pendant moins de 21 jours et était interrompu pour des raisons autres que la progression de la maladie ou une toxicité sévère), - Note : les patients ayant été précédemment traités par capécitabine pour traiter la maladie aux stades adjuvant ou néoadjuvant au moins 12 mois avant le début de l'étude étaient éligibles, - Antécédent d'exposition aux doses cumulées d'anthracyclines suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Doxorubicine > 360 mg/m² o Epirubicine > 720 mg/m² o Mitoxantrone > 120 mg/m² o Idarubicine > 90 mg/m² o Doxorubicine liposomale > 550 mg/m² - Antécédents de réactions allergiques au trastuzumab, à la capécitabine ou à un composant chimiquement ou biologiquement similaire à tucatinib, à l'exception des réactions liées à l'injection de grade 1 ou 2 qui ont été prises en charge efficacement, ou allergie connue à l'un des excipients des traitements étudiés, - Traitements anticancéreux (incluant l'hormonothérapie) ou à l'essai, et radiothérapie non cérébrale reçus dans les 21 jours avant la première dose du traitement de l'étude ou participant à une autre étude clinique interventionnelle, - Toute toxicité liée à des traitements anticancéreux antérieurs non résolus à un Grade ≤ 1, à l'exception des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Alopécie et neuropathie, devant avoir été résolues à un Grade ≤ 2, o Insuffisance cardiaque congestive, de sévérité \leq Grade 1 au moment de l'occurrence, et complètement résolue ensuite, o Anémie devant avoir été résolue à un Grade ≤ 2. o Maladies vasculaires pulmonaire cliniquement significatives telles que : <ul style="list-style-type: none"> o Arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, o Hypertension artérielle non contrôlée, o Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, o Dyspnée sévère au repos (CTCAE de grade 3 ou plus) pour cause de complications malignes avancées, o Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie, o Une prolongation de l'intervalle QTc de Grade ≥ 2 à l'ECG, o Situations pouvant entraîner une prolongation de l'intervalle QT induite par le traitement ou une torsade pointes.

- Critères cérébraux – évaluation par IRM avec un agent de contraste, les patients devaient présenter l'un des critères suivants :
 - o Lésions cérébrales non traitées de taille > 2cm, sauf après discussion et validation de l'inclusion auprès du monitorat médical,
 - o Utilisation de corticoïdes systémiques à des doses quotidiennes > 2 mg de dexaméthasone (ou équivalent),
 - o Lésion cérébrale nécessitant un traitement local immédiat,
 - o Leptoméningite connue ou suspectée,
 - o Crises partielles généralisées ou complexes mal contrôlées (> 1 /semaine), ou progression neurologique due à des métastases cérébrales malgré un traitement ciblant le SNC.

Schéma de l'étude



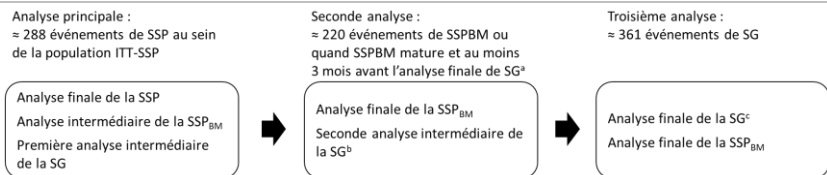
Traitements étudiés

- Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :
- Groupe tucatinib :**
- Tucatinib 600 mg per os (300 mg 2 fois par jour) aux jours 1 à 21 de chaque cycle de 21 jours,
 - Capécitabine 1000 mg/m² per os deux fois par jour de J1 à J14 de chaque cycle de 21 jours,
 - Trastuzumab :
Dose initiale de charge : 8 mg/kg de poids corporel en intraveineux à J1; Dose d'entretien : 6 mg/kg de poids corporel en intraveineux à J1 de chaque cycle suivant Ou
600 mg en sous-cutané une fois toutes les 3 semaines (une fois par cycle de 21 jours), sans dose initiale de charge.
- Groupe contrôle :**
- Placebo per os (2 fois par jour) de J1 à J21 de chaque cycle de 21 jours,
 - Capécitabine 1000 mg/m² per os deux fois par jour de J1 à J14 de chaque cycle de 21 jours,
 - Trastuzumab :
Dose initiale de charge : 8 mg/kg de poids corporel en intraveineux à J1; Dose d'entretien : 6 mg/kg de poids corporel en intraveineux à J1 de chaque cycle suivant Ou
600 mg en sous-cutané une fois toutes les 3 semaines (une fois par cycle de 21 jours), sans dose initiale de charge.
- Les traitements étaient administrés en continu (cycles de 21 jours) jusqu'à la survenue d'une toxicité ne pouvant être prise en charge, ou jusqu'à progression de la maladie, ou jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'à l'arrêt de l'étude par le promoteur. Les patients avec une progression de la maladie selon RECIST 1.1 et une progression isolée au niveau cérébral pouvait bénéficier d'un traitement local de leurs lésions cérébrales et continuer le traitement après validation du monitorat médical. Ces patients étaient considérés comme ayant une progression de la maladie pour l'analyse de la SSP.

	<p>Des modifications de dose des traitements étaient autorisés pour la sécurité du patient, notamment en cas d'hépatotoxicité (augmentation des enzymes hépatiques), de dysfonction ventriculaire gauche et de prolongation de l'intervalle QT.</p> <p><u>Principaux traitements concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Biphosphonates, dénsumab, support anti-infectieux/hématologique, traitement de la douleur, - Anti-diarrhéiques, antiémétiques, antiacides et laxatifs, - Crème topique 10% d'urée et autre traitement émollient pour la prophylaxie et le traitement du syndrome main-pied, - Traitement prophylactique et symptomatique des nausées et des vomissements, - En cas de nécessité d'une procédure chirurgicale, celles-ci étaient autorisées uniquement pour les lésions non-cibles et non cérébrales, seulement dans les situations où la maladie restait évaluable selon RECIST 1.1, et après accord du monitorat médical, - Après le début de l'étude, les patients pouvaient débuter un traitement systémique par corticoïdes pour contrôler les symptômes liés au SNC.
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), correspondant à la durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression (selon les critères RECIST 1.1) ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier) (Analyse ITT).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie globale (SG) : durée entre la date de la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause, 2. Survie sans progression chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion (SSPBM), évaluée par le CRI, selon RECIST 1.1 <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (TRO) évalué par le CRI selon RECIST 1.1 : proportion de patients montrant de manière documentée une réponse complète (RC) ou partielle (RP), - Survie sans progression évaluée par les investigateurs, selon RECIST 1.1, - Taux de réponse objective évalué par les investigateurs, selon RECIST 1.1, - Durée de la réponse objective évaluée par le CRI selon RECIST 1.1 : délai entre la date documentée de réponse (complète ou partielle) et celle de la progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier), - Durée de la réponse objective évaluée par les investigateurs selon RECIST 1.1, - Taux de bénéfice thérapeutique (TBC) évalué par le CRI selon RECIST 1.1 : proportion de patients présentant une réponse complète (RC), partielle (RP) ou une stabilisation de la maladie (maladie stable ou réponse incomplète ou maladie non-progressive) 6 mois après la randomisation, - Taux de bénéfice thérapeutique évalué par les investigateurs selon RECIST 1.1. <p>Critère de jugement exploratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie des patients mesurée par l'échelle EQ-5D-5L <p>Autres analyses exploratoires : efficacité intracérébrale du traitement, évaluée par le CRI selon les critères RANO-BM¹², chez les patients ayant des métastases cérébrales.</p>
Taille de l'échantillon	<p>L'étude a été conçue pour démontrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les critères de SSP et de SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En prenant l'hypothèse d'un Hazard Ratio (HR) de 0,67 pour le critère principal de SSP (correspondant à une médiane de SSP de 4,5 mois dans le bras contrôle et de 6,75 mois dans le bras expérimental), 288 événements devaient être rapportés pour atteindre une puissance de 90% avec un risque alpha bilatéral de 0,05, - En prenant l'hypothèse d'un HR de 0,70 pour le critère de SG (correspondant à une médiane de SG de 15,0 mois dans le bras contrôle et de 21,4 mois dans le bras expérimental), 361 événements devaient être rapportés pour atteindre une

¹² Lin NU, Lee EQ, Aoyama H et al. Response Assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16: 270-78

