

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

TUCATINIB, TUKYSA[®], en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos dos tratamientos anti-HER2 previos

1. RESUMEN

El Cáncer de mama (CM) es la primera causa de cáncer invasivo en la mujer en el mundo occidental. En España, según el último informe de SEOM, supone, una cifra de casos nuevos estimados de 33375 para 2021, con una prevalencia del 36% entre los cánceres que afectan a la mujer y unas 6606 (14,6%) muertes al año. En el hombre es un tumor poco frecuente y supone alrededor del 0,25% de todos los tumores diagnosticados en el varón y menos del 1% del total de diagnósticos de cáncer de mama [1]. El CM diagnosticado en fases tempranas tiene una alta tasa de curaciones, y los avances en el tratamiento hacen que su prevalencia sea cada vez mayor (prevalencia a los 5 años en 2020: 144.233 casos) [1]. Sin embargo, alrededor de un 20-30% presentan recurrencia en forma de enfermedad avanzada y además un 6-10% de los nuevos diagnósticos se producen en estadios avanzados de la enfermedad [2,3].

El cáncer de mama avanzado/metastásico (CMM) sigue siendo una enfermedad incurable, con una mediana de supervivencia global (SG) de alrededor de 3 años y una tasa de supervivencia a 5 años de alrededor del 25%. La supervivencia está fuertemente relacionada con el subtipo de cáncer de mama, con los principales avances observados en el subgrupo que expresa el receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2+) [4-8].

Aproximadamente el 20% de los pacientes con CMM tendrán tumores HER2+. Suelen ser más jóvenes en el momento del diagnóstico y presenta un comportamiento más agresivo [9,10]. Entre el 30% y el 55% de los pacientes con CMM HER2+ desarrollan metástasis cerebrales y éstas tienen un pronóstico particularmente malo [11-14]. El tratamiento de elección para el CMM HER2+, es la combinación de trastuzumab, pertuzumab y un taxano en el entorno de primera línea, seguido de ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) en la progresión de la enfermedad. Ambos regímenes con impacto en la SV global (SG) [15-18]. Los casos que progresan en un intervalo corto tras el trastuzumab adyuvante pueden recibir T-DM1 como tratamiento metastásico de primera línea. Después de la progresión a

T-DM1, hay varias opciones terapéuticas, pero ninguna ha mostrado un beneficio de supervivencia global (SG) [19]. Aunque las metástasis cerebrales son relativamente comunes en el CMM HER2+, estos pacientes han solido ser excluidas de los ensayos clínicos de registro.

El Tucatinb (TUKYSA®, Seagen, Washington, USA) es un inhibidor oral de la tirosina quinasa (TKI) altamente selectivo para el dominio quinasa de HER2, con inhibición mínima del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y que ha demostrado una penetración eficiente en el sistema nervioso central (SNC) [20]. Ha sido aprobado para su uso en tercera línea de CMM HER2+ por la agencia europea del medicamento (EMA) en Febrero del 2021 (diciembre del 2020 -opinión positiva) y así se ha dado a conocer en su informe del 11 de enero de 2021 por la agencia española (AEMPS) y autorizado por la misma el 4/03/2021 [21,22].

La aprobación se ha basado en los resultados del ensayo fase II randomizado HER2CLIMB, que aleatorizó a pacientes con CMM HER2+ que habían recibido tratamiento previo con Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1 a recibir trastuzumab y capecitabina con tucatinib o placebo. El Tucatinib demostró mayor eficacia en comparación con placebo en la supervivencia libre de progresión (SLP) [7,8 meses frente a 5,6 meses; (HR): 0,54, IC del 95%: 0,42-0,71, P <0,001] y supervivencia global (SG) (21,9 meses vs 17,4 meses; HR: 0,66, IC del 95%: 0,50-0,87, P = 0,0048) [23]. En las pacientes portadoras de metástasis en el SNC (MC) (N = 291) se objetivó que la adición de tucatinib mejoró la SLP intracraneal (9,9 meses versus 4,2 meses, P <0,0001; HR: 0,48, IC del 95%: 0,34-0,69, P <0,00001) y SG (18,1 meses versus 12 meses, P = 0,005; OS HR, 0,58; IC del 95%: 0,40-0,85; P = 0,005) [24]. Además, la calidad de vida (QoL) se mantiene y con un impacto positivo en aquellas pacientes con MCs [25].

Por tanto, la combinación de Tucatinib con Trastuzumab y Capecitabina ha demostrado impacto tanto en SLP como SG en tercera línea de tratamiento incluyendo a pacientes con MCs siendo el primer fármaco que demuestra eficacia en un ensayo fase III esa fase de la enfermedad por lo que se convierte en una alternativa de elección de tratamiento en esa línea de tratamiento.

