



# Tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin vid HER2-positiv lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad bröstcancer, inklusive hjärnmetastaser, som behandlats med minst två anti HER2-behandlingar tidigare

Tidig bedömningsrapport 2020-10-27

Läkemedlet	
Läkemedel (substans)	Tukatinib [1]
Nyhetsbeskrivning	Ny substans
Klassificering	ATC-kod: L01XE    Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Seattle Genetics
Indikation	I kombination med trastuzumab och kapecitabin vid HER2-positiv lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad bröstcancer, inklusive hjärnmetastaser, som behandlats med minst två anti HER2-behandlingar tidigare, dvs. tredje linjens behandling [2].
Verkningsmekanism	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tukatinib är en oral tyrosinkinashämmare. Specifikt är substansen en reversibel hämmare av human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (ErbB2/HER2) [2].</li> <li>- Substansen skiljer sig från andra HER2-tyrosinkinashämmare i att den uppvisar hög selektivitet för kinasdomänen av HER2 med minimal hämning av epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR/HER1), vilket kan påverka dess toxicitetsprofil [3-5].</li> </ul>
Dosering	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 300 mg peroralt två gånger dagligen med eller utan födointag, i kombination med trastuzumab och kapecitabin [1, 4].</li> <li>- Behandling pågår till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [1].</li> <li>- I HER2CLIMB-studien var medianlängd på behandlingen 5,8 månader (range, &lt;0,1 till 35,1) [4].</li> </ul>
Administreringsätt	Tablett/peroral behandling.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2020 Q4 PRIME: <input type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelererad assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA (2:a linjens behandling), 2020-04-17 [6].
Berörd vårdverksamhet	Onkologer på onkologiska bröstmottagningar (sjukhus).
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Pris/läkemedelskostnad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Priset i USA är 18 500 USD (<math>\approx</math> 185 000 SEK) för 30 dagars användning [7].</li> <li>- Seattle Genetics beräknar en medelkostnad på 111 000 USD (<math>\approx</math> 1 110 000 SEK) per patient, vilket motsvarar sex månaders behandling [8]. Detta överensstämmer med medianlängden på behandling i HER2CLIMB-studien, som var 5,8 månader (range, &lt;0,1 till 35,1) [4].</li> </ul>
Annan påverkan	Kan komma att påverka behandlingsriktlinjer.



Sjukdomen	
<b>Förekomst</b>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- År 2017 diagnosticerades 1043 patienter med HER2-positiv bröstcancer i Sverige, där majoriteten behandlades med trastuzumab och cytostatika [9].</li> <li>- Ungefär 30 % av patienter med HER2-positiv bröstcancer beräknas få recidiv inom tio år, vilket motsvarar cirka 300 patienter årligen [9, 10].</li> <li>- 30-50 % med HER2-positiv metastaserad bröstcancer drabbas av hjärnmetastaser [4, 5, 11, 12].</li> </ul> <p>Aktuella för behandlingen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Majoriteten av de som återfaller med metastaserad bröstcancer får första linjens behandling, ungefär 250 patienter per år [9].</li> <li>- Det antas att omkring 200 patienter per år är aktuella för andra linjens behandling [9].</li> <li>- Tredje linjens behandling, där tukatinib har förväntad indikation som kombinationsbehandling, förväntas vara aktuell för cirka 150 patienter årligen i Sverige [9].</li> </ul>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p>HER2-positiv metastaserad bröstcancer är en fortskridande sjukdom. Trots terapeutiska framsteg har patienter med sjukdomsprogress efter två linjers behandling en kort förväntad återstående livslängd och kraftigt försämrad livskvalitet [4, 13]. Detta gäller än mer för patienter med hjärnmetastaser, som i dagsläget har begränsat med effektiva medicinska behandlingsalternativ [5, 12-15]. Sjukdomens svårighetsgrad bedöms därmed vara mycket hög.</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlingsriktlinjer vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Första linjens behandling: Trippelkombination trastuzumab, pertuzumab och docetaxel/paklitaxel.</li> <li>- Andra linjens behandling (vid sjukdomsprogression): trastuzumab-emtansin.</li> <li>- Tredje och senare linjers behandling: Ingen standardbehandling. Kombinationen trastuzumab och lapatinib alternativt trastuzumab eller lapatinib i kombination med olika cytostatika som inte givits tidigare. Att erbjuda flera linjers anti-HER2 behandling, i kombination med cytostatika, är associerat med tydliga överlevnadsvinster och det är i dagsläget oklart hur många linjers behandling som bör rekommenderas.</li> </ul> <p>Nuvarande behandlingsprinciper vid hjärnmetastaserad HER2-positiv bröstcancer [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kirurgisk extirpation och strålbehandling.</li> <li>- Systemisk onkologisk behandling ändras enbart vid samtidig progression av extrakraniella metastaser och följer då ovan angivna riktlinjer.</li> </ul> <p>Referens: Nationella vårdprogrammet bröstcancer, 2020-02-11 [13]. Behandlingsriktlinjer HER2-positiv metastaserad bröstcancer, inklusive hjärnmetastaser, se kapitel 18: <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/behandling-av-metastaserad-sjukdom/">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/behandling-av-metastaserad-sjukdom/</a></p> <p>Behandlingsriktlinjer inoperabel HER2-positiv bröstcancer, se även kapitel 12: <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/Preoperativ-tillaggsbehandling/">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/Preoperativ-tillaggsbehandling/</a></p>



