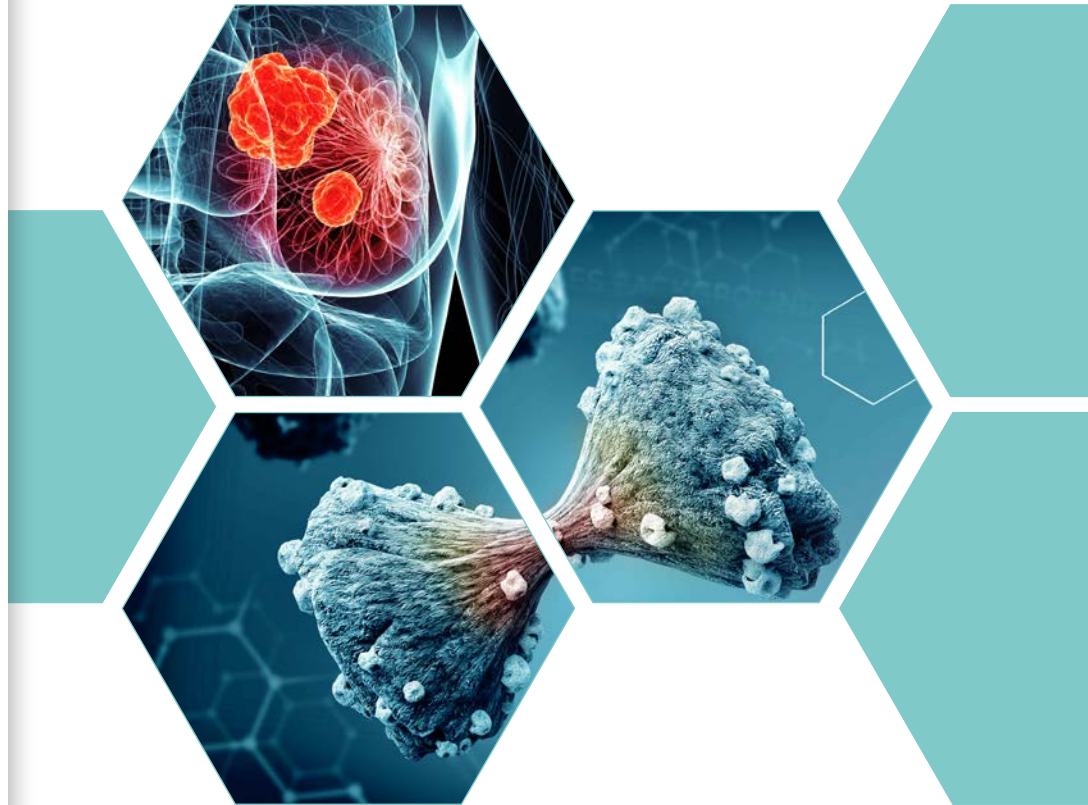

Tucatinib (TUKYSA[®])



Ein Service von:

Seite 3	Editorial
Seite 4-5	Kapitel 1: Therapiesituation beim HER2+ Mammakarzinom
Seite 6-11	Kapitel 2: HER2CLIMB erreichte signifikant den primären und alle sekundären Endpunkte
Seite 12-13	Kapitel 3: Handhabbares Sicherheitsprofil mit Erhalt der Lebensqualität
Seite 14-16	Kapitel 4: Therapie-Management
Seite 17	Fazit
Seite 18	Statement
Seite 19	Literatur

Impressum

WIRKSTOFFPROFIL

Diese Ausgabe von WIRKSTOFFPROFIL entstand mit freundlicher Unterstützung der Seagen Germany GmbH.

1. Auflage, 2021

Herausgeber

Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH
Geschäftsbereich rs media
Watmarkt 1, D-93047 Regensburg
Tel.: 0941/58403-0
info@rsmedia-verlag.de
www.rsmedia-verlag.de
www.journalonko.de

Redaktionsleitung: Antje Blum M.A.

Redaktion: Dr. vet. Astrid, Heini, Stephanie Käuffl Dipl. biol.,
Dr. rer. physiol. Ute Mayer

Autoren: Dr. med. Katharina Arnheim, Dr. rer. nat. Bastian Schmidt

Projektmanagement/Verkauf: Árpád Gridi-Papp

Layout: Andrea Krampfl, Janet Müller

Druck: Erhardi Druck GmbH, Regensburg

Copyright: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikrofilm, EDV-Verwertung, Funk- oder Fernsehaufzeichnungen vor.

Originalien: Veröffentlicht werden nur Arbeiten, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet, zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten.

Hinweis: Die angegebenen Dosierungen sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel der verwendeten Medikamente verglichen werden.

JOURNAL ONKOLOGIE ist Landesorgan des Berufsverbands der Niedergelassenen Gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) und ist Landesorgan des d-uo | Deutsche Uro-Onkologen e.V. Die Europäische Kommission stellt unter <http://ec.europa.eu/consumers/odr/> eine Plattform zur außergerichtlichen Online-Streitbeilegung (sog. OS-Plattform) bereit. Wir sind zur Teilnahme an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle weder bereit noch verpflichtet.

Bildnachweise: stock.adobe.com - Cancer cell in the moment that divides: © Giovanni Cancemi, markierter Brustdrüsentumor: © SciePro

Editorial

Neue Option nach T-DM1

Das HER2-positive Mammakarzinom stellt einen aggressiven biologischen Subtyp dar. Durch die Einführung HER2-zielgerichteter Therapien, wie Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin (T-DM1), konnte das Überleben der Patientinnen mit dieser Erkrankung sukzessive signifikant verbessert werden. Frauen, die trotz verbesserter Prognose nach Vorbehandlung mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 eine Metastasierung erleiden, stellen Therapeuten heute meist frühzeitig vor die Herausforderung einer intensiven Vorbehandlung, welche neue effektive HER2-zielgerichtete Therapiemöglichkeiten verlangt.