2. TÍTULO: TUCATINIB, TUKYSA®, en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos dos tratamientos anti-HER2 previos.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Agosto 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

En el siguiente link se puede consultar la ficha técnica completa (FT) publicada por la EMA [26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_es.pdf

4.1. Indicaciones terapéuticas

TUKYSA está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente

avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos pautas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con TUKYSA debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de tucatinib (dos comprimidos de 150 mg) tomados dos veces al día de forma continua en combinación con trastuzumab y capecitabina, a las dosis descritas en la tabla 1. Para más información, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de los medicamentos de trastuzumab y capecitabina administrados conjuntamente. Los componentes del tratamiento se pueden administrar en cualquier orden.

Tratamiento	Dosis	Días de tratamiento	Momento según la ingesta de alimentos
Tucatinib	300 mg vía oral dos veces al día	Continuado	Con o sin una comida
Capecitabina	1.000 mg/m ² vía oral dos veces al día	Días 1 a 14 cada 21 días	En los 30 minutos posteriores a una comida
Trastuzumab Dosificación intravenosa Dosis inicial Dosis posteriores O BIEN Dosificación subcutánea	8 mg/kg vía intravenosa 6 mg/kg vía intravenosa 600 mg vía subcutánea	Día 1 Cada 21 días Cada 21 días	No procede

El tratamiento con TUKYSA debe mantenerse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En el caso de que se olvide una dosis, el paciente debe tomar su siguiente dosis a la hora habitual prevista.

Modificaciones de dosis

Las modificaciones recomendadas de la dosis de tucatinib para los pacientes con reacciones adversas (ver sección 4.8 de la FT) figura en las Tablas 2 y 3 de la FT. Consulte en la ficha técnica o resumen de las características del producto de los medicamentos trastuzumab y capecitabina administrados conjuntamente las modificaciones de la dosis por toxicidades que se sospeche que son causadas por los mismos.

Tabla 2: Reducciones recomendadas de la dosis de tucatinib por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de tucatinib
Dosis inicial recomendada	300 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	250 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	150 mg dos veces al día ¹

1. TUKYSA se debe suspender de forma permanente en pacientes que no toleren 150 mg por vía oral dos veces al día.

4.3 Resumen de aspectos clave del perfil de toxicidad y precauciones especiales de empleo

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento de grados 3 y 4 ($\geq 5\%$) fueron diarrea (13%), elevación de la ALT (6%) y de la AST (5%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes tratados con tucatinib, incluyendo diarrea (4%), vómitos (3%) y náuseas (2%).

En el 6% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que provocaron la suspensión de TUKYSA; las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión fueron diarrea (1%) y elevación de la ALT (1%). En el 23% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis de TUKYSA; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis fueron diarrea (6%), elevación de la ALT (5%) y elevación de la AST (4%).

Personas de edad avanzada

En el estudio HER2CLIMB, 82 pacientes que recibieron tucatinib eran ≥ 65 años, de los cuales 8 pacientes eran ≥ 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue del 34% en los pacientes ≥ 65 años, en comparación con el 28% en los pacientes < 65 años. Había muy pocos pacientes ≥ 75 años como para evaluar las diferencias en cuanto a la seguridad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tucatinib se metaboliza principalmente por el CYP2C8. Tucatinib es un inhibidor del CYP3A basado en el metabolismo e inhibe los transportadores renales de la metformina y creatinina. Tucatinib es un sustrato de la gpP. Por lo que hay que tener en cuenta las interacciones con fármacos que sean también sustratos de dichas enzimas (para más detalle consultar la FT)

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-167-1>

(accessed 25 July 2021)

ESMO-MCBS v1.1, Scorecard version: 1, Form 2a, última versión publicada en la página de ESMO (last update 15/12/2020) (internet accessed 25-jul-2021) [27]

Según la última scorecard publicada en la página de la ESMO, utilizando el formulario 2a para estudios con tratamientos no curativos, le corresponde una puntuación de 3. En el "score" actualizado el 15/12/2020 continúa teniendo una puntuación de 3 (beneficio moderado).

Posteriormente se han publicado los datos de calidad de vida (QoL) en el que no se objetivan diferencias en el grupo global, aunque sí una mejora en el grupo con MCs. Con estos datos la puntuación no cambiaría [25]

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La aprobación por la agencia reguladora europea, EMA, así como la de la americana, FDA, se basan en el estudio HER2CLIMB (NCT02614794) [23]. Es un estudio randomizado, fase II, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado localmente irresecable o metastásico (CMM) que hubieran recibido previamente tratamiento con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico.