## Vetenskaplig dokumentation

	<p><b>A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Capecitabine &amp; Trastuzumab in Patients With Advanced HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB)</b> NCT02614794 [1, 4, 12, 16, 17]</p>
<b>Typ av studie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fas II.</li> <li>- Randomiserad (2:1), kontrollerad, dubbelblindad, multicenterstudie [4, 16].</li> </ul>
<b>Status</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Del 1 (kontrollerad, dubbelblind): avslutad, resultat nedan [4].</li> <li>- Del 2 (öppen): pågående [16].</li> </ul>
<b>Interventions-behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tucatinib 300 mg x 2 peroralt, Trastuzumab 8 mg/kg IV dag 1 cykel 1, därefter 6 mg/kg dag 1 varje 21-dagars cykel, Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 peroralt dag 1-14 varje 21-dagars cykel [16].</li> <li>- Behandlingen pågick till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet och utfallsvariablerna hade en uppföljningstid på 48 månader för progressionsfri överlevnad och 58 månader för total överlevnad [12, 16].</li> <li>- Medianlängd på behandlingen var: 5,8 månader (range: &lt;0,1 - 35,1) [4].</li> </ul>
<b>Jämförelse-arm/-ar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo x 2 peroralt, Trastuzumab 8 mg/kg IV dag 1 cykel 1, därefter 6 mg/kg dag 1 varje 21-dagars cykel, Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 peroralt dag 1-14 varje 21-dagars cykel [16].</li> <li>- Medianlängd på behandlingen var: 4,4 månader (range: &lt;0,1 - 24,0) [4].</li> </ul>
<b>Antal patienter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 612 patienter, varav 5 män.</li> <li>- Tucatinibarmen: 407 kvinnor, 3 män, 80,0 % &lt; 65 år.</li> <li>- Placeboarmen: 200 kvinnor, 2 män, 83,2 % &lt; 65 år.</li> </ul>
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressiv, inoperabel lokalt avancerad eller metastatisk HER2-positiv bröstcancer, som tidigare behandlats med trastuzumab, pertuzumab och trastuzumab-emtansin [4, 16].</li> <li>- 47,5 % av inkluderade patienter hade hjärnmetastaser; 19,1 % behandlade, stabila hjärnmetastaser, 17,6 % hade behandlade, progressiva hjärnmetastaser och 10,8 % hade obehandlade hjärnmetastaser [17].</li> </ul>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandling med lapatinib eller capecitabin ≤ 12 månader innan inklusion.</li> <li>- Tidigare behandling med neratinib eller afatinib.</li> <li>- CNS-metastas med hög risk (ex leptomeningeal sjukdom och hjärnmetastaser som kräver högdosbehandling med kortikosteroider) [12, 16].</li> </ul>
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hela studiepopulationen: Progressionsfri överlevnad, bedömd av oberoende kommitté, två års uppföljning, medianlängd (95 % konfidensintervall=KI): 8,1 månader (7,6 - 9,6) i tucatinibarmen, 5,5 månader (4,3 - 6,9) i placeboarmen.</li> </ul>
Sekundär utfallsvariabel (urval) [16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hela studiepopulationen: Total överlevnad, två års uppföljning, medianlängd (95 % KI): 21,9 månader (18,3 - 31,0) i tucatinibgruppen och 17,4 månader (13,6 - 19,9) i placeboarmen [4].</li> <li>- Patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen: progressionsfri överlevnad, bedömd av oberoende kommitté, ett års uppföljning (95 % KI): överlevnad ett år efter behandlingsstart 24,9 % (16,5 - 34,3) i tucatinibarmen och 0 % i placeboarmen [4]. Medianlängd för progressionsfri överlevnad 7,6 månader (6,2 - 9,5 månader) i tucatinibarmen, 5,4 månader (4,1 - 5,7) i placeboarmen [4].</li> <li>- Progressionsfri överlevnad för de utan hjärnmetastaser, bedömd av oberoende kommitté, två års uppföljning, medianlängd (95 % KI): 9,6 månader (7,6 - 12,4) i tucatinibarmen, 6,8 månader (4,3 - 9,3) i placeboarmen [17].</li> </ul>
<b>Säkerhet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Den mest frekventa biverkningen var diarré i både interventions- och kontrollarmen; 80,9 % i tucatinibarmen och 53,3 % i placeboarmen [4]. Profylax mot diarré var inte obligatoriskt. 12,9 % i tucatinibarmen och 8,6 % i placeboarmen hade diarré ≥ grad 3. 0,5 % fick grad 4 diarré, båda dessa patienter dog så småningom med diarré som bidragande dödsorsak.</li> <li>- Allvarlig hepatotoxicitet: 8 % av patienter som fick tucatinib fick en ALAT-stegring &gt; fem gånger högre än övre referensintervallgränsen, 5 % en ASAT-stegring &gt; fem gånger högre än övre referensintervallgränsen och 1,5 % en bilirubinstegring &gt; tre gånger högre än övre referensintervallgränsen [1]. I placeboarmen hade 0,5 % en ≥ grad 3 ALAT-stegring och 0,5 % en ≥ grad 3 ASAT-stegring [4].</li> <li>- 55,2 % hade en eller fler ≥ grad 3 biverkningar i tucatinibarmen, 48,7 % i placeboarmen [17]. Den vanligaste ≥ grad 3 biverkningen i båda grupperna var palmoplantar erythrodysestesi syndrom; 13,1 % i tucatinibarmen och 9,1 % i placeboarmen [4]. Diarré och hepatotoxicitet var andra och tredje vanligaste ≥ grad 3 biverkningar i tucatinibgruppen.</li> <li>- 70,8 % avslutade behandlingen med tucatinib; 57,7 % på grund av progressiv sjukdom/klinisk progression och 5,7 % på grund av biverkningar [17]. 86,3 % avslutade behandlingen med placebo; 76,6 % på grund av progressiv sjukdom/klinisk progression och 3,0 % på grund av</li> </ul>