Tucatinib (Tukyssa®) ist ein neuer hochspezifischer HER2-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem HER2-positiven Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, zugelassen ist.

In der zulassungsrelevanten Studie mit intensiv vorbehandelten Patientinnen, von denen knapp die Hälfte bei Einschluss Hirnmetastasen aufwies, konnte die

Tucatinib-Kombinationstherapie das Gesamtüberleben gegenüber Trastuzumab/Capecitabin signifikant verlängern.

Diese Broschüre erläutert die Indikation von Tucatinib und stellt die zulassungsrelevante Studie einschließlich der Ergebnisse der Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen vor.



Prof. Dr. med. Frederik Marmé

Frauenklinik, Universitätsmedizin Mannheim



Dr. med. Athanasios Mavratzas

Frauenklinik, Universitätsmedizin Mannheim

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Kapitel 1: Therapiesituation beim HER2+ Mammakarzinom

Weltweit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen: Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden 2012 1,67 Millionen neue Mammakarzinom-Fälle diagnostiziert; über eine halbe Million der Betroffenen (522.000 Frauen) starb an ihrem Tumor [1]. In Deutschland erkrankten 2017 mehr als 67.000 Frauen an einem Mammakarzinom; die Zahl der Todesfälle lag bei rund 18.400 [2].

Deutliche Fortschritte durch Anti-HER2-Therapie

Zwischen 15 und 20% aller Mammakarzinome überexprimieren den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) und sind damit als HER2-positiv (HER2+) zu klassifizieren [3]. Frauen mit diesem Tumor-Subtyp hatten ursprünglich eine sehr ungünstige Prognose, da das HER2+ Mammakarzinom durch einen aggressiven Verlauf mit erhöhtem Rezidivrisiko und kurzem Gesamtüberleben (OS) charakterisiert ist [4]. Die Identifizierung von HER2 als potenzielle therapeutische Zielstruktur, die Entwicklung gegen HER2 gerichteter Wirkstoffe sowie die Kombination dieser Substanzen mit einer zytotoxischen Chemotherapie haben jedoch in den letzten 20 Jahren zu erheblichen Verbesserungen in der Behandlung und der Prognose von Frauen

mit HER2+ Mammakarzinom geführt, sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation [5-7]. Doch trotz dieser erheblichen Fortschritte kommt es bei den meisten Patientinnen zu einem Versagen der Therapie, was einen Progress der Erkrankung zur Folge hat.

AGO-Empfehlungen für die neoadjuvante Therapie

Gemäß den Anfang März 2021 aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma sollte bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, bei denen die Indikation zu einer Chemotherapie besteht, die neoadjuvante Applikation bevorzugt werden [8]. Dieser Ansatz ist laut AGO ebenso effektiv wie die adjuvante Therapie, ermöglicht aber eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung. Gleichzeitig können die Optionen für eine brusterhaltende Operation und bei primär inoperablen Tumoren die Resektabilität verbessert werden. Bei Frauen mit einem HER2+ Tumor spricht sich die AGO in der Neoadjuvanz für den Einsatz von Trastuzumab, ggf. in Kombination mit Pertuzumab und einer Chemotherapie (Taxan +/- Anthrazyklin) mit einem Doppelplus (++) als höchstem Empfehlungsgrad aus [8]. Die duale

HER2-Blockade mit Trastuzumab + Pertuzumab sollte bei Hochrisiko-Patientinnen (cT2-4 und/oder N+) zum Einsatz kommen (++).

AGO-Empfehlungen für die post-neoadjuvante Therapie

Patientinnen, die im Verlauf der neoadjuvanten Kombinationstherapie eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichen, erhalten postoperativ eine einjährige adjuvante Behandlung mit Trastuzumab, ggf. in Kombination mit Pertuzumab [8]. Bei Frauen ohne pCR, d.h. mit pathologischer Resterkrankung in Brust und/oder Axilla, empfiehlt die AGO die

post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) über 14 Zyklen à 3 Wochen [7, 8]. Der Einsatz von T-DM1 in der adjuvanten Situation hat allerdings zur Folge, dass Onkologen in der metastasierten Rezidivsituation zunehmend vor der Herausforderung stehen, eine geeignete Therapiestrategie für Patientinnen zu finden, die bereits 2 Standardtherapien mit gegen HER2 gerichteten Substanzen erhielten. Mit der Kombinationstherapie bestehend aus Tucatinib + Trastuzumab und Capecitabin steht für diese Patientinnen seit Mitte Februar 2021 eine neue wirksame Option zur Verfügung [9].

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Kapitel 2: HER2CLIMB erreichte signifikant den primären und alle sekundären Endpunkte

Bei Tucatinib (Tukysa®) handelt es sich um einen oralen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit hoher Selektivität für HER2 [10]. Die Affinität liegt laut präklinischen Daten etwa um den Faktor 60 über dem für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), was eventuell für ein günstigeres Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu weniger spezifischen HER2-TKI sprechen kann [10].

Höchstgradige AGO-Empfehlung für Tucatinib

Nach positiven Daten einer Dosisescalationsstudie der Phase 1b, in der Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab/Capecitabin beim metastasierten HER2+ Mammakarzinom eine vielversprechende antitumorale Aktivität

auch bei Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) zeigte, wurde die Phase-II-Studie HER2CLIMB initiiert [11, 12]. Sie führte zur Zulassung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab/Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ Brustkrebs, die zuvor mind. 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [9, 13]. Die Dreifachkombination wurde bereits in die 2021 aktualisierten AGO-Leitlinien aufgenommen: Sie empfehlen die Kombination aus Tucatinib und Trastuzumab/Capecitabin nach T-DM1 als einzige Option mit einem Doppelpus als höchstgradige AGO-Empfehlung (Abb. 1) [8].