Era criterio de exclusión el haber recibido previamente tratamiento para metástasis con capecitabina o un inhibidor Tirocina Kinasa contra el HER2 (aunque los pacientes que habían recibido lapatinib > 12 meses antes eran elegibles). Las pacientes con metástasis cerebrales (MCs) eran elegibles incluyendo pacientes con lesiones cerebrales tratadas y estables, así como pacientes con lesiones cerebrales no tratadas y lesiones tratadas en progresión. Los factores de estratificación fueron presencia/historia o no de MCs, ECOG (0 o 1) y región del mundo (USA, Canadá y resto del mundo).

El tratamiento a estudio era o Tucatinib (300 mg) o Placebo (ratio 2:1) oral 2 veces al día, continuo, con Trastuzumab i.v. o s.c. a las dosis estándar y Capecitabina 1000mg/m² oral dos veces al día en los días 1-14 del ciclo en ciclos de 21 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El objetivo primario (OP) era la SLP revisada por un comité independiente central (BICR) en los primeros 480 pacientes randomizados. Tras una enmienda se incrementó el tamaño muestral de 480 a 600 pacientes para incluir mas pacientes con MCs. Objetivos secundarios (OS) claves fueron la SG en todos los pacientes randomizados, SLP en el subgrupo con MCs al inicio del tratamiento y la respuesta (RR) en pacientes con enfermedad medible. El análisis del OP se diseño para realizarlo tras 288 eventos para la SLP para detectar con un poder del 90% un HR de 0,67 con un nivel alfa de 2 colas de 0.005. Si este era significativo se determinaría la SG en todas y SLP en el subgrupo de MCs con un nivel de significación alfa de 0.002 y 0.03 respectivamente. El estudio incluyó pacientes entre el 23/02/2016 y el 3/05/2019 con un total de 612 pacientes.

Las características demográficas entre las 2 ramas estaban bien balanceadas (Tabla 3)

Aproximadamente un 48% tenía MCs (19% tratadas y estables y 28% no tratadas o tratadas y en progresión). Las pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento en el contexto metastásico (rango 1-14).

Tabla 3. Características de las pacientes

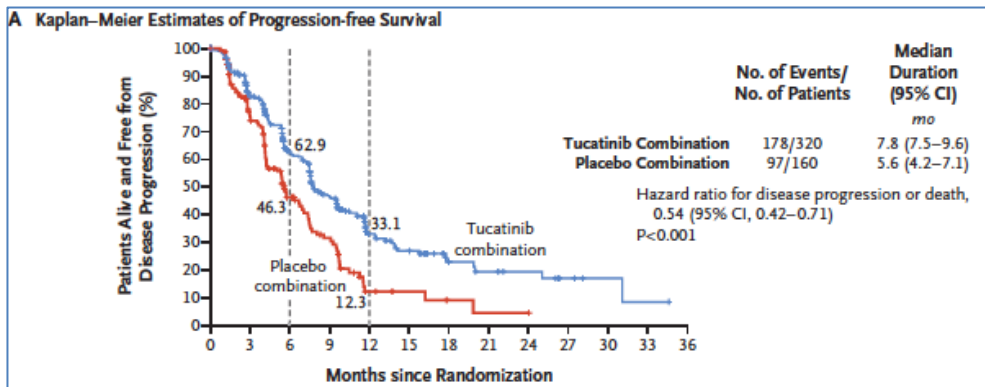
Table 1. Patient Demographic and Disease Characteristics in the Primary End-Point Analysis Population and the Total Population.*				
Characteristic	Primary End-Point Analysis Population (N= 480)		Total Population (N=612)	
	Tucatinib Combination (N= 320)	Placebo Combination (N= 160)	Tucatinib Combination (N= 410)	Placebo Combination (N= 202)
Female sex — no. (%)	317 (99.1)	158 (98.8)	407 (99.3)	200 (99.0)
Age — no. (%)				
<65 yr	252 (78.8)	132 (82.5)	328 (80.0)	168 (83.2)
≥65 yr	68 (21.2)	28 (17.5)	82 (20.0)	34 (16.8)
Median age — yr	54.0	54.0	55.0	54.0
Race — no. (%)†				
Asian	17 (5.3)	3 (1.9)	18 (4.4)	5 (2.5)
Black	30 (9.4)	13 (8.1)	41 (10.0)	14 (6.9)
White	225 (70.3)	125 (78.1)	287 (70.0)	157 (77.7)
Unknown or other	48 (15.0)	19 (11.9)	64 (15.6)	26 (12.9)
Geographic region — no. (%)				
United States and Canada	204 (63.8)	103 (64.4)	246 (60.0)	123 (60.9)
Rest of the world	116 (36.2)	57 (35.6)	164 (40.0)	79 (39.1)
Hormone-receptor status — no. (%)				
Positive for ER or PR or both	190 (59.4)	99 (61.9)	243 (59.3)	127 (62.9)
Negative for ER and PR	126 (39.4)	61 (38.1)	161 (39.3)	75 (37.1)
Other	4 (1.2)	0	6 (1.5)	0
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	159 (49.7)	76 (47.5)	204 (49.8)	94 (46.5)
1	161 (50.3)	84 (52.5)	206 (50.2)	108 (53.5)
Stage IV at initial diagnosis — no. (%)	108 (33.8)	67 (41.9)	143 (34.9)	77 (38.1)
Presence or history of brain metastases — no. (%)	148 (46.2)	71 (44.4)	198 (48.3)	93 (46.0)
Location of other metastases — no. (%)				
Lung	160 (50.0)	82 (51.2)	200 (48.8)	100 (49.5)
Liver	108 (33.8)	64 (40.0)	137 (33.4)	78 (38.6)
Bone	178 (55.6)	85 (53.1)	223 (54.4)	111 (55.0)
Previous lines of therapy, median no. (range)	4 (2–14)	4 (2–17)	4 (2–14)	4 (2–17)
Previous lines of therapy for metastatic cancer, median no. (range)	3 (1–14)	3 (1–13)	3 (1–14)	3 (1–13)
Previous therapies — no. (%)				
Trastuzumab	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	320 (100)	159 (99.4)	409 (99.8)	201 (99.5)
Trastuzumab emtansine	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	22 (6.9)	10 (6.2)	24 (5.9)	10 (5.0)