	<p>biverkningar [17]. ASAT-/ALAT-stegring &gt; fem gånger högre än övre referensintervallgränsen, bilirubinstegring &gt; tre gånger högre än övre referensintervallgränsen samt diarré var vanligaste biverkningar som ledde till avslutad behandling av både tukatinib och placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allvarliga incidenter (eng: serious adverse events), bland annat sepsis och hjärtstopp, var dödsorsak hos 1,5 % i tukatinibarmen och 2,5 % i placeboarmen [4].</li> </ul>
<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Det finns i dagsläget ingen standard för tredje linjens behandling, och tillgängliga alternativ har måttlig effekt [5, 13]. Baserat på nuvarande vetenskaplig dokumentation anses tukatinib kunna ge en överlevnadsvinst i denna patientgrupp.</li> <li>- Nuvarande vetenskaplig dokumentation visar en effekt även hos patienter med HER2-positiv bröstcancer med hjärnmetastaser, som i nuläget har begränsat med effektiva medicinska behandlingsalternativ.</li> </ul> <p>Styrkor i HER2CLIMB-studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 291 patienter hade hjärnmetastaser (47,5 % av studiepopulationen ), varav 174 patienter hade obehandlade eller progressiva hjärnmetastaser [4, 16].</li> <li>- Stratifieringsfaktorer inkluderade hjärnmetastaser (ja/nej) och Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0/1). Dessa och övriga viktiga faktorer vid baslinjen var jämförbara mellan interventions- och jämförelsearmen.</li> <li>- Relativt få behövde avbryta behandlingen på grund av biverkningar, 5,7 %.</li> <li>- Jämförelsearmen bedöms vara relevant, då den i dagsläget kan användas som tredje linjens behandling [4, 13, 14].</li> </ul> <p>Svagheter/vårt att notera i HER2CLIMB-studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Den predefinierade observationstiden för progressionsfri överlevnad är 48 månader och för total överlevnad 58 månader. Publicerade resultat är vid 24 månaders uppföljning, då total överlevnad är 44,9 % i tukatinibarmen och 26,6 % i placeboarmen [4]. Figur 2 i artikeln av Murthy et al. visar att den totala överlevnaden i tukatinibarmen därefter närmar sig den för placeboarmen; vid ungefär 30 månaders uppföljning är den reducerad till cirka 33 % i tukatinibarmen (26,6 % i placeboarmen) [4].</li> <li>- Studien inkluderade enbart patienter med ECOG-PS 0-1. Därmed är resultaten inte generaliserbara för patienter med ECOG-PS <math>\geq</math> 2.</li> <li>- Patienter som någon gång tidigare behandlats med neratinib, som är godkänd i Sverige vid tidig HER2-positiv bröstcancer, exkluderades. Likaså exkluderades patienter som behandlats med lapatinib senaste tolv månaderna, vilken är godkänd som tredje linjens kombinationsbehandling i Sverige. Därmed är resultaten inte generaliserbara för dessa patientgrupper.</li> <li>- För att uppnå tillräcklig statistisk styrka i studien analyserades alla med hjärnmetastaser i en grupp och inte uppdelat på obehandlade, behandlade/stabila samt behandlade/progressiva. Det återstår att se om tukatinib har effekt i alla dessa subgrupper och om tukatinib även kan förebygga hjärnmetastaser.</li> </ul>
<p><b>Pipeline</b></p>	
<p><b>Andra läkemedel med indikationen</b></p>	<p><u>Trastuzumab deruxtekan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Substansen kan komma att godkännas i Europa inom relativt nära tid som tredje linjens behandling vid HER2-positiv inoperabel eller metastaserad</li> </ul>