Studiendesign

HER2CLIMB (NCT02614794) ist eine große, internationale, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase II, für die in 155 Zentren insgesamt 612 Patientinnen rekrutiert und im Verhältnis 2:1 der Dreifachkombination Tucatinib (300 mg 2x/Tag) + Trastuzumab/Capecitabin (n=410) oder der Zweifachkombination Trastuzumab/Capecitabin + Placebo (n=202) zugeteilt wurden (Abb. 2) [12, 14]. Die eingeschlossenen Teilnehmerinnen waren mit median 4 Vortherapien (2-17) intensiv

HER2+ mBC: Therapie nach T-DM1

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
• Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	1b	B	++
• Neratinib + Capecitabin	1b	B	+
• Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+
• Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	B	+/-
• Trastuzumab Deruxtecan	2b	B	+
• Experimentelle Anti-HER2-Regime	5	D	+

Abb. 1: Aktuelle AGO-Leitlinie: Empfehlungen in der metastasierten Situation beim HER2+ Mammakarzinom nach T-DM1 (mod. nach [8]).

vorbehandelt. Alle hatten bereits Trastuzumab und T-DM1, über 99% auch Pertuzumab und rund 6% Lapatinib erhalten [12]. Bei 291 Patientinnen (47,5%) lagen bei Studieneinschluss Hirnmetastasen vor, die basierend auf einem ZNS-MRT im Rahmen des Screenings nachgewiesen wurden [15]. Von diesen 291 Patientinnen wiesen 117 Patientinnen behandelte stabile ZNS-Metastasen auf ohne unmittelbaren Bedarf einer Lokaltherapie [15]. Bei 174 Patientinnen waren aktive, d.h. behandelte progrediente oder unbehandelte, ZNS-Metastasen nachweisbar, die ebenfalls nicht einer unmittelbaren Lokaltherapie bedurften [15]. Die Verteilung war in den beiden Studienarmen (Tucatinib-Kombination und Kontrollgruppe) gleichmäßig: 40,4% bzw. 39,8% mit behandelten stabilen ZNS-Metastasen, 37,4% bzw. 36,6% mit behandelten progredienten ZNS-Metastasen und 22,2% bzw. 23,7% mit unbehandelten ZNS-Metastasen [15]. Es ist zu betonen, dass HER2CLIMB die erste zulassungsrelevante Studie beim Mammakarzinom darstellt, in die schwer zu behandelnde Patientinnen mit aktiven ZNS-Metastasen aufgenommen wurden. Die Patientinnen mit ZNS-Metastasen wurden zu jeder Zeit lokal radiologisch adäquat therapiert.

Primärer Endpunkt der Studie war das durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS) bei den ersten 480 randomisierten

Patientinnen (Tucatinib-Kombination: n=320; Placebo-Kombination: n=160) [12]. Zu den sekundären Endpunkten im Gesamtkollektiv zählten u.a. das OS, das PFS bei Patientinnen mit ZNS-Befall und die objektive Ansprechraten und die klinische Ansprechraten (CBR, definiert als komplette (CR) und partielle Remissionen (PR) und Stabilisierung (SD) über ≥ 6 Monate)* [12].

Signifikanter PFS-Vorteil und hohe Krankheitskontrollrate

Die Studie HER2CLIMB erreichte signifikant ihren primären und alle sekundären Endpunkte. Das Risiko für Progress oder Tod wurde durch die Tucatinib-Kombination

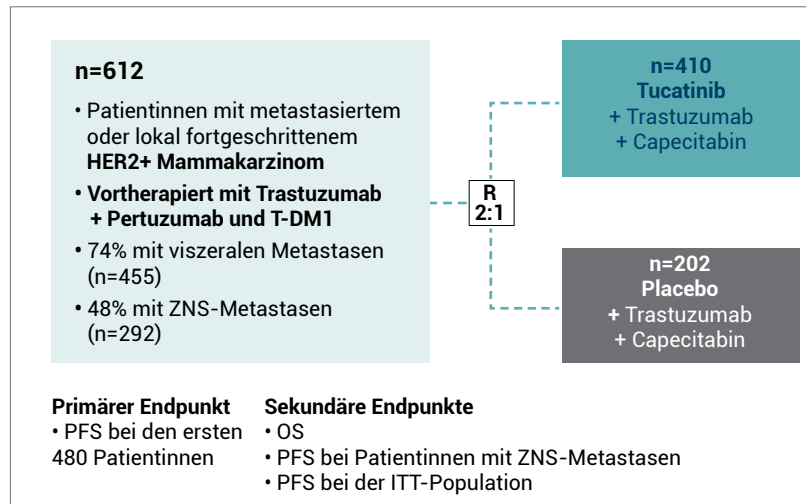


Abb. 2: Design der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie HER2CLIMB (mod. nach [12]).

*Weitere sekundäre Endpunkte: ORR (BICR und Prüfarzt-bewertet), DOR (BICR und Prüfarzt-bewertet), Inzidenz unerwünschter Ereignisse, Häufigkeit der Dosismodifikation, Inzidenz der Nutzung von Gesundheitsressourcen, Wirkspiegel vor erneuter Tucatinib-Gabe, Metabolit-Konzentration ONT-993.

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

signifikant um 46% reduziert (HR=0,54; 95%-KI: 0,42-0,71; $p < 0,001$) [12]. Das mediane PFS verlängerte sich von 5,6 Monaten im Kontrollarm auf 7,8 Monate im Verumarm [12]. Nach einem Jahr waren unter der Tucatinib-Kombinationstherapie noch 33,1% der Teilnehmerinnen progressionsfrei am Leben; im Kontrollarm lag diese Rate bei nur 12,3% [12]. Zudem erwies sich die Tucatinib-Kombination beim PFS in allen präspezifizierten Subgruppen – unabhängig von Alter, Hormonrezeptor-Status, Vorliegen von Hirnmetastasen und ECOG-Performance-Status – als vorteilhaft [12].

