

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: Tukysa (tucatinib)**

**Indicazione:** TUKYSA è indicato in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>Commento:</b>		
<p><i>Il carcinoma mammario metastatico HER2+ a progressione da 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2 è una neoplasia aggressiva con bassi tassi di sopravvivenza. Le attuali opzioni farmacologiche per le pazienti che presentano progressione di malattia dopo due regimi anti-HER2 forniscono risultati limitati. Attualmente i pazienti vengono trattati con lapatinib in associazione a capecitabina, monochemioterapie, trastuzumab emtansine se non precedentemente utilizzato o possono essere sottoposti a trastuzumab (retreatment) in associazione a chemioterapia. Tali opzioni terapeutiche ottengono una PFS mediana variabile tra 3,3 e 4,9 mesi (Krop 2014; Rugo 2019) ed una OS mediana variabile tra 15.8 e 17.2 mesi (Krop 2017; Rugo 2019). Poiché tali strategie terapeutiche hanno un impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico in questa popolazione può essere considerato moderato.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>X</b>
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>

**Commento:**

Lo studio registrativo di tucatinib in questa indicazione è lo studio HER2CLIMB, studio clinico di fase 2 randomizzato in doppio cieco che ha incluso pazienti con MBC HER2+ non resecabile, localmente avanzato o metastatico che avevano ricevuto un precedente trattamento con trastuzumab, pertuzumab e T-DM1. Le pazienti sono state randomizzate 2:1 a ricevere tucatinib o placebo in combinazione con trastuzumab e capecitabina. Tra il 23 febbraio 2016 e il 3 maggio 2019, 612 pazienti sono stati arruolati. Un totale di 410 pazienti sono stati randomizzati al gruppo di combinazione tucatinib (tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina) e 202 al gruppo di controllo (placebo in combinazione con trastuzumab e capecitabina). La combinazione di tucatinib ha ridotto il rischio di progressione della malattia o morte del 46% rispetto al gruppo di controllo (HR=0,54; IC 95%: 0,42-0,71; p<0,001), con una mediana di 7,8 mesi rispetto a 5,6 mesi nel gruppo di controllo.

Nella popolazione totale dello studio (N=612), la combinazione di tucatinib ha ridotto il rischio di morte del 34% rispetto al gruppo di controllo (HR =0,66; IC 95%: 0,50-0,88; p=0,005), con una mediana di 21,9 mesi VS 17,4 mesi nel gruppo di controllo. A 2 anni, l'OS stimata è del 44,9% (IC 95%: 36,6%-52,8%) nel gruppo di combinazione con tucatinib e del 26,6% (IC 95%: 15,7%-38,7%) nel gruppo di controllo.

Nelle pazienti con metastasi cerebrali, la PFS stimata a 1 anno è stata del 24,9% nel gruppo trattato con tucatinib rispetto allo 0% nel gruppo di controllo. In questa sottopopolazione, tucatinib ha ridotto del 52% il rischio di progressione della malattia rispetto al gruppo di controllo (HR =0,48; IC 95%: 0,34-0,69; p <0,001) con una mediana di 7,6 mesi rispetto a 5,4 mesi. In un'analisi pre-specificata di pazienti senza BM note all'ingresso nello studio (n=319), la combinazione di tucatinib ha ridotto il rischio di progressione della malattia o morte del 43% rispetto al controllo (HR =0,57; IC 95%: 0,41-0,80; p =0,00085), con una mediana di 9,6 VS 6,8 mesi nel controllo. Circa il doppio delle pazienti ha risposto (ORR) alla combinazione di tucatinib rispetto al controllo (40,6% vs. 22,8%; p <0,001), indipendentemente dalla presenza di metastasi cerebrali. Con l'aggiunta di tucatinib a trastuzumab e capecitabina non sono state osservate riduzioni clinicamente significative della qualità della vita rispetto al controllo. Il profilo di tossicità è risultato peggiorativo rispetto al controllo, soprattutto per quanto riguarda epatotossicità e diarrea.

Poiché l'entità clinica del beneficio è risultata di entità moderata (4,5 mesi in valore assoluto in termini di OS e 2,2 mesi in termini di PFS), il valore terapeutico aggiunto di Tucatinib in questa indicazione può essere considerato moderato.

**QUALITA' DELLE PROVE**

(Vedi tabella allegata GRADE)

<b>ALTA</b>		<b>X</b>
<b>MODERATA</b>		<b>O</b>

<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b>		
<i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading.</i>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<i>Si può riconoscere una innovatività condizionata a tucatinib in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze alta.</i>		

**Domanda:** Tucatinib+trastuzumab+capecitabina rispetto a placebo+trastuzumab+capecitabine per pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo precedentemente trattati con 2 regimi anti-HER2

**Setting:** Pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2 positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti HER2

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	tucatinib+trastuzumab+capecitabina	placebo+trastuzumab+capecitabine	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Progression Free Survival (primary endpoint analysis population n=480) (follow up: mediana 14 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)**

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	178/320 (55.6%)	97/160 (60.6%)	<b>HR 0.54</b> (0.42 a 0.71)	<b>211 meno per 1.000</b> (da 282 meno a 122 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

**Overall Survival (follow up: mediana 14 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)**

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	130/410 (31.7%)	85/202 (42.1%)	<b>HR 0.66</b> (0.54 a 0.88)	<b>118 meno per 1.000</b> (da 165 meno a 39 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

a. Murthy RK, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):597-609