El estudio demostró una ganancia significativa en la SLP revisada por el BICR y en los objetivos clave secundarios (Tabla 4) en los datos presentados en la primera presentación en diciembre 2019. El beneficio se mantiene en todos los subgrupos. En la figura 1 se presentan los datos del OP SLP

Tabla 4 (datos de eficacia [27, 28-29])

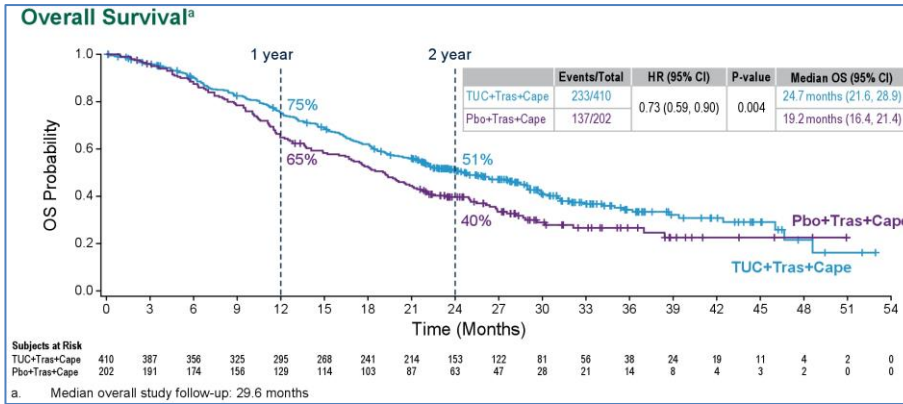
	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	Placebo + trastuzumab + capecitabine
PFS	<i>N</i> = 320	<i>N</i> = 160
Number of events (%)	178 (55.6)	97 (60.6)
Median, months (95% CI)	7.8 (7.5–9.6)	5.6 (4.2–7.1)
HR (95% CI) ^a	0.54 (0.42–0.71)	
<i>p</i> ^b	<0.00001	
OS	<i>N</i> = 410	<i>N</i> = 202
Number of events (%)	130 (31.7)	85 (42.1)
Median, months (95% CI)	21.9 (18.3–31.0)	17.4 (13.6–19.9)
HR (95% CI) ^a	0.66 (0.50–0.87)	
<i>p</i> ^b	0.00480	
PFS_{BrainMets}	<i>N</i> = 198	<i>N</i> = 93
Number of events (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Median, months (95% CI)	7.6 (6.2–9.5)	5.4 (4.1–5.7)
HR (95% CI) ^a	0.48 (0.34–0.69)	
<i>p</i> ^b	<0.00001	
Confirmed ORR	<i>N</i> = 340	<i>N</i> = 171
ORR (95% CI) ^c	40.6 (35.3–46.0)	22.8 (16.7–29.8)
<i>p</i> ^d	0.00008	
DOR		
Median, months (95% CI) ^e	8.3 (6.2–9.7)	6.3 (5.8–8.9)

Figura 1- Supervivencia libre de progresión (SLP)