Die Krankheitskontrollrate (DCR) für alle auswertbaren Teilnehmer der Studie, d.h. die Summe aus CR, PR und SD, unter der Tucatinib-Kombinationstherapie, betrug 92% [16]. Die Veränderung in der Tumorgöße war unter der Tucatinib-Kombinationstherapie unabhängig vom Vorliegen von ZNS-Metastasen (Abb. 3) [16].

Signifikanter OS-Vorteil

Auch das OS als sekundärer Endpunkt wurde durch die Tucatinib-Kombinationstherapie signifikant verlängert: Nach einem medianen Follow-up von 29,7 bzw. 29,4 Monaten war das

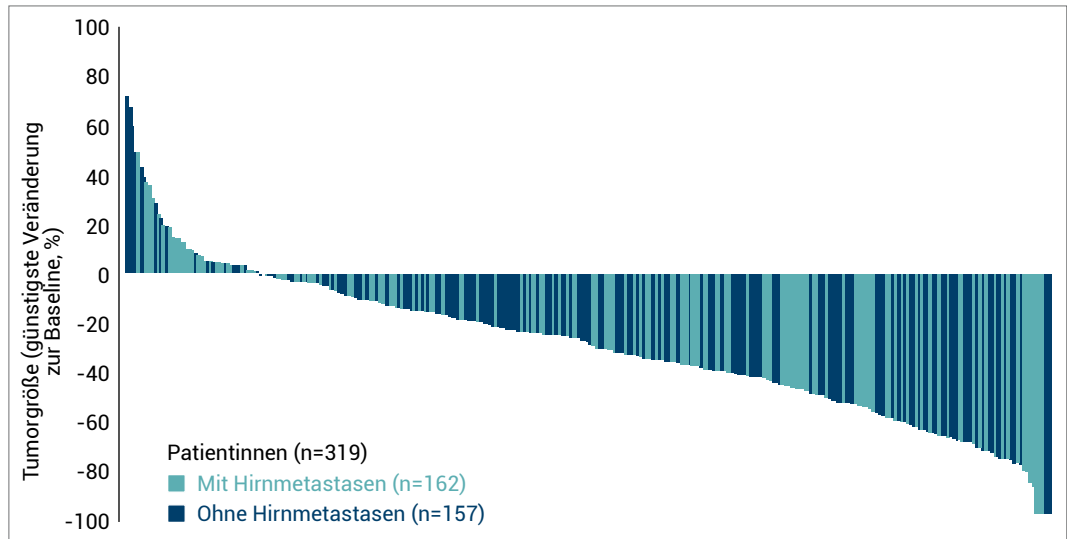


Abb. 3: HER2CLIMB: Veränderung der Tumorgöße unter der Therapie mit Tucatinib + Trastuzumab/Capecitabin bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (mod. nach [16]).

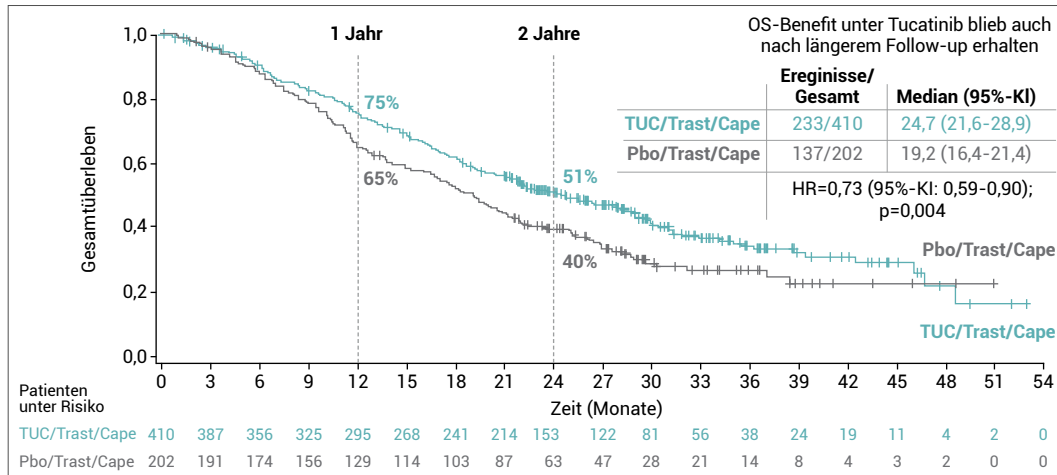


Abb. 4: HER2CLIMB: Gesamtüberleben (OS) unter der Therapie mit Tucatinib (TUC) + Trastuzumab/Capecitabin (Trast/Cape) vs. Placebo (Pbo) + Trast/Cape (mod. nach [17]).

Mortalitätsrisiko in der ITT-Population im Vergleich zum Kontrollarm um relativ 27% gesenkt (HR=0,73; 95%-KI: 0,59-0,90; p=0,004) (Abb. 4) [17]. Mit der Tucatinib-Kombination behandelte Patientinnen überlebten median 24,7 Monate, die im Kontrollarm dagegen 19,2 Monate [17]. Nach 2 Jahren war über die Hälfte der mit der Tucatinib-Kombination behandelten Patientinnen noch am Leben: Die 2-Jahres-OS-Rate stieg von 40% im Kontrollarm auf 51% [17].

Wirksamkeit unabhängig von ZNS-Metastasen

Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen ohne ZNS-Metastasen (n=319) als auch in der Subgruppe mit ZNS-Metastasen (n=291) war der Einsatz der Tucatinib-Kombinations-

therapie mit einem PFS-Vorteil gegenüber Trastuzumab/Capecitabin assoziiert. Bei Abwesenheit von ZNS-Metastasen ergab sich eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 43% (HR=0,57; 95%-KI: 0,41-0,80; BICR) [12]. Das mediane PFS betrug im Kontrollarm 6,8 Monate gegenüber 9,6 Monaten mit der Tucatinib-Kombination [12].