	<p>puissance de 80% avec un risque alpha bilatéral de 0,02, en prenant en compte deux analyses intermédiaires, ou une puissance de 88% avec un risque alpha bilatéral de 0,05,</p> <ul style="list-style-type: none"> - En prenant l'hypothèse d'un HR de 0,70 pour le critère de SSPBM (correspondant à une médiane de SSPBM de 4,5 mois dans le bras contrôle et de 6,75 mois dans le bras expérimental), 220 événements devaient être rapportés pour atteindre une puissance de 80% avec un risque alpha bilatéral de 0,05, en prenant en compte une analyse intermédiaire. <p>Afin de tenir compte de possibles arrêts prématurés d'étude, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 600 patients selon un ratio de randomisation 2 :1, pour détecter 361 événements de décès au cours d'une période de 59 mois après la randomisation du premier patient.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'analyse principale du critère de jugement principal a été conduite sur la population d'analyse de la SSP en intention de traiter (population ITT-SSP), définie par les 480 premiers patients randomisés dans l'étude (320 dans le groupe tucatinib et 160 dans le groupe contrôle). - Les analyses des critères de jugement secondaires de SG et de TRO ont été conduites sur la population d'analyse de la SG en intention de traiter (population ITT-SG), définie par l'ensemble des patients randomisés dans l'étude (N=612, 410 dans le groupe tucatinib et 202 dans le groupe contrôle). - L'analyse du critère de jugement secondaire SSP_{BM} a été conduite sur la population de patients en intention de traiter (population ITT-SSP_{BM}), définie par l'ensemble des patients avec métastases cérébrales randomisés de l'étude (N=291, 198 dans le groupe tucatinib et 93 dans le groupe contrôle). - Les analyses des critères de jugement secondaires de TRO selon les investigateurs, de durée de réponse objective et de TBC étaient réalisées sur l'ensemble des patients randomisés. Celle relative à la SSP selon les investigateurs était réalisée sur les 480 premiers patients randomisés au sein de la population ITT. - Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population d'analyse de la tolérance, définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Les patients ont été analysés selon le traitement effectivement reçu pendant l'étude (N=601, 404 dans le groupe tucatinib et 197 dans le groupe contrôle). <p><u>Analyses prévues au protocole</u></p> <p>Jusqu'à trois analyses étaient prévues au protocole (avec contrôle du risque alpha) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La première analyse était l'analyse principale de la SSP (critère principal), qui était prévue après qu'environ 288 événements, aient été rapportés au sein de la population ITT-SSP et que l'inclusion des patients ait été terminée. Si l'efficacité démontrée sur la SSP était significative, une analyse intermédiaire des 2 critères secondaires clés (SG et SSP_{BM}) était également réalisée à cette date. Si la SG et la SSP_{BM} étaient tous les 2 significatifs, lors de la première analyse intermédiaire, aucun autre test formel de ces critères n'était prévu par la suite. - Dans le cas contraire : <ul style="list-style-type: none"> o Si la SSP_{BM} était significative à la première analyse intermédiaire, aucune autre analyse de la SSP_{BM} n'était réalisée (analyse finale) mais une seconde analyse intermédiaire, était prévue pour la SG, après qu'environ 75% des événements de SG attendus aient été rapportés (271 événements) o Si la SSP_{BM} n'était pas significative à la première analyse intermédiaire, la seconde analyse de la SSP_{BM} était réalisée quand : <ol style="list-style-type: none"> a. Environ 220 événements de SSP_{BM} étaient rapportés ou que les données de SSP_{BM} étaient suffisamment matures et, b. Au moins 3 mois avant l'analyse finale planifiée de la SG. <p>Une analyse finale de la SG était prévue après qu'environ 361 événements de SG aient été rapportés dans la population ITT-SG. Si les deux conditions précitées (a et b) n'étaient pas remplies, les analyses de la SSP_{BM} et de la SG n'étaient pas réalisées et l'analyse finale de SSP_{BM} était effectuée au moment de l'analyse finale de la SG (361 événements).</p>



^a Si les deux conditions étaient remplies, alors cette analyse n'était pas réalisée
^b Si la SSP_{BM} était positive à l'analyse principale, la seconde analyse intermédiaire de la SG était réalisée quand 75% des événements de SG étaient rapportés (≈271 événements)
^c Seulement si les conditions pour la seconde analyse n'étaient pas remplies

Contrôle du risque alpha

Afin de maintenir un risque alpha global bilatéral de 0,05, la SSP a été testée à un risque alpha de 0,05 d'abord dans la population ITT-SSP puis, en cas de significativité, les critères secondaires de jugement clés ont été testés en utilisant la procédure de Holm.

Le risque alpha de 0,05 a été partagé entre les deux critères secondaires clés de SG et de SSP_{BM} de la façon suivante : un risque alpha de 0,02 pour la SG et de 0,03 pour la SSP_{BM}, chacun d'eux ayant été testé aux analyses intermédiaires et à l'analyse finale (si non rejeté lors de l'analyse intermédiaire).

Les bornes de significativité aux analyses intermédiaires ont été calculées selon une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming).

La stratégie d'allocation et de réallocation du risque alpha selon la procédure de Holm est présentée ci-dessous en débutant par un risque alpha de 0,03 pour la SG et de 0,02 pour la SSP_{BM} :

- Si les deux critères étaient significatifs lors de l'analyse 1 (analyse principale), aucune autre analyse statistique n'était réalisée sur la SG et la SSP_{BM},
- Si seulement un seul critère était significatif lors de l'analyse 1 (analyse principale), le risque alpha était réalloué à l'autre critère et celui-ci pouvait être testé à un risque alpha de 0,05,
- Si aucun des deux critères n'étaient significatifs lors de l'analyse 1 (analyse principale), les deux critères étaient ensuite testés de nouveau à l'analyse 2 sur la base des bornes de significativité initiales. Si l'un des critères était alors significatif, l'autre critère pouvait être testé de nouveau en utilisant les bornes de significativité modifiées.

Si une démonstration statistiquement significative était obtenue sur les deux critères SG et SSP_{BM}, alors une analyse du TRO évalué par le CRI était effectuée avec un risque alpha de 0,05.

Méthode d'analyse des critères de jugement

- **Critère principal**
 Les courbes de SSP ont été tracées par la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les deux traitements ont été testées par un test Log-Rank stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation). Les Hazard Ratio (HR), accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié (critères de stratification utilisés pour la randomisation). La valeur-p a été calculée à l'aide d'une procédure de re-randomisation (procédure de Rosenberg).
- **Critères secondaires clés**
 Les critères secondaires de SG et de SSP_{BM} ont été analysés selon les mêmes méthodes statistiques que l'analyse du critère de jugement principal (test Log-Rank stratifié et estimation des HR à l'aide d'un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié selon les critères utilisés pour la randomisation). Une analyse exploratoire a été prévue pour évaluer la SSP au sein du sous-groupe de patients sans métastase cérébrale parmi l'ensemble des patients randomisés.
- **Analyses pré-spécifiées, sans contrôle du risque alpha**

	<p>Des analyses en sous-groupes ont été menées sur le critère de jugement principal en fonction des variables suivantes : l'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans), l'origine ethnique (caucasien vs. non caucasien), la région (Etats-Unis d'Amérique vs. Reste du monde), la présence de métastases cérébrales à l'inclusion (oui vs. non), le statut hormonal (ER+ et/ou PR+ vs. ER-/PR-) et le statut ECOG (0 vs. 1).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère principal de SSP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluations manquantes ignorées : les patients avec au moins 2 évaluations manquantes consécutives avant le décès ou la progression de la maladie étaient considérés comme ayant un événement à la date du décès ou de la progression de la maladie, - Evaluations manquantes imputées : les patients avec au moins 2 évaluations manquantes consécutives avant le décès ou la progression de la maladie étaient considérés comme ayant un événement à la date de l'évaluation prévue suivante après la dernière évaluation non manquante, - Pour les patients ayant reçu un nouveau traitement anti-cancéreux avant le décès ou la progression de la maladie : ne pas considérer ces nouveaux traitements anticancéreux (traitement systémique, radiothérapie ou chirurgie) comme une cause de censure, - Pour les patients ayant reçu un nouveau traitement anti-cancéreux avant le décès ou la progression de la maladie : ne pas considérer la radiothérapie comme une cause de censure. <p>A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les autres critères de jugement secondaires (analyses exploratoires).</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Le protocole initial a fait l'objet de 10 amendements, la plupart faisant suite à une demande de la FDA. Ces amendements au protocole ont été faits avant la date de l'extraction des données pour l'analyse principale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amendement du 25 septembre 2015 : suite à cet amendement et en concertation avec la FDA, il a été décidé de retirer l'analyse intermédiaire de la SSP comme critère principal de l'étude, - Amendement du 26 janvier 2016 : la limite de taille de certaines métastases cérébrales a été enlevée pour permettre l'inclusion de patients à haut risque, - Amendement du 6 juillet 2016 : utilisation des critères RECIST 1.1 pour l'évaluation des critères d'efficacité, - Amendement du 29 novembre 2016 : augmentation de la taille d'échantillon de 180 à 480 patients afin de fournir une puissance statistique suffisante pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires clés, - Amendement du 12 novembre 2018 : Seagen devient promoteur de l'étude HER2CLIMB suite au rachat de Cascadian Therapeutics. Suite à cet amendement, la taille de l'échantillon a été de nouveau augmentée de 480 à 600 patients de façon à pouvoir démontrer une différence significative sur les critères de jugement secondaires de SSP_{BM} et de SG. La méthode statistique de test des critères secondaires clés a également été modifiée de façon à pouvoir tester de façon parallèle (et non plus hiérarchique) les critères de SG et de SSP_{BM}, - Amendement du 25 mars 2019 : suite à cet amendement, et en accord avec la FDA, la date d'analyse du critère principal de SSP a été modifiée sur la base des 480 premiers patients randomisés et l'inclusion finalisée de tous les patients. Des clarifications ont été apportées sur les dates de l'analyse intermédiaire de SG. <p>A noter que le protocole a été également amendé après la date de l'extraction des données pour l'analyse principale, pour permettre aux patients du groupe placebo de recevoir tucatinib ; une levée de l'aveugle a été effectuée à ce moment-là (amendement du 27 novembre 2019, version 11 du protocole). Une analyse exploratoire de la SG et de la SSP évaluée par les investigateurs a également ajoutée à 2 ans et 3 ans après l'inclusion du dernier patient dans cette version 11 du protocole.</p>