	<p>bröstcancer. Ingen ansökan är under bedömning av EMA i nuläget (2020-05-07).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fick i februari 2020 ett accelererat godkännande i USA för indikationen HER2-positiv inoperabel eller metastaserad bröstcancer, som fått minst två tidigare anti HER2-behandlingar [18]. Godkännandet baserades på fas II-studien DESTINY-Breast01, NCT02564900 [19].</li> <li>- Fas III-studier på HER2-positiva patienter med inoperabel/metastaserad bröstcancer är pågående, NCT03529110 och NCT03523585 [20]. Även dessa exkluderar patienter med obehandlade eller symptomatiska hjärnmetastaser.</li> </ul> <p><u>Neratinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Är i dagsläget godkänd i Sverige till patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer, som har avslutat adjuvant behandling med trastuzumab för mindre än ett år sedan [21].</li> <li>- Substansen fick i kombination med kapecitabin ny godkänd indikation i USA 25 februari 2020 för tredje linjens behandling vid HER2-positiv avancerad/metastaserad bröstcancer, baserat på resultat från fas III-studien NALA, NCT01808573 [22].</li> <li>- Substansen tilldelades september 2019 sär läkemedelsstatus av FDA för behandling av HER2-positiv bröstcancer med hjärnmetastaser efter publicerade resultat i fas II-studien TBCRC 022, NCT01494662 [23]. Studien inkluderade patienter med progressiva hjärnmetastaser.</li> </ul>
<p><b>Andra indikationer för läkemedlet</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2-positiv metastaserad kolorektalcancer: fas II-studien MOUNTAINEER, NCT03043313 [24]. Primära resultat har visat signifikant effekt [25].</li> <li>- Avancerade solida tumörer med överuttryck av HER2: preklinisk studie på bland annat matstrups- och magsäckscancer [26].</li> </ul>

## Övrigt

- HER2CLIMB-studien exkluderade patienter med leptomeningeal sjukdom. En annan fas II-studie i rekryteringsfas, NCT03501979, undersöker kombination vid leptomeningeal sjukdom [27].
- Kombinationen tukatinib, trastuzumab och kapecitabin har tidigare studerats i en fas Ib-studie, NCT02025192 [28].
- HER2CLIMB-02-studien, NCT03975647, är en pågående randomiserad fas III-studie [29]. Studien har inga publicerade resultat än och tukatinib ges inte i kombination med trastuzumab och kapecitabin (som de har sökt godkännande för). Emellertid undersöker den trastuzumab-emtansin, som är 2:a linjens behandling, i kombination med tukatinib respektive placebo. Även i denna studie inkluderas patienter med obehandlade och progressiva hjärnmetastaser. Observationstiden är upp till fem år och primär utfallsvariabel är progressionsfri överlevnad.