Bei Nachweis von ZNS-Metastasen verringerte sich das Progressionsrisiko signifikant um 55% (HR=0,45; 95%-KI: 0,33-0,62; p<0,001; Prüfarzt-bewertet) [16]. Es zeigte sich für diese Subgruppe auch ein signifikanter Vorteil im OS gegenüber Trastuzumab/Capecitabin (HR=0,58; 95%-KI: 0,40-0,85; p=0,005) (Abb. 5) [16]. Bei den mit Tucatinib + Trastuzumab/Capecitabin behandelten

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Patientinnen verlängerte sich das mediane OS gegenüber dem Kontrollarm um 50% von 12,0 auf 18,1 Monate [16]. Klinisch hochrelevant ist, dass sich in einer explorativen Subgruppenanalyse der Patientinnen mit aktiven ZNS-Metastasen (n=174) ebenfalls ein signifikanter OS-Vorteil unter Tucatinib-Kombinationstherapie gegenüber Trastuzumab/Capecitabin zeigte (HR=0,49; 95%-KI: 0,30-0,80; p=0,004) [15]. Das Progressionsrisiko ist in dieser Subgruppe, die bisher noch nie in eine zulassungsrelevante Studie beim HER2+ Mammakarzinom eingeschlossen worden war, grundsätzlich sehr hoch. Das mediane OS

wurde in dieser Hochrisikogruppe unter der Tucatinib-Kombinationstherapie nahezu verdoppelt (20,7 vs. 11,6 Monate) [15].

Relevanz der ZNS-Metastasen bei HER2+ Mammakarzinom

In den letzten Jahren ist die Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom gestiegen. Eine Faktor, der vermutlich dazu beiträgt, ist das längere OS der Patientinnen, das aus dem Einsatz von effizienteren zielgerichteten Therapien folgt [18]. Interessant ist in diesem Kontext auch die Beobachtung aus der Phase-III-Studie KATHERINE, in der T-DM1 mit Trastuzumab bei Patientinnen mit residualem invasivem frühen Mammakarzinom im adjuvanten Setting nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen wurde. Es zeigte sich, dass die Inzidenz von ZNS-Metastasen in beiden Studienarmen insgesamt ähnlich war (6,1% bzw. 5,4%) [19]. Standardtherapie bei ZNS-Metastasierung ist in den meisten Fällen die stereotaktische oder Ganzhirn-Bestrahlung, bei solitären Metastasen kommt auch eine OP in Frage. Darüber hinaus werden aber auch effektive systemische Therapien für diese Patientengruppe benötigt.

Hohe ZNS-Wirksamkeit

In der Intention-to-treat-Population (ITT) von HER2CLIMB führte die Tucatinib-Kombinationstherapie den Ergebnissen einer

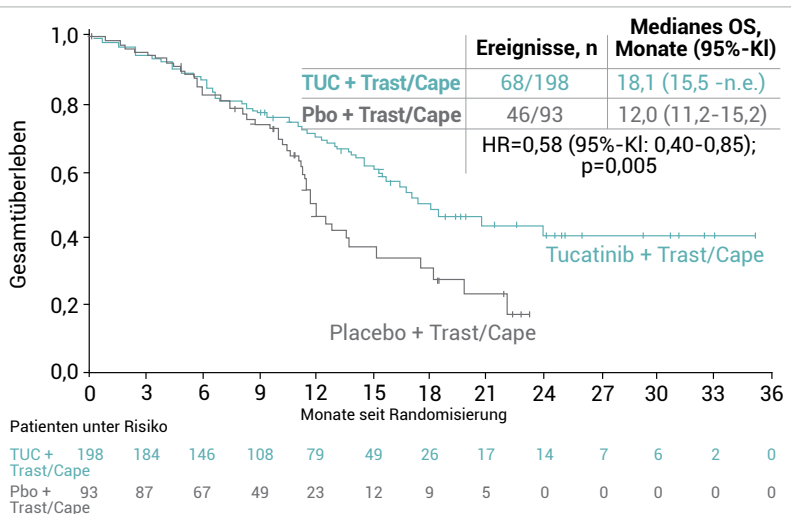


Abb. 5: HER2CLIMB: Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen unter der Therapie mit Tucatinib (TUC) + Trastuzumab/Capecitabin (Trast/Cape) vs. Placebo (Pbo) + Trast/Cape (mod. nach [16]).

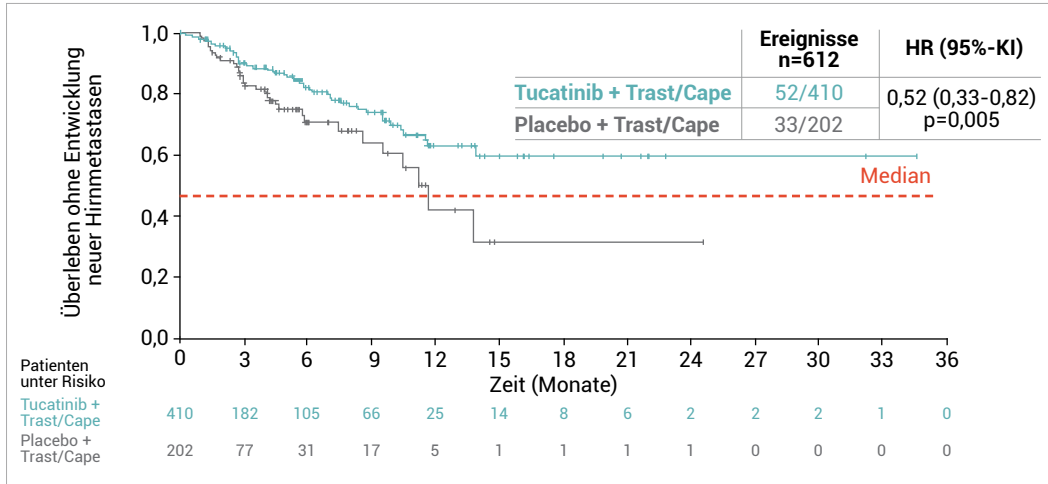


Abb. 6: HER2CLIMB: Überleben ohne Entwicklung neuer ZNS-Metastasen in der ITT-Population unter der Therapie mit Tucatinib + Trastuzumab/Capecitabin (Trast/Cape) vs. Placebo + Trast/Cape gemäß einer explorativen Analyse (mod. nach [16]).