Résultats :

Effectifs

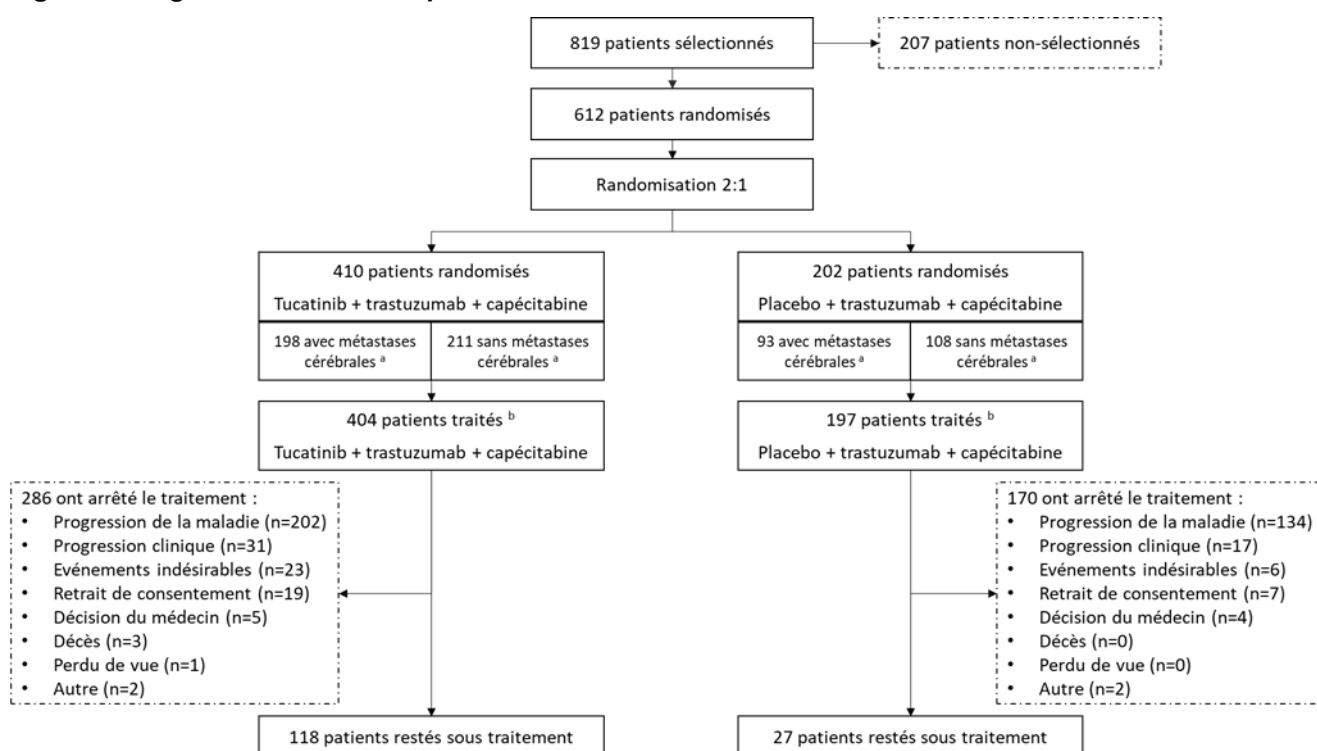
Au total, 612 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ration 2 :1 :

- 410 patients dans le groupe tucatinib+trastuzumab+capécitabine,
- 202 patients dans le groupe placebo+trastuzumab+capécitabine.

Il est noté que 207 patients présélectionnés n'ont pas été randomisés. La raison la plus fréquente de l'échec de l'inclusion a été le non-respect du critère « carcinome mammaire HER2+ confirmé histologiquement par le laboratoire central » chez 45/ 207 patients (21,7 %).

Six patients randomisés dans le groupe tucatinib et 5 patients randomisés dans le groupe contrôle n'ont pas reçu le traitement de l'étude.

Figure 1. Diagramme de flux des patients dans l'étude HER2CLIMB



Une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 21/612 patients (3,4%).

Tableau 1. Populations d'analyse dans l'étude HER2CLIMB

	Groupe tucatinib (N=410)	Groupe placebo (N=202)	Total (N=612)
Population d'analyse en ITT, n(%)	410 (100)	202 (100)	612 (74,7)
ITT-SG	410 (100)	202 (100)	612 (100)
ITT-SSP	320 (78,0)	160 (79,2)	480 (78,4)
ITT-SSP _{BM}	198 (48,3)	93 (46,0)	291 (47,5)
Population de tolérance	404 (98,5)	197 (97,5)	601 (98,2)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients de la population ITT-SG (ensemble des patients randomisés) étaient majoritairement des femmes (99,2%), d'âge médian 54 ans, avec un score de performance ECOG de 0 (48,7%) ou 1 (51,3%). A l'entrée dans l'étude, les patients avaient une maladie au stade métastatique pour 99,5% d'entre elles (609/612). Une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs (aux œstrogènes et/ou à la progestérone) était présente chez 60,5% des patients (370/612). Un total de 291/612 patients (47,5%) avait des antécédents de métastases cérébrales ou des métastases cérébrales à l'entrée. Les patients avaient reçu en moyenne 3,1 lignes de traitement antérieures au stade

métastatique. Ils avaient tous reçus du trastuzumab (100%) et du trastuzumab emtansine (T-DM1) (100%) et quasiment tous du pertuzumab (99,7%).

Les caractéristiques démographiques et cliniques du sous-groupe de patients avec métastases cérébrales étaient comparables à celles de la population ITT-SG et homogènes dans les deux groupes.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude HER2CLIMB (population ITT-SG)

	Groupe tucatinib (N=410)	Groupe placebo (N=202)	Total (N=612)
Age, années			
Moyenne (ET)	53,8 (11,3)	54,2 (10,4)	54,0 (11,0)
Médiane	55,0	54,0	54,0
Min, Max	22, 80	25, 82	22, 82
Catégorie d'âge, n (%)			
<65 ans	328 (80,0)	168 (83,2)	496 (81,0)
≥65 ans	82 (20,0)	34 (16,8)	116 (19,0)
Sexe, n (%)			
Homme	3 (0,7)	2 (1,0)	5 (0,8)
Femme	407 (99,3)	200 (99,0)	607 (99,2)
Score de performance ECOG ^a, n (%)			
0	204 (49,8)	94 (46,5)	298 (48,7)
1	206 (50,2)	108 (53,5)	314 (51,3)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (mois) ^b			
N	391	196	587
Moyenne (ET)	59,9 (43,0)	69,3 (62,2)	63,1(50,4)
Médiane	48,1	49,1	48,9
Min, max	7,0 ; 234,8	8,7 ; 447,5	7,0 ; 447,5
Délai entre le diagnostic de maladie métastatique et la randomisation (mois) ^b			
N	405	199	604
Moyenne (ET)	32,5 (25,5)	34,6 (27,5)	33,2 (26,2)
Médiane	26,5	27,7	26,8
Min, max	0,3 ; 181,3	1,0 ; 194,1	0,3 ; 194,1
Statut de la maladie à l'entrée dans l'étude, n (%)			
Localement avancée, non résécable	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,5)
Métastatique	409 (99,8)	200 (99,0)	609 (99,5)
Statut récepteur hormonaux (œstrogène ou progestérone), n (%)			
Positif pour l'un des deux ou les deux	243 (59,3)	127 (62,9)	370 (60,5)
Négatif pour les deux	161 (39,3)	75 (37,1)	236 (38,6)
Autre	6 (1,5)	0	6 (1,0)
Stade lors du diagnostic initial, n (%)			
Stade 0 – III	264 (64,4)	122 (60,4)	386 (63,1)
Stade IV	143 (34,9)	77 (38,1)	220 (35,9)
Non disponible	3 (0,7)	3 (1,5)	6 (1,0)
Sites métastatiques, n (%)			
Patients avec antécédents de métastases cérébrales ou avec métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude	198 (48,3)	93 (46,0)	291 (47,5)
Patients avec des métastases non cérébrales à l'entrée dans l'étude	402 (98,0)	198 (98,0)	600 (98,0)

a. Dernière valeur non manquante avant ou le jour de la première dose de traitement de l'étude

b. Un jour manquant était imputé comme le Jour 15 du même mois

Tableau 3. Variables de stratification à la randomisation (population ITT-SG)

	Groupe tucatinib (N=410)	Groupe placebo (N=202)	Total (N=612)
Présence ou antécédents de métastases cérébrales, n (%)			
Oui	199 (48,5)	97 (48,0)	296 (48,4)
Non	211 (51,5)	105 (52,0)	316 (51,6)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	206 (50,2)	101 (50,0)	307 (50,2)
1	204 (49,8)	101 (50,0)	305 (49,8)
Région du Monde, n (%)			
Etats-Unis d'Amérique	220 (53,7)	111 (55,0)	331 (54,1)
Canada	26 (6,3)	12 (5,9)	38 (6,2)
Reste du Monde	164 (40,0)	79 (39,1)	243 (39,7)

Tableau 4. Traitements antérieurs (population ITT-SG)