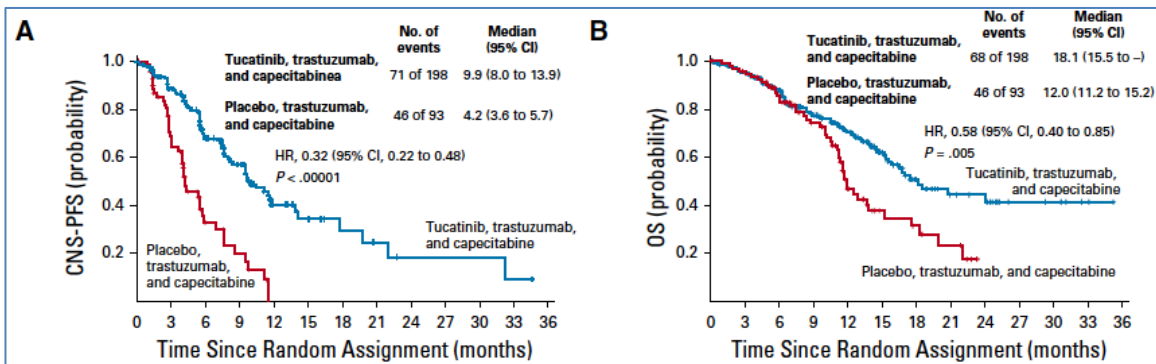
Los Datos de SV global se han actualizado y presentados en junio 2021[30], en un análisis pre-especificado por protocolo a 2 años tras el último paciente randomizado (cut-off, Febrero 2021). Hay que tener en cuenta que el protocolo permitía el cruzamiento a la progresión (26 pacientes, 12.9% de la rama control recibieron Tucatinib a la progresión. En este análisis, con una mediana de seguimiento de 29,6 m (15,6 m más que en el primer análisis) se mantiene el beneficio objetivado con un incremento en la SG de 5,5 m (24,7 vs 19,2 de SG mediana, HR 0,73, *p* 0.004) – (fig 2)

Figura 2 – SG en el análisis pre-especificado a 2 años tras inclusión del ultimo paciente



Uno de los objetivos clave secundarios de este estudio fueron los resultados en la población con MCs. Se incluyeron 291 pacientes con MC: 198 (48%) en el brazo de tucatinib y 93 (46%) en el brazo de control. El riesgo de progresión intracraneal o muerte se redujo en un 68% en el grupo de tucatinib (HR, 0,32; IC del 95%, 0,22 a 0,48; $P < 0,0001$). La mediana de SLP en el sistema nervioso central (SNC-SLP) fue de 9,9 meses en el grupo de tucatinib frente a 4,2 meses en el brazo de control. El riesgo de muerte se redujo en un 42% en el grupo de tucatinib (SG HR, 0,58; IC del 95%, 0,40 a 0,85; $P = 0,005$). La mediana de SG fue de 18,1 frente a 12,0 meses. ORR-IC fue mayor en el brazo de tucatinib (47,3%; IC del 95%, 33,7% a 61,2%) versus el brazo de control (20,0%; IC del 95%, 5,7% a 43,7%; $P = 0,03$) [24]. (figura 3)

Figura 3. Grupo con MCs. (A) SNC-SLP, (B) SG



Con respecto a la seguridad, esta se evaluó en 601 pacientes que recibieron al menos una dosis. En la tabla 5 [23] se presentan los principales efectos adversos. Los efectos adversos \geq grado 3 en \geq 5% de los pacientes en la rama de Tucatinib fueron eritrodisestesia palmoplantar (EPP), diarrea y hepatotoxicidad. Las principales razones de discontinuación del tratamiento en $>$ 1% de los pacientes en la rama de tucatinib fueron hepatotoxicidad (1,5%) incluyendo aumento de la ALT (1%) y aumento de bilirrubina total (1%) y diarrea (1%).

La diarrea, que es común tanto con el tucatinib como con la capecitabina) fue la reacción adversa más frecuente (81% en la rama de Tucatinib vs 53% rama control). 2 pacientes con diarrea grado 4 presentaron fallo renal y murieron. No se requería profilaxis contra la diarrea, pero un 66% de los pacientes tomaron antidiarreicos durante el estudio. La

hepatotoxicidad también fue uno de los efectos con monitorización de especial interés. No se objetivó ningún fallo hepático ni muerte por toxicidad. Si bien se recomienda monitorización de la función hepática cada 3 semanas durante el tratamiento. Globalmente la tolerancia es aceptable, requiriendo un tratamiento precoz de la diarrea cuando se precise, cuidado de la EPP, y monitorización de la función hepática.