explorativen Analyse zufolge zu einer signifikanten Reduktion für das Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder Tod im Vergleich zum Kontrollarm mit Trastuzumab/Capecitabin um 48% (HR=0,52; 95%-KI: 0,33-0,82; p=0,005) (Abb. 6) [16]. Die mediane Dauer bis zu einem solchen Ereignis war im Tucatinib + Trast/Cape-Arm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug sie 11,7 Monate [16].

In HER2CLIMB explorativ untersucht wurde auch der Einfluss der Therapie auf die Zeit zwischen Randomisierung und ZNS-Krankheitsprogression oder Tod (ZNS-PFS) in der Subgruppe der Patientinnen mit ZNS-Metastasen [15]. Der Einsatz der Tucatinib-Kombination

war mit einer signifikanten Reduktion des ZNS-Progressionsrisikos um 68% assoziiert (HR=0,32; 95%-KI: 0,22-0,48; p<0,0001) [15]. Entsprechend war das mediane ZNS-PFS unter der Tucatinib-Kombination mit 9,9 Monaten mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe mit 4,2 Monaten [15].

Bei den Patientinnen mit aktiven ZNS-Metastasen (n=174) führte die Kombinationstherapie aus Tucatinib + Trast/Cape ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion des intrakraniellen Progressionsrisikos um 64% (HR=0,36; 95%-KI: 0,22-0,57; p<0,0001). Das mediane ZNS-PFS betrug 9,5 Monate im Vergleich zu 4,1 Monaten im Kontrollarm [20].

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Kapitel 3: Handhabbares Sicherheitsprofil mit Erhalt der Lebensqualität

Neben der hohen Effektivität ging die Tucatinib-Kombinationstherapie mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil einher (Sicherheitspopulation: Tucatinib-Kombination: n=404; Placebo-Kombination: n=197). Die Raten aller unerwünschten Ereignisse (alle Grade) waren mit 99,3% unter der Tucatinib-Kombination und mit 97,0% in der Kontrollgruppe vergleichbar [17]. Auch zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen waren unter Tucatinib mit 5,9% und unter Placebo mit 4,1% sehr gering. 11,6% der mit der Tucatinib-Kombination und 11,2% der Kontrollpatientinnen setzen Capecitabin im Studienverlauf ab [17].

Nebenwirkungen meist geringgradig

Häufigste unerwünschte Ereignisse bei den mit der Tucatinib-Kombination behandelten Patientinnen waren Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit und Erbrechen sowie Fatigue. Diese Nebenwirkungen waren jedoch überwiegend geringgradig ausgeprägt (Grad 1 oder 2) [17]. Eine Diarrhoe vom Grad ≥ 3 trat bei 13,1% der mit der Tucatinib-Kombination behandelten Patientinnen auf (Placebo: 8,6%) [17]. Eine Supportivtherapie mit Loperamid war im Rahmen der Studie nicht vorgeschrieben. Auch Anstiege von ALT (Alanin-Aminotransferase)

und AST (Aspartat-Aminotransferase) waren überwiegend niedriggradig und traten passager auf. Eine Transaminasen-Erhöhung vom Grad ≥ 3 trat bei 5,7% (ALT) bzw. 4,7% (AST) der Patientinnen im Tucatinib-Arm auf, in der Kontrollgruppe lag deren Anteil jeweils bei 0,5% [17].

Längere Dauer der Tucatinib-Kombinationstherapie

Bei der Bewertung der Verträglichkeit ist zu berücksichtigen, dass die mediane Dauer der Behandlung mit Tucatinib mit 7,4 Monaten (<0,1-52,0 Monate) erheblich länger erfolgte als die Placebo-Exposition in der Kontrollgruppe (4,4 Monate; <0,1-26,9 Monate) [17]. Eine Übersicht über die in HER2CLIMB insgesamt auftretenden und zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse (alle Grade mit Häufigkeit $\geq 20\%$ unter Tucatinib-Kombinationstherapie sowie \geq Grad 3) zeigt Abbildung 7 [17].

Lebensqualität bleibt erhalten

Die Lebensqualität (QoL) der mit der Tucatinib-Kombination behandelten Patientinnen blieb während des gesamten Studienverlaufs erhalten [21]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in HER2CLIMB mit dem Fragebogen EQ-5D-5L (EuroQuol 5 Dimensions 5 Levels)

bei 330 Teilnehmerinnen regelmäßig im Studienverlauf erhoben [21]. Mit dem Fragebogen werden die 5 Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und körperliche Beschwerden sowie Angst und Depression erfasst. Die meisten Patientinnen beider Arme berichteten dabei

über keine oder nur leichte Probleme in allen 5 Domänen [21]. Die durchschnittlichen Bewertungen im EQ-5D-5L-Fragebogen waren in beiden Armen vergleichbar und blieben während der gesamten Dauer der Behandlung, die im Tucatinib-Arm länger war als in der Kontrollgruppe, stabil [21].