	Groupe tucatinib (N=410)	Groupe placebo (N=202)	Total (N=612)
Nombre de lignes antérieures de traitement			
n	410	202	612
Moyenne (ET)	4,0 (1,8)	4,0 (1,9)	4,0 (1,8)
Médiane	4,0	4,0	4,0
Min, Max	2, 14	2, 17	2, 17
Nombre de lignes antérieures de traitement au stade métastatique			
n	409	202	611
Moyenne (ET)	3,1 (1,6)	3,0 (1,6)	3,1 (1,6)
Médiane	3,0	3,0	3,0
Min, Max	1, 14	1, 13	1, 14
Traitement anti-cancéreux et stade de la maladie, n (%)			
Pertuzumab	409 (99,8)	201 (99,5)	610 (99,7)
Stade néoadjuvant/adjuvant seulement	38 (9,3)	16 (7,9)	54 (8,8)
Stade métastatique seulement	354 (86,3)	174 (86,1)	528 (86,3)
Aux stades néoadjuvant/adjuvant et métastatique	17 (4,1)	11 (5,4)	28 (4,6)
Trastuzumab emtansine (T-DM1)	410 (100)	202 (100)	612 (100)
Stade néoadjuvant/adjuvant seulement	3 (0,7)	4 (2,0)	7 (1,1)
Stade métastatique seulement	406 (99,0)	198 (98,0)	604 (98,7)
Aux stades néoadjuvant/adjuvant et métastatique	1 (0,2)	0	1 (0,2)
Trastuzumab	410 (100)	202 (100)	612 (100)
Stade néoadjuvant/adjuvant seulement	25 (6,1)	14 (6,9)	39 (6,4)
Stade métastatique seulement	233 (56,8)	129 (63,9)	362 (59,2)
Aux stades néoadjuvant/adjuvant et métastatique	152 (37,1)	59 (29,2)	211 (34,5)
Paclitaxel	181 (44,1)	88 (43,6)	269 (44,0)
Stade néoadjuvant/adjuvant seulement	41 (10,0)	25 (12,4)	66 (10,8)
Stade métastatique seulement	120 (29,3)	59 (29,2)	179 (29,2)
Aux stades néoadjuvant/adjuvant et métastatique	20 (4,9)	4 (2,0)	24 (3,9)
Docétaxel	312 (76,1)	152 (75,2)	464 (75,8)
Stade néoadjuvant/adjuvant seulement	84 (20,5)	30 (14,9)	114 (18,6)
Stade métastatique seulement	176 (42,9)	93 (46,0)	269 (44,0)
Aux stades néoadjuvant/adjuvant et métastatique	52 (12,7)	29 (14,4)	81 (13,2)
Lapatinib	24 (5,9)	10 (5,0)	34 (5,6)
Capécitabine	11 (2,7)	2 (1,0)	13 (2,1)
Autre	346 (84,4)	165 (81,7)	511 (83,5)

Tableau 5. Caractéristiques des patients avec métastases cérébrales (population ITT-SSPBM)

	Tucatinib + trastu + capé (N=198) n (%)	Trastu + capé (N=93) n (%)	Total (N=291) n (%)
Statut de la maladie métastatique cérébrale à l'inclusion			
Traitée et stable ^a	80 (40,4)	37 (39,8)	117 (40,2)
Traitée et progressant ^b	74 (37,4)	34 (36,6)	108 (37,1)
Non traitée ^c	44 (22,2)	22 (23,7)	66 (22,7)
Antécédents de chirurgie pour métastases cérébrales			
Oui	33 (16,7)	13 (14,0)	46 (15,8)
Non	165 (83,3)	80 (86,0)	245 (84,2)
Antécédents de radiothérapie des métastases cérébrales			
Oui	140 (70,7)	64 (68,8)	204 (70,1)
Non	58 (29,3)	29 (31,2)	87 (29,9)

► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT-SSP)

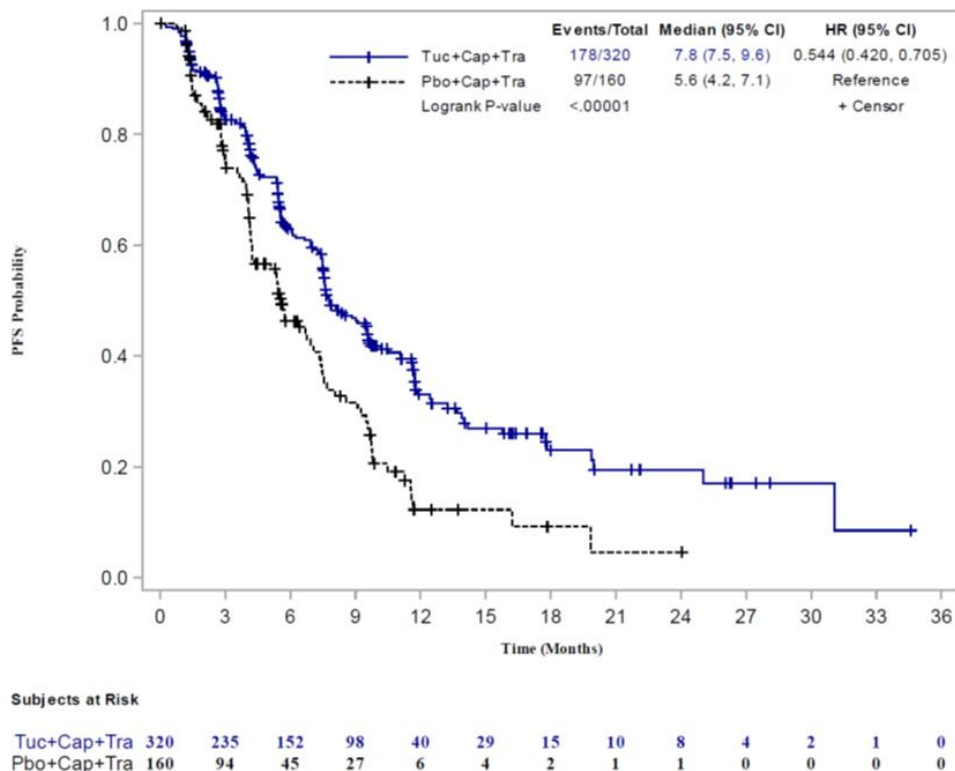
Au 04/09/2019, lors de l'analyse principale, après observation de 275 événements de décès ou progression dans la population ITT-SSP, avec un suivi médian de 10,4 mois, la médiane de survie sans progression a été de 7,8 mois dans le groupe tucatinib (IC95% [7,5-9,6]) et de 5,6 mois dans le groupe placebo (IC95% [4,2-7,1]) en association au trastuzumab et à la capécitabine, soit un **gain de +2,2 mois en faveur du tucatinib** (HR = 0,54 ; IC95 % [0,42 - 0,71] ; p < 0,00001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

Tableau 6. Survie sans progression, évaluée par un CRI (critère de jugement principal), étude HER2CLIMB (population ITT-SSP, analyse principale)

	Groupe tucatinib (N=320)	Groupe placebo (N=160)
n événements, n (%)	178 (55,6)	97 (60,6)
n de patients censurés, n (%)	142 (44,4)	63 (39,4)
<i>dont patients ayant pris un nouveau traitement anticancéreux avant la progression ou le décès</i>	75 (23,4)	47 (29,4)
Médiane de SSP, mois [IC95%]	7,8 [7,5 ; 9,6]	5,6 [4,2 ; 7,1]
HR stratifié ^a [IC95%]	0,544 [0,420 ; 0,705]	
p	< 0,00001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative	
Taux de SSP, % [IC95%] :		
à 6 mois	62,9 [56,9 ; 68,4]	46,3 [37,2 ; 54,9]
à 12 mois	33,1 [26,6 ; 39,7]	12,3 [6,0 ; 20,9]

a stratifié sur les facteurs de stratification à la randomisation

Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI (critère de jugement principal) – étude HER2CLIMB (population ITT-SSP, analyse principale)



Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (cf. annexe). Les analyses de sensibilités effectuées pour le critère de jugement principal, prévues au protocole, ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale. En particulier, selon les critères de censures retenus pour l'analyse principale, les patients recevant un nouveau traitement anticancéreux avant l'événement de progression ou de décès ont été censurés, et l'analyse de sensibilité en incluant ces patients a été cohérente avec l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

L'analyse principale de la survie sans progression (critère de jugement principal) a eu lieu le 4 septembre 2019. Cette analyse étant significative, l'analyse intermédiaire de la SG et la SSP_{BM} (critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses) a été réalisée selon la procédure prévue au protocole, à la même date. Les seuils de significativité étaient de 0,0074 pour la SG et de 0,0080 pour la SSP_{BM}.