Tabla 5. Efectos adversos

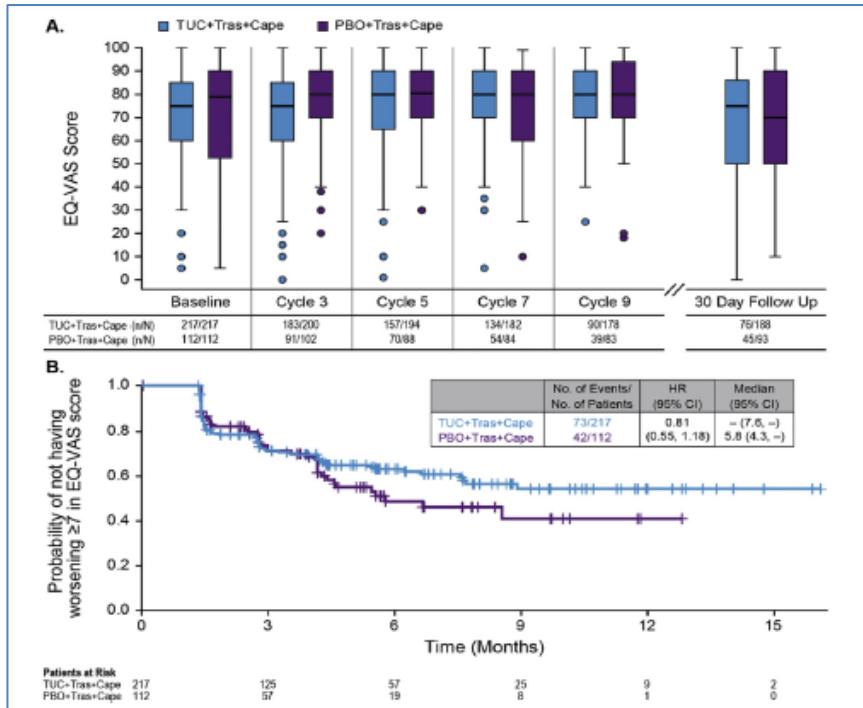
Event	Tucatinib-Combination Group (N= 404)		Placebo-Combination Group (N= 197)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	401 (99.3)	223 (55.2)	191 (97.0)	96 (48.7)
Diarrhea	327 (80.9)	52 (12.9)	105 (53.3)	17 (8.6)
PPE syndrome	256 (63.4)	53 (13.1)	104 (52.8)	18 (9.1)
Nausea	236 (58.4)	15 (3.7)	86 (43.7)	6 (3.0)
Fatigue	182 (45.0)	19 (4.7)	85 (43.1)	8 (4.1)
Vomiting	145 (35.9)	12 (3.0)	50 (25.4)	7 (3.6)
Stomatitis	103 (25.5)	10 (2.5)	28 (14.2)	1 (0.5)
Decreased appetite	100 (24.8)	2 (0.5)	39 (19.8)	0
Headache	87 (21.5)	2 (0.5)	40 (20.3)	3 (1.5)
Aspartate aminotransferase increased	86 (21.3)	18 (4.5)	22 (11.2)	1 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	81 (20.0)	22 (5.4)	13 (6.6)	1 (0.5)

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio de calidad de vida (QoL) se realizó usando las siguientes herramientas: Cuestionario “EuroQol 5 Dimensions 5 Levels” (EQ-5D-5L) y la escala análoga visual (VAS) que se hacía el día 1 del ciclo 1, luego periódicamente durante el tratamiento y tras fin del tratamiento en la visita de 30 días posterior [25].

Entre los 364 pacientes elegibles para la evaluación HR-QoL (“Health Related”-QoL), 331 (91%) completaron 1 evaluación. Las puntuaciones de EQ-VAS fueron similares para ambos brazos al inicio del estudio y se mantuvieron durante todo el tratamiento. Las puntuaciones de EQ-5D-5L fueron similares entre los brazos de tratamiento, estables durante la terapia y empeoró después de suspender el tratamiento. El riesgo de deterioro significativo (7 puntos) en EQ-VAS se redujo un 19% en el brazo de tucatinib frente a placebo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,55, 1,18); la mediana (IC del 95%) del tiempo hasta el deterioro no se alcanzó en el brazo de tucatinib y fue de 5,8 meses (4,3, -) en el brazo de placebo. Entre pacientes con metástasis cerebrales (n Z 164), el riesgo de deterioro significativo en EQ-VAS se redujo un 49% en el grupo de tucatinib (HR: 0,51; IC del 95%: 0,28, 0,93); la mediana (IC del 95%) del tiempo al deterioro no se alcanzó en el brazo de tucatinib y fue de 5,5 meses (4,2, -) en el grupo de placebo.

Figura 4. Parámetros de QoL [25]



c. **Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles** - No existen en este momento.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En este momento no existe ningún biomarcador mas allá de la expresión de HER2, sin existir ningún biomarcador diferencial específico de beneficio al Tucatinib

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

El posicionamiento del fármaco por la EMA es en pacientes con CMM HER2+ que hayan recibido 2 líneas de tratamiento previas. Si bien el estudio exigía tratamiento con Pertuzumab, trastuzumab y T-DM1 previo, la aprobación acepta razonablemente 2 líneas que seguramente incluirán las anteriores, pero permite la inclusión de largas supervivientes que son previas al uso de Pertuzumab y que ya llevaban > 1 línea de tratamiento cuando se aprobó el Pertuzumab para el CMM. No sería razonable excluir estas pacientes de un tratamiento potencialmente beneficioso. Por otro lado, con los datos del ensayo no tenemos evidencia para usarlo en fases más precoces y no debería hacerse hasta no tener los datos de los ensayos en curso en situaciones más precoces.