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

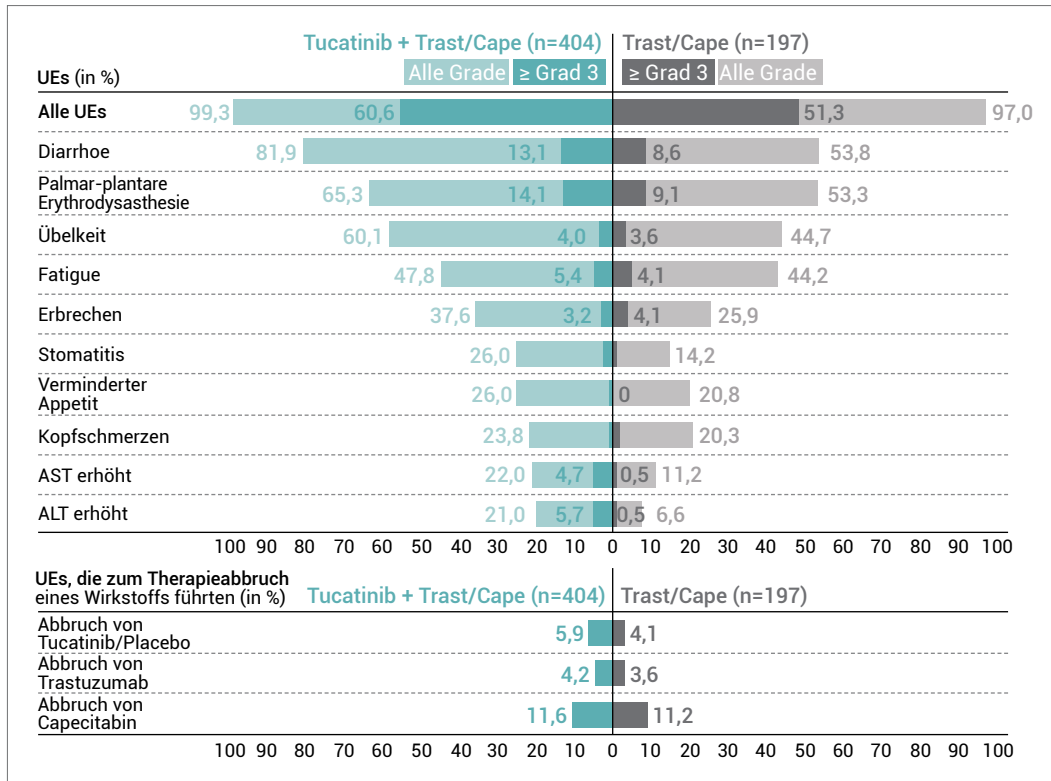


Abb. 7: HER2CLIMB: unerwünschte Ereignisse (UEs) in der Population der Sicherheitsanalyse unter der Therapie mit Tucatinib + Trastuzumab/Capecitabin (Trast/Cape) vs. Placebo + Trast/Cape (mod. nach [17]).

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Kapitel 4: Therapie-Management

In der praktischen Anwendung der Tucatinib-Kombinationstherapie sind verschiedene Aspekte zu beachten, auf die im Folgenden mit einem Fokus auf Tucatinib eingegangen wird.

So ist es anamnestisch vor allem wichtig, die Leberwerte, insbesondere ALT, AST und Bilirubin, zu prüfen bzw. zu überwachen – und zwar in der Anamnese und alle 3 Wochen oder bei klinischer Indikation, und den Schwangerschaftsstatus zu überprüfen [13]. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung angehalten werden zu verhüten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es bei einer pränatalen Exposition mit Tucatinib zu Schädigungen des Fetus kommt [13]. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft oder während der Stillzeit ist der Einsatz von Tucatinib

kontraindiziert [13]. Darüber hinaus sind beim Einsatz der Tucatinib-Kombinationstherapie auch die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Trastuzumab und Capecitabin zu berücksichtigen.

In Bezug auf die Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, dass h ein CYP2C8- und CYP3A-Inhibitor ist (Abb. 8) [13]. Bei Komedikation mit entsprechenden Substraten, z.B. Montelukast oder Torasemid, oder mit CYP2C8- bzw. CYP3A4-Induktoren, z.B. Johanniskraut, Carbamazepin oder Trimehoprin, sollte daher Vorsicht hinsichtlich einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik geboten sein. Auch die gleichzeitige Einnahme von CYP2C8-Inhibitoren wie Gemfibrozil erhöht das Risiko Tucatinib-bedingter Toxizität [13]. Da Tucatinib außerdem ein Substrat von P-gp ist, sollten während der Behandlung mit dem TKI andere P-gp-Substrate wie z.B. Dabigatran mit Vorsicht eingesetzt werden [13]. Tucatinib hemmt zudem renale Transporter von Metformin und Kreatinin [13].

Gleichzeitige Anwendung vermeiden

Starke CYP3A-/moderate CYP2C8-Induktoren	z.B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Anwendung senkt Tucatinib-Konzentration • Kann Tucatinib-Aktivität reduzieren
Starke/moderate CYP2C8-Inhibitoren	z.B. Gemfibrozil, Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Anwendung erhöht Tucatinib-Konzentration • Kann Tucatinib-Toxizität erhöhen

Dosisanpassung erwägen

P-gp-Substrate	z.B. Midazolam, Triazolam, Digoxin	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Anwendung kann Konzentration von P-gp-Substraten erhöhen • Kann zu schwerwiegenden/lebensbedrohlichen UEs führen
----------------	------------------------------------	---

Möglichkeiten der Dosisanpassung von Tucatinib

Treten bei Patientinnen im Laufe der Tucatinib-Kombinationstherapie unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3 auf, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Tucatinib stehen,

Abb. 8: Wechselwirkung von Tucatinib mit anderen Arzneimitteln (mod. nach [13]).