1. Survie globale (SG)

Au 04/09/2019, lors de l'analyse principale, après observation de 215 événements de décès dans la population ITT-SG, avec un suivi médian de 14 mois, la médiane de survie globale a été de 21,9 mois dans le groupe tucatinib (IC95% [18,3-31,0]) et de 17,4 mois dans le groupe placebo (IC95% [13,6-19,9]) en association au trastuzumab et à la capécitabine, soit un **gain de +4,5 mois en faveur du tucatinib** (HR = 0,66 ; IC95% [0,50 - 0,88] ; p = 0,0048, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0074 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

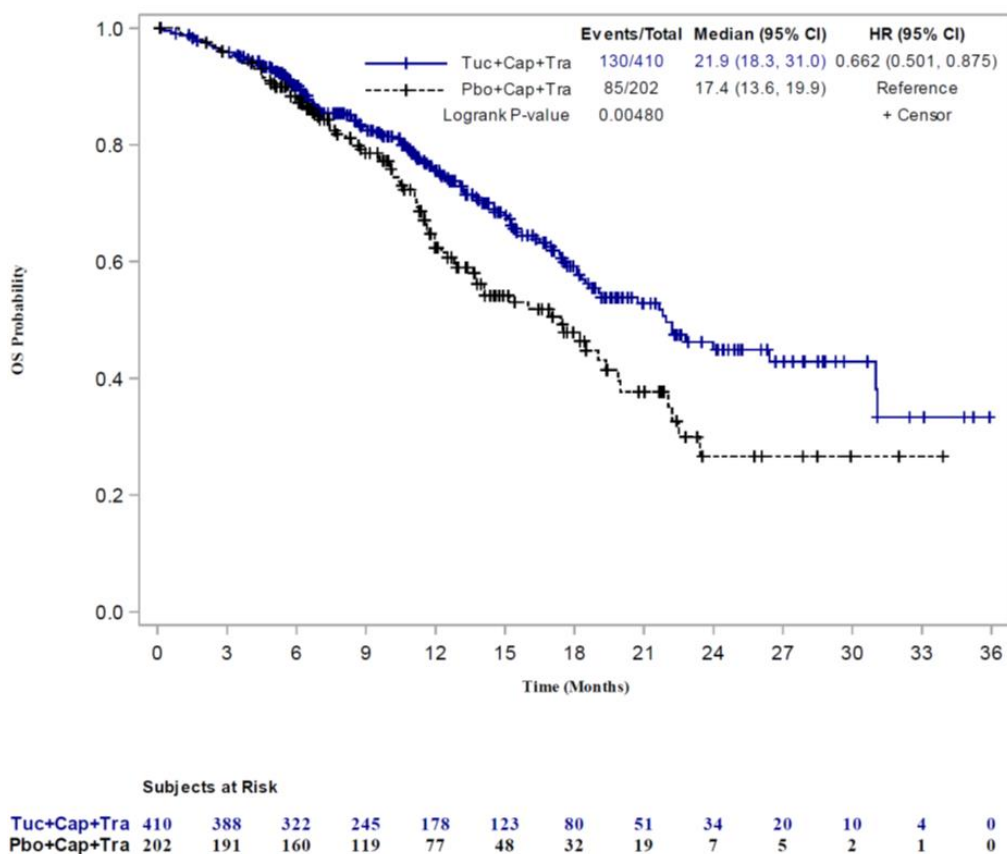
Tableau 7. Survie globale (critère de jugement secondaire), étude HER2CLIMB (population ITT-SG, analyse principale)

	Groupe tucatinib (N=410)	Groupe placebo (N=202)
n événements de décès, n (%)	130 (31,7)	85 (42,1)
Médiane de SG, mois [IC95%]	21,9 [18,3 ; 31,0]	17,4 [13,6 ; 19,9]
HR stratifié ^a [IC95%] ^b p	0,662 [0,501 ; 0,875] = 0,0048, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0074 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative	
Taux de SG, % [IC95%] :		
à 6 mois	75,5 [70,4 ; 79,9]	62,4 [54,1 ; 69,5]
à 12 mois	44,9 [36,6 ; 52,8]	26,6 [15,7 ; 38,7]

a stratifié sur les facteurs de stratification à la randomisation

b IC99,2% = [0,453 ; 0,969]

Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire) – étude HER2CLIMB (population ITT-SG, analyse principale)



Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (cf. annexe).

Des données de suivi à 29,6 mois dans la population ITT-SG suggèrent une médiane de SG de 24,7 mois dans le groupe tucatinib et de 19,2 mois dans le groupe placebo.

Une analyse finale de la survie globale sera réalisée après qu'environ 361 événements auront été rapportés dans la population ITT-SG (analyse prévue en Q2 2023).

2. SSP des patients avec métastases cérébrales à l'inclusion (métastases cérébrales non traitées et ne nécessitant pas de traitement local immédiat ou déjà traitées localement et sans nécessité d'un retraitement local immédiat – cf. critères d'inclusion de l'étude pour la définition complète)

Au 04/09/2019, lors de l'analyse principale, après observation de 157 événements de décès ou progression dans la population ITT-SSP_{BM} (durée de suivi médian non disponible), la médiane de survie sans progression a été de 7,6 mois dans le groupe tucatinib (IC95% [6,2-9,5]) et de 5,4 mois dans le groupe placebo (IC95% [4,1-5,7]) en association au trastuzumab et à la capécitabine, soit un **gain de +2,2 mois en faveur du tucatinib** (HR = 0,48 ; IC95 % [0,34 - 0,69] ; p < 0,00001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0080 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

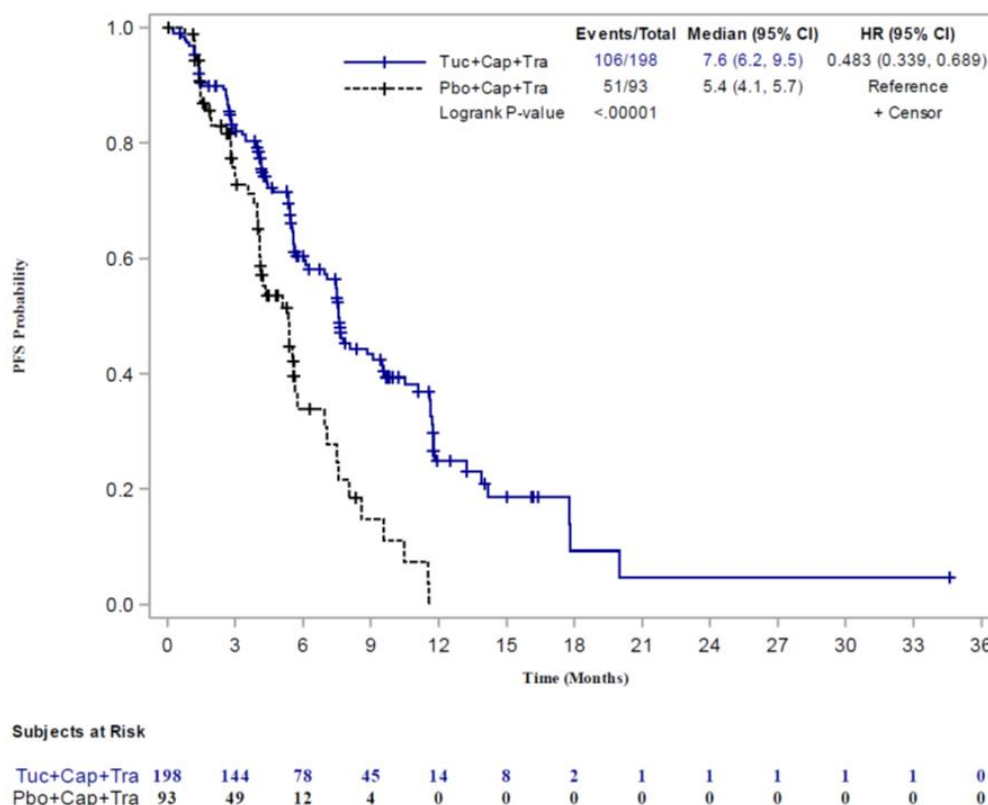
Tableau 8. Survie sans progression des patients avec métastases cérébrales à l'inclusion, évaluée par un CRI (critère de jugement principal), étude HER2CLIMB (population ITT-SSPBM, analyse principale)

	Groupe tucatinib (N=198)	Groupe placebo (N=93)
n événements, n (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
n de patients censurés, n (%)	92 (46,5)	42 (45,2)
Médiane de SSP, mois [IC95%]	7,6 [6,2 ; 9,5]	5,4 [4,1 ; 5,7]
HR stratifié ^a [IC95%] ^b	0,483 [0,339 ; 0,689]	
p	< 0,00001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0080 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative	
Taux de SSP, % [IC95%] :		
à 6 mois	60,4 [52,4 ; 67,5]	33,9 [21,0 ; 47,2]
à 12 mois	24,9 [16,5 ; 34,3]	Non disponible

a stratifié sur les facteurs de stratification à la randomisation

b IC99,2% = [0,299 ; 0,782]

Figure 4. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion, évaluée par un CRI (critère de jugement secondaire) – étude HER2CLIMB (population ITT-SSPBM, analyse principale)



Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (cf. annexe).

3. Taux de réponse objective (TRO), critère de jugement secondaire avec analyse prévue au protocole en cas démonstration statistiquement significative sur les deux critères SG et SSPBM

Au total, 340/410 patients (83%) dans le groupe tucatinib et 171/202 patients (84,7%) dans le groupe placebo avaient une maladie mesurable à l'inclusion selon les critères RECIST 1.1. Au 04/09/2019, chez ces patients, le taux de réponse objective a été statistiquement supérieur dans le groupe tucatinib (40,6%, IC95% [35,3 ; 46,0]) par rapport au groupe contrôle (22,8%, IC95% [16,7 ; 29,8] ; $p=0,00008$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

Tableau 9. TRO chez les patients avec lésion mesurable à l'inclusion, évaluée par un CRI (critère de jugement secondaire), étude HER2CLIMB (population ITT-SG avec maladie mesurable à l'inclusion, analyse principale)

	Groupe tucatinib (N=340)	Groupe placebo (N=171)
Meilleure réponse		
Réponse complète	3 (0,9)	2 (1,2)
Réponse partielle	135 (39,7)	37 (21,6)
Maladie stable	155 (45,6)	100 (58,5)
Maladie progressant	27 (7,9)	24 (14,0)
Non évaluable (NE)	0	1 (0,6)
Non disponible ^a	20 (5,9)	7 (4,1)
Patients avec réponse objective ou RC confirmée ou RP, n	138	39
Taux de réponse objective, % IC95%	40,6 (35,3 ; 46,0)	22,8 (16,7 ; 29,8)
p (test χ^2 MH)	0,00008 inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 bilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative	

^a Patients sans évaluation de la réponse post-inclusion

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

Les résultats des autres critères secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses sont résumés en annexe, à titre exploratoire.