Tras T-DM1 en la actualidad lo estándar ha sido la combinación de Capecitabina – Lapatinib, y a partir de ahí se aceptan combinaciones de QT con Trastuzumab eligiéndose la QT a criterio del médico y sin que haya ningún estudio que demuestre beneficio de unas sobre otras. Por otro lado, recientemente tanto la EMA como la FDA han aprobado el Trastuzumab-Deruxtecan en la misma línea de tratamiento en una aprobación condicionada a los resultados del fase III [31]. No hay ningún estudio comparativo entre ambos para elegir la combinación de tucatinib-trastuzumab-capecitabina vs T-deruxtecan salvo que el paciente haya progresado durante una combinación con Capecitabine+AntiHER2 o que haya recibido Lapatinib en los 12 meses previos en cuyo caso la combinación con tucatinib no estaría indicada.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA [28,29,32]

Aprobación el 17.4.2020

Indicación: “TUKYSA is a kinase inhibitor 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.”

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf

b. Aprobación EMA [21]

Aprobación el 12.2.2021

Indicación: “TUKYSA está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos pautas de tratamiento anti-HER2 anteriores.”

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukyasa-epar-product-information_es.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukyasa-epar-public-assessment-report_en.pdf

c. Guías de práctica clínica internacionales

Guía ESO-ESMO 5th ed. (ABC5) (2021) - lo recomienda en después de 2 líneas línea con un nivel de evidencia II y grado de recomendación 2b y refleja la escala de beneficio ESMO score 3 [17].

Guía NCCN- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5.2021- lo recomienda en 3ra línea y posteriores y con un nivel de evidencia NCCN grado I [33].

Guía AGO – versión 2021 – Lo recomienda tras 2 líneas previas (LoE 1b/B/AGO++) [34]

ASCO – no tiene su guía actualizada

d. Guía SEOM más reciente- la guía más reciente es de 2018 y no esta aún actualizada

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

La combinación Tucatinib-Trastuzumab-Capecitabina ha demostrado un impacto moderado significativo tanto en SLP como en SG comparado con Capecitabina-Trastuzumab, en un contexto de tratamiento, la 3ra línea en que el resto de esquemas no han demostrado superioridad respecto a otros esquemas. Por lo que se posiciona claramente en este contexto a la espera de los resultados de otras moléculas nuevas. Por otra parte, presenta un beneficio claro en un nicho de pacientes de muy mal pronóstico, el grupo de pacientes con MCs.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Aunque presenta mayor toxicidad que la rama control esta es manejable con los ajustes de dosis y las monitorizaciones siendo la tasa de abandonos en el estudio baja. La diarrea y la EPP impactan negativamente en la calidad de vida. Si bien en cuanto a calidad no parece haber un impacto negativo en la población general y es positivo en el grupo con metástasis cerebrales

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En el contexto analizado todos los subgrupos se benefician (no se incluyeron pacientes con ECOG malo), por lo que no hay ningún grupo excluyente salvo los que progresan a tratamiento con Capecitabina+terapia HER2.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

El fármaco es un TKi, por lo que en ese sentido no es innovador, si bien es selectivo del HER2 (a diferencia del Lapatinib y Neratinib que inhiben también el EGF-R), lo que lo diferencia de los otros TKis.

Por otro lado, el doble bloqueo HER2 en combinación con QT ya se ha evaluado con Pertuzumab con gran impacto en CMM en primera línea [35]. El lapatinib en doble bloqueo y en combinación con QT en CMM ha sido estudiado en combinación con taxanos, pero con un mal perfil de toxicidad [36]. Por lo tanto, en ese sentido no es un abordaje innovador, si bien es la primera vez que se demuestra en combinación con QT en fases avanzadas

Y por ultimo, el haber incluido pacientes con enfermedad activa cerebral en el estudio sí es innovador porque en la mayoría de los estudios esos pacientes han solido quedar excluidos, y se ha demostrado un beneficio claro en ese subgrupo de pacientes

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Por las características del estudio realizado y el estudio de calidad de vida, el impacto para la familia no parece que sea diferente a otros esquemas antineoplásicos para este tipo de enfermedad.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Al no tener precio aún no podemos saber cual va a ser el impacto en el sistema sanitario.