## Referenser

1. Seattle Genetics. *Prescribing information Tukysa® (tukatinib), US*. 2020-04; Available from: [https://seagendocs.com/TUKYSA\\_Full\\_Ltr\\_Master.pdf](https://seagendocs.com/TUKYSA_Full_Ltr_Master.pdf)
2. Citeline, Informa Pharma Intelligence. *Irbinitinib*. 2020-02-14; Available from: <https://citeline.informa.com>
3. Hsu, J.L. and M.-C. Hung, *The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer*. *Cancer metastasis reviews*, 2016. 35(4): p. 575-588. doi: 10.1007/s10555-016-9649-6
4. Murthy, R.K., et al., *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. 382(7): p. 597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609
5. Sharma, P., *Major Strides in HER2 Blockade for Metastatic Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. 382(7): p. 669-671. doi: 10.1056/NEJMe1916310





6. FDA. *FDA Approves First New Drug Under International Collaboration, A Treatment Option for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*. 2020-04-17; Available from: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-new-drug-under-international-collaboration-treatment-option-patients-her2>
7. Reuters. *Seattle Genetics wins early U.S. approval for \$18,500 breast cancer therapy*. 2020-04-17; Available from: <http://www.reuters.com/article/us-seattle-genetics-fda/seattle-genetics-wins-early-u-s-approval-for-18500-breast-cancer-therapy-idUSKBN21Z304>
8. Thepharmaletter. *Seattle Genetics gains early FDA approval for breast cancer drug Tukysa*. 2020-04-18; Available from: <http://www.thepharmaletter.com/article/seattle-genetics-gains-early-fda-approval-for-breast-cancer-drug-tukysa>
9. Personlig kommunikation Kenneth Villman, Överläkare onkologi, Klinikchef Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset Örebro. 2020-04-14
10. Cameron, D., et al., *11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial*. *Lancet*, 2017. 389(10075): p. 1195-1205. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32616-2
11. Brufsky, A.M., 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(14): p. 4834-43. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-2962
12. Seattle Genetics. *Study protocol for: Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med* 2020. 2019-03-25; Available from: [https://www.nejm-org.ludwig.lub.lu.se/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1914609/suppl\\_file/nejmoa1914609\\_protocol.pdf](https://www.nejm-org.ludwig.lub.lu.se/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1914609/suppl_file/nejmoa1914609_protocol.pdf)
13. Regionala cancercentrum i samverkan (RCC). *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. 2020-02-11; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/>
14. Pivot, X., et al., *CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(14): p. 1564-1573. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794
15. Hurvitz, S.A., *Neratinib Plus Capecitabine Provides a Glimmer of Hope for a Daunting Disease*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019. 37(13): p. 1044-1046. doi: 10.1200/JCO.19.00083
16. ClinicalTrials.gov. *A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Capecitabine & Trastuzumab in Patients With Advanced HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB)*. 2020-02-25; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794?term=NCT02614794&draw=2&rank=1>
17. Murthy, R.K., et al., *Supplementary appendix to: Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med* 2020; 382:586. doi: 10.1056/NEJMx190039
18. *FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer*. 2019-12-20; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2-positive-breast-cancer>
19. Modi, S., et al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. 382(7): p. 610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510
20. ClinicalTrials.gov. *Clinical Trials on Trastuzumab deruxtecan*. Access Date 2020-05-05; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Trastuzumab+Deruxtecan&cntry=&state=&city=&dist=>
21. TLV. *Nerlynx (neratinib) ingår i högkostnadsskyddet*. 2020-02-25; Available from: <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2020-02-25-nerlynx-neratinib-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>
22. FDA. *FDA approves neratinib for metastatic HER2-positive breast cancer*. 2020-02-26; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neratinib-metastatic-her2-positive-breast-cancer>



23. Freedman, R.A., et al., *TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2019. 37(13): p. 1081-1089. doi: 10.1200/JCO.18.01511
24. ClinicalTrials.gov. *Tucatinib Plus Trastuzumab in Patients With HER2+ Colorectal Cancer*. 2020-05-06; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043313?term=nct03043313&draw=2&rank=1>
25. Strickler, J.H., et al., *527PD - Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial*. Annals of Oncology, 2019. 30: p. v200. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.005>
26. Kulukian, A., et al., *Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models*. Molecular Cancer Therapeutics, 2020. 19(4): p. 976. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0873
27. ClinicalTrials.gov. *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for the Treatment of HER2+ LMD*. 2020-05-06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03501979?term=tucatinib&cond=HER2-positive+Metastatic+Breast+Cancer&draw=2&rank=4>
28. Murthy, R., et al., *Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study*. Lancet Oncol, 2018. 19(7): p. 880-888. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30256-0
29. ClinicalTrials.gov. *A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Patients With Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer*. 2020-05-06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975647?term=tucatinib&cond=HER2-positive+Breast+Cancer&phase=12&draw=2&rank=2>

## Författare

Jasmine Brandt, PhD, ST-läkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Arne Reimers, PhD, överläkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinatör Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.