► Traitements ultérieurs reçus

A la date de l'analyse principale de la survie sans progression (4 septembre 2019), 69,2% (202/292) des patients du groupe tucatinib avaient reçu un traitement anti-cancéreux ultérieur contre 79,4% (139/175) dans le groupe placebo, principalement des traitements anti-HER2 (56,2% vs. 68,0%), incluant des anticorps (50% vs. 57,1%) principalement du trastuzumab, et des inhibiteurs de tyrosine kinase (16,8% vs. 24,0%) principalement du lapatinib.

A noter que suite à l'amendement du protocole en novembre 2019 ayant permis aux patients du groupe placebo de recevoir tucatinib, un total de 26/202 patients (12,9%) du groupe placebo ont reçu tucatinib.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans l'étude HER2CLIMB dans une analyse exploratoire à l'aide du questionnaire générique EQ-5D-5L. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,

- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- l'analyse a porté sur une partie seulement des patients inclus dans l'étude (217 patients dans le groupe tucatinib et 113 patients dans le groupe contrôle).

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Il est souligné l'absence de donnée collectée à l'aide d'une échelle de QDV spécifique du cancer et en particulier du cancer du sein, alors que ces échelles sont disponibles.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique de phase 2 HER2CLIMB

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse principale du 04/09/2019, après un suivi médian de 14 mois. Au total, au 04/09/2019, 601 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n = 404 patients du groupe tucatinib et n = 197 patients du groupe placebo).

La durée médiane de traitement par tucatinib/placebo dans le groupe tucatinib a été de 5,8 mois (41 semaines) et dans le groupe placebo de 4,4 mois. Le temps médian sous traitement par capécitabine a été de 5,7 mois dans le groupe tucatinib comparé à 4,4 mois dans le groupe placebo. Le temps médian sous traitement par trastuzumab était de 6,0 mois dans le groupe tucatinib comparé à 4,6 mois dans le groupe placebo.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,3% (401/404) des patients dans le groupe tucatinib et 97,0% (191/197) des patients dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$) lors du traitement par tucatinib ont été par rapport au placebo, en association à la capécitabine et au trastuzumab : les diarrhées (80,9% vs 53,3%), le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) (63,4% vs 52,8%), les nausées (58,4% vs 53,7%), la fatigue (45,0% vs 43,1%), les vomissements (35,9% vs 25,4%), les stomatites (25,5% vs 14,2%), la perte d'appétit (24,8% vs 19,8%), les céphalées (21,5% vs 20,3%), une augmentation du taux des ASAT (21,3% vs 11,2%), une augmentation du taux des ALAT (20,0% vs 6,6%), l'anémie (19,8% vs 11,7%), une augmentation du taux de bilirubine (18,6% vs 10,2%) et une hypokaliémie (15,8% vs 12,2%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 55,2% dans le groupe tucatinib et 48,7% dans le groupe placebo. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans le groupe tucatinib par rapport au groupe placebo : syndrome main-pied (13,1% vs 9,1%) et diarrhées (12,9% vs 8,6%). Un EI grave a été rapporté chez 25,7% des patients du groupe tucatinib versus 26,9% du groupe placebo.

L'incidence des arrêts définitifs de traitement par tucatinib/placebo suite à la survenue d'un EI a été de 5,7% dans le groupe tucatinib par rapport à 3,0% dans le groupe placebo. Un EI a entraîné une modification de dose de tucatinib/placebo (réduction ou interruption) chez 54,5% des patients du groupe tucatinib et 41,1% du groupe placebo, principalement en raison des diarrhées.

Au total, 14 décès ont été rapportés au cours de l'étude en dehors d'un contexte de progression de la maladie : 8 décès dans le groupe tucatinib (2,0% des patients) et 6 dans le groupe contrôle (3,0% des patients).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Diarrhées : **des diarrhées de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 12,9% des patients du groupe tucatinib (versus 8,6% des patients du groupe placebo).** Le délai médian d'apparition de la diarrhée après le début du traitement était de 12 jours dans le groupe tucatinib et 79,6% des événements ont été résolus, avec un délai médian de résolution de 8

jours. Deux patients ayant développé une diarrhée de grade 4 sont ensuite décédés, la diarrhée ayant contribué au décès.

- Toxicité hépatique : **un cas de toxicité hépatique sévère selon la règle de Hy (transaminases > 3N et bilirubine >2N)** a été rapporté dans le groupe tucatinib, avec évolution favorable et poursuite du traitement avec réduction des doses de tucatinib et de capécitabine.

A noter que le syndrome main-pied est un effet indésirable connu de la capécitabine.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TUKYSA (tucatinib) (version 0.3 du 4 novembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Diarrhée - Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo- fœtale
Informations manquantes	- Patients ayant précédemment reçu des doses cumulées équivalentes à > 360 mg/m ² de doxorubicine - Patients porteurs connus de l'hépatite B et/ou hépatite C, ou avec une hépatite auto-immune, une cholangite sclérosante, ou une affection hépatique connue - Tolérance à long terme

7.3.1 Données issues des PSUR

Le premier rapport périodique semestriel d'évaluation des risques et des bénéfices (PBRER) de TUKYSA (tucatinib) couvre la période de référence du 17 avril 2020 au 16 octobre 2020. Aucun nouveau signal n'a été identifié dans ce rapport.

7.3.2 Données issues du RCP

« Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...] *Diarrhée*

Des cas de diarrhée, dont certains associés à des événements sévères tels qu'une déshydratation, une hypotension, des lésions rénales aiguës et le décès, ont été signalés durant le traitement par le tucatinib (voir rubrique 4.8). Si une diarrhée survient, des anti-diarrhéiques doivent être administrés si le tableau clinique le justifie. En cas de diarrhée de grade ≥ 3 , il conviendra de suspendre le traitement par le tucatinib, puis de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.2). Des examens diagnostiques devront être effectués si le tableau clinique le justifie afin d'exclure des causes infectieuses en cas de diarrhée de grade 3 ou 4 ou de diarrhée de tout grade associée à des complications (déshydratation, fièvre, neutropénie). [...] »

« Rubrique 4.8 Effets indésirables

[...] Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine

Dans l'étude HER2CLIMB, une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine est survenue chez 41 % des patients traités par le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Des événements de grade 3 et plus se sont produits chez 9 % des patients. L'élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine a conduit à une réduction de la dose chez 9 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 1,5 % des patients. Le délai médian d'apparition des élévations du taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine, tous grades confondus, a été de 37 jours ; 84 % des événements

se sont résolus, avec un délai médian de résolution de 22 jours. Une surveillance du patient et une modification de la dose (y compris un éventuel arrêt du traitement) doivent être envisagées (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Diarrhée

Dans l'étude HER2CLIMB, une diarrhée est survenue chez 82 % des patients traités par le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Une diarrhée de grade 3 ou plus est survenue chez 13 % des patients. Deux patients ayant développé une diarrhée de grade 4 sont ensuite décédés, la diarrhée ayant contribué au décès. La diarrhée a conduit à une réduction de la dose chez 6 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients. Le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, a été de 12 jours ; 81 % des cas de diarrhée se sont résolus, avec un délai médian de résolution de 8 jours. L'utilisation prophylactique d'anti-diarrhéiques n'a pas été nécessaire. Des médicaments anti-diarrhéiques ont été utilisés pendant moins de la moitié des cycles de traitement durant lesquels des cas de diarrhée étaient rapportés. La durée médiane d'utilisation des anti-diarrhéiques a été de 3 jours par cycle (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatinine sans altération de la fonction rénale

Une augmentation de la créatinine sérique a été observée chez des patients traités par le tucatinib en raison de l'inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine, sans que la fonction glomérulaire n'ait été affectée. Dans les études cliniques, les augmentations de la créatinine sérique (augmentation moyenne de 30 %) se sont produites durant le premier cycle de traitement par le tucatinib ; les taux sont ensuite restés élevés mais stables tout au long du traitement et l'augmentation a été réversible à l'arrêt du traitement. [...] »

07.4 Données d'utilisation

TUKYSA (tucatinib) a été disponible en France du 7 juillet au 9 décembre 2020 dans le cadre d'ATU nominatives (nombre de patients traités = 47).

Entre le 9 décembre 2020 et le 15 mars 2021 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « en association avec trastuzumab et capécitabine chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif ("HER2+") localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) chez les patients ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER2 ». En date du 18 février 2021, un total de 118 patients avaient été inclus (dont 25 patients initialement pris en charge dans le cadre d'ATU nominatives).

Aucune donnée d'utilisation de TUKYSA (tucatinib) relative aux ATU octroyées n'a été déposée par le laboratoire (le premier rapport doit être déposé fin juin auprès de l'ANSM).