No requiere mas hospitalización ni recursos de hospital de día que el esquema comparador, al ser un tratamiento oral. Requiere monitorización hematológica similar a otros esquemas, aunque si precisa mas monitorización hepática

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Para estimar esto habría que saber el nº de pacientes/año HER2+ que llegan a una 3ra línea de tratamiento – dato del que no dispongo

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

- La búsqueda de biomarcadores predictivos es prioritaria para todos los tratamientos antineoplásicos, por lo que es recomendable incluir este tipo de estudios en los ensayos clínicos
- Estudios de combinación de Tucatinib en doble bloqueo con hormonoterapia en tumores RH+/HER2+
- Ya están estudios en marcha en combinación en fases mas precoces, como el fase III en combinación con T-DM1 en segunda línea [37].
- Dentro del área de enfermedad en SNC, valorar su actividad en la carcinomatosis meníngea (grupo excluido del ensayo inicial)
- No hay una comparativa con otros TKis directa, pero es muy difícil que un estudio de estos se lleve a cabo y que realmente esto suponga ahora un estudio en el que sea relevante invertir recursos
- Su papel en HER2 mutado
- Igual que con otros fármacos innovadores seria bueno tener registros poblacionales prospectivos para recoger datos amplios en vida real y no estudios fragmentados y la mayoría retrospectivos

6. CONCLUSIONES

- La combinación Tucatinib-Trastuzumab-Capecitabina ha demostrado un impacto en SLP y SG tras 2 líneas de tratamiento (incluyendo tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1) en CMM-HER2+, mediante un ensayo fase III en comparación con Trastuzumab-Capecitabina. El estudio incluía a pacientes con metástasis cerebrales, y presenta una proporción importante de ese subgrupo de pacientes. El beneficio es general a todos los subgrupos, incluidos los casos con MCs. El beneficio es moderado, pero relevante, teniendo en cuenta que es en pacientes que ya han recibido al menos 2 líneas de tratamientos previos. Por lo que con estos datos tiene un puesto claro en esa línea de tratamiento

7. RECOMENDACIONES FINALES

- Se recomienda su uso de acuerdo con la indicación aprobada en ficha técnica
- En pacientes con metástasis cerebrales tenerlo en cuenta ante otras posibles alternativas
- Tratar de forma precoz la diarrea y monitorizar la función hepática de forma regular
- Una vez aprobado recoger datos de forma prospectiva para tener datos fiables en vida real, especialmente en el grupo con afectación en SNC

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2021. (internet; accessed 23-jun-2021). https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365, 1687–1717 (2005).
3. Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow, M. et al. (eds). *Diseases of the Breast*, 2nd edn. (J.B. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000).
4. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-138.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Based on November 2015 SEER Data Submission. Bethesda, MD: SEER; 2016. Available at https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013. Accessed June 23 2021.
6. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast*. 2017;31:46-50.
7. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today*. 2016;46(7):821-826.
8. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020;129:60-70.
9. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14:320–68.
10. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Adolescents and young adults with breast cancer have more aggressive disease and treatment than patients in their forties. *Ann Surg Oncol* 2019;26:3920–30.
11. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17:4834–43.
12. Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central nervous system metastasis in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: patient characteristics, treatment, and survival from SystHERs. *Clin Cancer Res* 2019;25:2433–41.

13. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
14. Olson EM, Najita JS, Sohl J, Arnaout A, Burstein HJ, Winer EP, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast* 2013;22:525–31.
15. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campones M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
17. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31: 1623-1649
18. López-Muñiz, J.C., et al., SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 2019. 21(1): p. 31-45.
19. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021 Jan;19(1):40-50. PMID: 33493147.
20. Moulder SL, Borges VF, Baetz T, et al. Phase I study of ONT-380, a HER2 inhibitor, in patients with HER2. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3529-3536.
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_es.pdf (accessed June 2021)
22. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2020-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-diciembre-2020/#Tukysa> (accessed June 2021)
23. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
24. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619.
25. Mueller V, Wardley A, Paplomata E et al. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *Eur J Cancer.* 2021 Jun 28;153:223-233.
26. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_es.pdf (accessed June 2021)
27. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-167-1> (accessed 25 July 2021)
28. Shah M, Wedam S, Cheng J, Fiero MH et al. FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021 Mar 1;27(5):1220-1226.
29. U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Tukysa (tucatinib). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213411Orig1s000TOC.cfm.
30. Curigliano G, Mueller V, Borges V et al. Updated results of tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 1043) 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1043

31. Modi, S., et al., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(7): p. 610-621.
32. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf (accessed 25.jul.2021)
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (accessed 25.jul 2021)
34. Thill M, Friedrich M, Kolberg-Liedtke C, et al . AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021 Jun;16(3):228-235.
35. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
36. Esteva FJ, Franco SX, Hagan MK, et al. An open-label safety study of lapatinib plus trastuzumab plus paclitaxel in first-line HER2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(6):661-666. doi:10.1634/theoncologist.2012-0129
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=breast+cancer&term=tucatinib&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed 25.7.2021)

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y financiación de asistencia a cursos y congresos: AstraZeneca, Eisai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Ely Lilly y Palex