07.5 Résumé & discussion

La demande de prise en charge de TUKYSA (tucatinib), en association à la capécitabine et au trastuzumab dans le cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique préalablement traités par trastuzumab, pertuzumab et T-DM1, repose sur une étude clinique de phase II : l'étude HER2CLIMB. Cette étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, a comparé le tucatinib au placebo en termes de survie sans progression (SSP, critère de jugement principal), tous deux en association avec le trastuzumab et la capécitabine chez 612 patients adultes.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Un total de 612 patients a été randomisé dans l'étude selon un ratio 2 :1 (410 patients dans le groupe tucatinib et 202 patients dans le groupe placebo) pour recevoir tucatinib ou un placebo, en association à la capécitabine et au trastuzumab. Il est souligné que la capécitabine a été administrée à la posologie de 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours par cycle, **posologie inférieure à celle de l'AMM de capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer du sein**

(1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) mais identique à la posologie de capécitabine en association à TYVERB (lapatinib) selon l'AMM de TYVERB (lapatinib).

Les patients étaient majoritairement des femmes (99,2%), d'âge médian 54 ans, avec un score de performance ECOG de 0 (48,7%) ou 1 (51,3%). A l'entrée dans l'étude, les patients avaient une maladie au stade métastatique pour 99,5% d'entre elles (609/612). Une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs (aux œstrogènes et/ou à la progestérone) était présente chez 60,5% des patients (370/612). Un total de 291/612 patients (47,5%) avait des antécédents de métastases cérébrales ou des métastases cérébrales à l'entrée. Les patients avaient reçu en moyenne 3,1 lignes de traitement antérieures au stade métastatique. Ils avaient tous reçus du trastuzumab (100%) et du trastuzumab emtansine (T-DM1) (100%) et quasiment tous du pertuzumab (99,7%).

Lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 10,4 mois, une différence statistiquement significative en termes de SSP (critère de jugement principal) a été démontrée, avec une SSP médiane de 7,8 mois dans le groupe tucatinib (IC95% [7,5-9,6]) et de 5,6 mois dans le groupe placebo (IC95% [4,2-7,1]) en association au trastuzumab et à la capécitabine, soit un gain de +2,2 mois en faveur du tucatinib (HR = 0,54 ; IC95 % [0,42 - 0,71], p<0,00001).

Une différence statistiquement significative en termes de survie globale (critère de jugement secondaire avec gestion de la multiplicité des analyses) a également été démontrée, avec un gain de +4,5 mois en faveur du tucatinib (médiane de survie globale de 21,9 mois dans le groupe tucatinib (IC95% [18,3-31,0]) et de 17,4 mois dans le groupe placebo (IC95% [13,6-19,9])), après un suivi médian de 14 mois (HR= 0,66 ; IC95% [0,50 – 0,88], p=0,0048).

La SSP des patients avec métastases cérébrales à l'inclusion (critère de jugement secondaire avec gestion de la multiplicité des analyses) a également été supérieure dans le groupe tucatinib par rapport au groupe placebo, avec un gain de +2,2 mois en faveur du tucatinib (HR = 0,48 ; IC95 % [0,34 - 0,69], p<0,00001).

Des données de suivi à 29,6 mois dans la population ITT-SG suggèrent une médiane de SG de 24,7 mois dans le groupe tucatinib et de 19,2 mois dans le groupe placebo.

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans une analyse exploratoire à l'aide du questionnaire générique EQ-5D-5L. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats. Il est souligné l'absence de donnée collectée à l'aide d'une échelle de QDV spécifique du cancer et en particulier du cancer du sein, alors que ces échelles sont disponibles.

► Tolérance

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,3% (401/404) des patients dans le groupe tucatinib et 97,0% (191/197) des patients dans le groupe placebo. Le profil de tolérance est marqué par des diarrhées (80,9% vs 53,3%), un syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) (63,4% vs 52,8%) et des nausées (58,4% vs 53,7%). Les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans le groupe tucatinib par rapport au groupe placebo : syndrome main-pied (13,1% vs 9,1%) et diarrhées (12,9% vs 8,6%). A noter que le syndrome main-pied est un effet indésirable connu de la capécitabine.

Un EI a entraîné une modification de dose de tucatinib/placebo (réduction ou interruption) chez 54,5% des patients du groupe tucatinib et 41,1% du groupe placebo, principalement en raison des diarrhées.

► Discussion

Une différence statistiquement significative en survie globale a été démontrée avec tucatinib versus placebo, en association à la chimiothérapie à base de capécitabine et de trastuzumab, association considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, avec un gain de +4,5 mois, jugé cliniquement pertinent par la Commission. La Commission souligne que ce gain a été obtenu dans une population incluant des patients avec métastases cérébrales (près de la moitié des patients inclus). Le profil de tolérance de la triple association est marqué par des diarrhées très fréquentes, dont des diarrhées de grade 3 ou plus chez 13% des patients du groupe tucatinib. Le profil de

tolérance est cependant jugé acceptable par la Commission. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de QDV. La Commission souligne l'absence de donnée collectée à l'aide d'une échelle de QDV spécifique du cancer et en particulier du cancer du sein, alors que ces échelles sont disponibles.

La Commission souligne également certaines réserves méthodologiques sur le plan d'analyse statistique, qui ne sont cependant pas de nature à remettre en cause la robustesse des résultats, notamment :

- les nombreux amendements au protocole mais réalisés avant la levée de l'aveugle ;
- la population d'analyse de la SSP restreinte aux 480 premiers patients inclus, à nuancer cependant au regard des analyses de sensibilité fournies qui sont cohérentes avec l'analyse principale ;
- la randomisation non équilibrée avec un ratio 2 :1 entre les deux groupes de traitement de l'étude, sans que cela soit justifié.

Par ailleurs il aurait été utile de disposer des données d'utilisation de TUKYSA (tucatinib) en ATU (nominative puis de cohorte) en regard des données de l'étude HER2CLIMB, cependant le rapport n'était pas disponible à la date de l'examen.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TUKYSA (tucatinib) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, TUKYSA (tucatinib) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune nouvelle étude n'est prévue dans l'indication de l'AMM.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique		
HER2CLIMB-02	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, en double-aveugle pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tucatinib en association avec T-DM1 par rapport au placebo en association à T-DM1 chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+ ayant été traité par un taxane et trastuzumab	Q2 2025 (estimation)
Cancer colorectal HER2+		
MOUNTAINEER	Etude de phase II, randomisée, en ouvert pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tucatinib en monothérapie ou en association avec le trastuzumab chez les patients atteints de cancer colorectal HER2+	Q4 2022 (estimation)

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les référentiels européens⁵ (ESMO 2020) et français^{6,7,8,9}, le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est fondé sur l'adjonction de deux anti HER2 : trastuzumab, pertuzumab associés à la chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel). En deuxième ligne : KADCYLA (trastuzumab emtansine) est l'option privilégiée aujourd'hui par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives à ce stade de la maladie. La chimiothérapie notamment à base de capécitabine (XELODA et génériques) est également préconisée en association au trastuzumab (HERCEPTIN et biosimilaires) sur la base de recommandations validées (ESMO, St Paul de Vence, référentiels régionaux...)^{5,6,7,8,9} dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein non résecable ou métastatique HER2+ ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement anti HER2.

Place de TUKYSA (tucatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule, l'association de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine est l'option de traitement à privilégier par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine chez les patients adultes en traitement de 3ème ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine. La Commission souligne que ces résultats ont été obtenus dans une population comportant des patients avec des métastases cérébrales (environ la moitié des patients de l'étude).

Le choix d'un traitement de 3ème ligne chez les patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance des traitements disponibles. En particulier, concernant TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine, ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des troubles digestifs (en particulier des diarrhées) et des syndromes main-pied très fréquents.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer du sein métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ La spécialité TUKYSA (tucatinib) est un médicament à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine est important, au regard notamment de la démonstration d'une différence statistiquement significative en termes de survie globale dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo, avec un gain de +4,5 mois en faveur du tucatinib, en association au trastuzumab et à la capécitabine, avec un profil de tolérance marqué par des diarrhées et des syndromes main-pied, considéré néanmoins comme acceptable par la Commission.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. chapitre 5 Compareurs cliniquement pertinents).

► Compte tenu de la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule, l'association de TUKYSA (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine est l'option de traitement à privilégier par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine chez les patients adultes en traitement de 3ème ligne après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine (cf. chapitre 8 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la faible incidence des cancers du sein HER2+,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles après échec de deux anti-HER2,
- de la réponse supplémentaire au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (démonstration d'un bénéfice en survie globale avec un gain de +4,5 mois par rapport au placebo en association au trastuzumab et à la capécitabine) mais sans donnée robuste en termes de qualité de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins, étant donné que TUKYSA est administré en association à deux autres médicaments, déjà recommandés et utilisés en pratique clinique dans cette situation dont un par voie intraveineuse ou sous cutanée,

TUKYSA (tucatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TUKYSA (tucatinib) est IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine par rapport au placebo en association au trastuzumab et à la capécitabine :
 - en termes de survie sans progression (gain absolu de +2,2 mois en médiane) et de survie globale (gain absolu de +4,5 mois en médiane ; HR= 0,66 ; IC95% [0,50 - 0,88]),
 - dans une étude randomisée en double aveugle chez des patients ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique, incluant des patients avec des métastases cérébrales (environ 50% de l'effectif), ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2,

et malgré :

- le profil de tolérance du tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine jugé acceptable mais marqué par des diarrhées et des syndromes main-pied ayant conduit à des adaptations posologiques voire des interruptions de traitement et,
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,

la Commission de la Transparence considère que TUKYSA (tucatinib) en association au trastuzumab et à la capécitabine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule.

09.3 Population cible

La population cible de TUKYSA (tucatinib) en association avec le trastuzumab et la capécitabine correspond au nombre de patients atteints d'un cancer HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en France est estimé à 58 459 nouveaux cas en 2018¹³.

La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12% soit 7 015 patients. Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers le stade métastatique soit entre 5 144 et 12 861 patients¹⁴.

Environ 20% des patients au stade métastatique ont une tumeur avec une surexpression du récepteur HER2 et sont éligibles à une première ligne de traitement soit entre 2 432 et 3 975 nouveaux patients par an.

Selon une étude des données du PMSI, le nombre de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ traités pour l'année 2019 est réparti comme suit :

- 3 224 patients en 1^{ère} ligne
- 1 439 patients en 2^{ème} ligne
- 2 022 patients en 3^{ème} ligne et plus.

Le nombre de patients retrouvés en 1^{ère} ligne par l'analyse du PMSI (3 224 patients) est très proche de la moyenne arithmétique de l'estimation calculée à partir des données de la littérature (3 204 patients). Ainsi, les résultats de l'analyse PMSI pour le nombre de patients peuvent être retenus pour estimer la population cible de TUKYSA (tucatinib). La population cible de TUKYSA (tucatinib) correspond au nombre de patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique traités en 3^{ème} ligne et au-delà ; elle est estimée à 2 022 patients par an.

La population cible de TUKYSA (tucatinib) est estimée à environ 2 000 nouveaux patients par an.

Il est souligné que le laboratoire a fourni les données d'une étude observationnelle réalisée chez 71 oncologues dont l'objectif était d'estimer la proportion de nouveaux patients métastatiques HER2+ (36% des patients de l'étude) et des patients ayant un cancer du sein métastatique HER2+ qui ont reçu au moins deux traitements anti-HER2 (26% des patients de l'étude, dont 18% au stade métastatique). Le laboratoire a ensuite utilisé ces proportions pour estimer la population cible de TUKYSA (tucatinib). Compte tenu des limites de cette approche par rapport à celle de l'analyse PMSI (population rejointe issue des bases de données de l'Assurance Maladie), cette estimation n'a pas été retenue.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

¹⁴ Rapport Unicancer. Unicancer report summary. 2019.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 mars 2021 Date d'examen et d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TUKYSA 50 mg, comprimés pelliculés</u> 11 plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC 8 comprimés (34009 302 202 1 4) <u>TUKYSA 150 mg, comprimés pelliculés</u> 21 plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC de 4 comprimés (34009 302 202 2 1)
Demandeur	SEAGEN FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 11 février 2021 L'AMM est associée à un PGR et à la mise en place de mesures post-autorisation (PAES) selon lesquelles le titulaire de l'AMM devra soumettre l'analyse finale de la SSP et de la SG de l'étude pivotale HER2CLIMB (prévue en Q2 2023).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominatives à compter du 7 juillet 2020 ATU de cohorte entre le 9 décembre 2020 et le 15 mars 2021 dans l'indication : « en association avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients adultes atteint d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER2 » Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Code ATC	L01EH03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

012.1 Analyses en sous-groupes dans l'étude HER2CLIMB

Figure 5. Analyse en sous-groupe de la survie sans progression évaluée par le CRI (critère de jugement principal, population ITT-SSP)

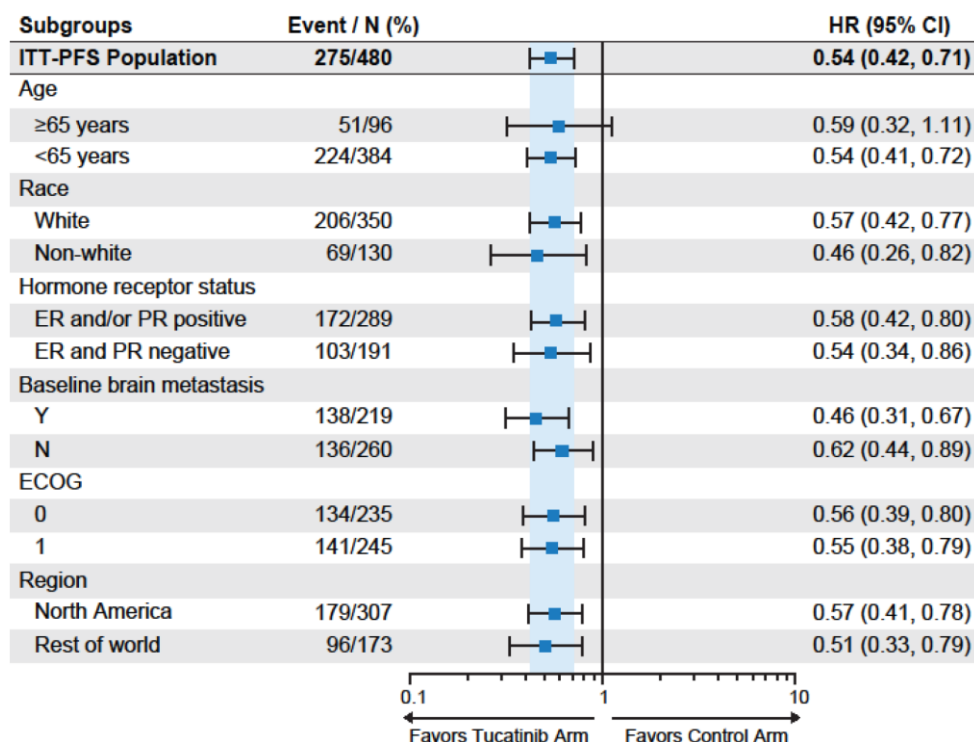
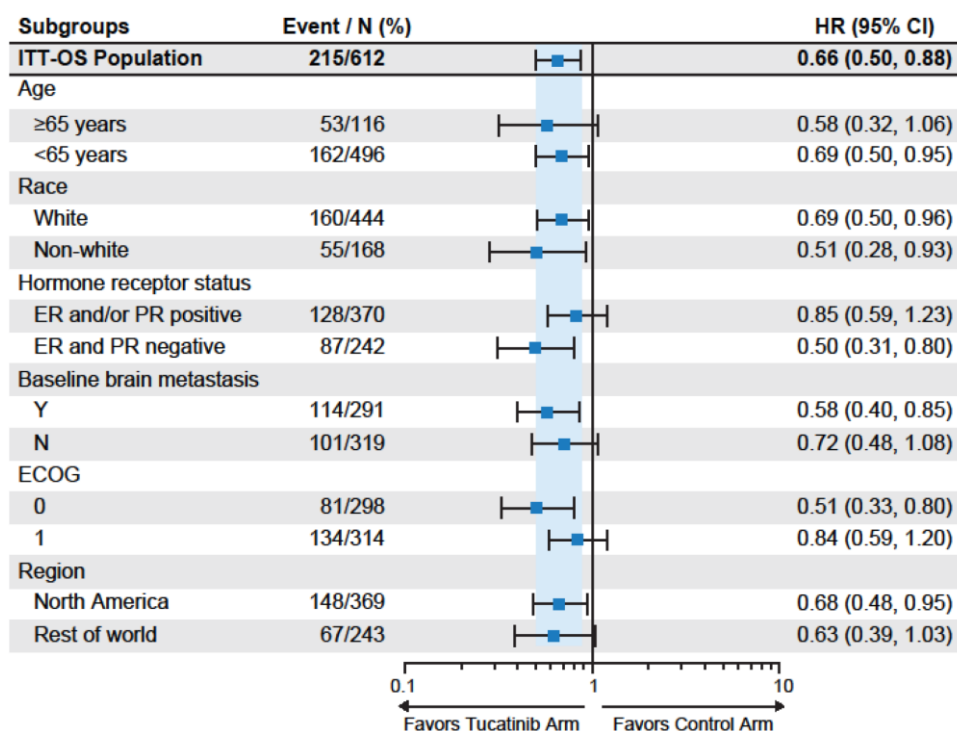


Figure 6. Analyses en sous-groupe de la survie globale (critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, population ITT-SG)



012.2 Résultats sur les critères secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

Survie sans progression (SSP) selon les investigateurs

Lors de l'analyse principale, l'analyse de la SSP selon les investigateurs a été cohérente avec celle selon le CRI (critère de jugement principal) : HR=0,56, IC95% : [0,45 ; 0,70], avec un gain absolu de +2,2 mois en faveur du tucatinib.

Des données de suivi à 29,6 mois dans la population ITT-SG suggèrent une médiane de SSP de 7,6 mois dans le groupe tucatinib et de 4,9 mois dans le groupe placebo.

Durée de la réponse objective

Lors de l'analyse principale, la durée médiane de la réponse objective, évaluée par le CRI, chez les patients ayant des lésions mesurables de la maladie, a de 8,3 mois (IC95% : [6,2 ; 9,7]) dans le groupe tucatinib et de 6,3 mois (IC95% : [5,8 ; 8,9]) dans le groupe placebo.