Abb. 9: Mögliche Tucatinib-Dosisanpassungen (mod. nach [13]).

sollte die Einnahme des TKI ausgesetzt werden, bis die Patientin einen UE-Grad ≤ 1 erreicht [13]. Anschließend besteht die Möglichkeit, die Behandlung mit Tucatinib bei reduzierter Dosis um 50 mg auf 250 mg 2x täglich fortzusetzen [13]. Darüber hinaus gibt es die Option, in 2 weiteren Schritten à 50 mg die Dosis von Tucatinib auf 150 mg 2x täglich zu reduzieren (Abb. 9) [13]. Sollten UE Grad 3 auch bei dieser Dosis auftreten oder es bei empfohlener Start-Dosis zu UE Grad 4 kommen, so sollte die Behandlung mit Tucatinib abgebrochen werden [13].

Diarrhoe-Management

Die Diarrhoe zählt mit 13,1% zu den häufigsten UE Grad ≥ 3 in HER2CLIMB unter der Tucatinib-Kombinationstherapie, wobei zu beachten ist, dass in dieser Studie keine anti-diarrhoische Prophylaxe vorgeschrieben war [17]. Im Median trat eine Diarrhoe 12 Tage nach Therapiebeginn auf und war im Median nach 8 Tagen abgeklungen [13]. Das ist eine Differenz von nur 2 Tagen zum Kontrollarm, weshalb die Lebensqualität der Patientinnen dadurch nicht beeinträchtigt wurde [12, 22]. Über zwei Drittel (68%) der Ereignisse von Diarrhoe waren Grad 1-2 [12].

Für die Praxis ist eine Therapieanpassung nur bei Diarrhoe Grad ≥ 3 indiziert (Abb. 10) [13]. Tritt dieses UE bei Patientinnen auf, die nicht mit Antidiarrhoika behandelt werden, sollte eine entsprechende geeignete medizinische Therapie eingeleitet werden. Die Einnahme von Tucatinib sollte unterbrochen werden, bis die Diarrhoe auf einen Grad ≤ 1 abgeklungen ist [13]. Anschließend kann die Tucatinib-Therapie auf derselben Dosisstufe fortgesetzt werden. Tritt Diarrhoe Grad ≥ 3 bei Patientinnen auf, die bereits anti-diarrhoisch behandelt werden, sollte diese Behandlung intensiviert werden und die Einnahme von Tucatinib ausgesetzt werden [13]. Bei Linderung der Diarrhoe auf Grad ≤ 1 kann die Tucatinib-Behandlung auf der nächstniedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden. Bei sehr schweren Formen der Diarrhoe (Grad 4) soll Tucatinib dauerhaft abgesetzt werden [13].

Management von Hepatotoxizität

Erhöhte Leberwerte sind beim Einsatz verschiedener moderner TKI beobachtet worden [12]. Unter der Tucatinib-Kombinationstherapie traten erhöhte Konzentrationen von Bilirubin, ALT und AST tendenziell eher zu

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Behandlungsbeginn und transient auf (mediane Dauer bis zum Abklingen: 22 Tage; Abklingrate: 84%) [13]. Für die Praxis der Tucatinib-Therapie bedeutet dies ein engmaschiges Transaminase- und Bilirubin-Monitoring vor allem in der Initialphase im Abstand von 3 Wochen bzw. bei klinischer Indikation verbunden mit einer möglichen Therapieanpassung.

Bei Bilirubin-Konzentrationen von > 1,5 bis 3x ULN (Upper Limit of Normal) (Grad 2) sollte die Einnahme bis zum Rückgang auf ≤ Grad 1

unterbrochen und anschließend auf der gleichen Dosisstufe fortgesetzt werden [13]. Bei einem Bilirubin-Level > 10x ULN sollte Tucatinib dauerhaft abgesetzt werden [13]. Liegen erhöhte ALT- und AST-Konzentrationen vor (> 5 bis 20x ULN, Grad 3) ist die Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen [13]. Anschließend sollte die Therapie auf der nächstniedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden. Bei AST/ALT-Leveln > 20x ULN (Grad 4) muss Tucatinib dauerhaft abgesetzt werden [13].

Alle UEs Grad 3/4	Dosisanpassung
Grad 3	Aussetzen bis ≤ Grad 1, dann Fortsetzen mit Dosisreduktion um eine Stufe
Grad 4	Dauerhaft absetzen
Diarrhoe	Dosisanpassung
Grad 3 ohne Prophylaxe	Diarrhoe-Therapie beginnen oder intensivieren Aussetzen bis ≤ Grad 1, dann Fortsetzen mit gleicher Dosis
Grad 3 mit Prophylaxe	Diarrhoe-Therapie intensivieren Aussetzen bis ≤ Grad 1, dann Fortsetzen mit Dosisreduktion um eine Stufe
Grad 4	Dauerhaft absetzen
Hepatotoxizität	Dosisanpassung
Grad 2 Bilirubin (> 1,5 bis ≤ 3x ULN)	Aussetzen bis ≤ Grad 1, dann Fortsetzen mit gleicher Dosis
Grad 3 ALT oder AST (> 5 bis ≤ 20x ULN) oder Grad 3 Bilirubin (> 3 bis 10x ULN)	Aussetzen bis ≤ Grad 1, dann Fortsetzen mit Dosisreduktion um eine Stufe
Grad 4 ALT oder AST (> 20x ULN) oder Grad 4 Bilirubin (> 10x ULN)	Dauerhaft absetzen
ALT oder AST > 3x ULN und Bilirubin > 2x ULN	Dauerhaft absetzen

Abb. 10: Dosisanpassung von Tucatinib (mod. nach [13]). UEs=Unerwünschte Ereignisse, ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, ULN=Upper Limit of Normal

Fazit

- Mit der Tucatinib-Kombinationstherapie (Abb. 11) ist eine wirksame Option für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ Mammakarzinom nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata verfügbar.
- Im ITT-Kollektiv der zulassungsrelevanten Studie HER2CLIMB wurde eine hohe Krankheitskontrollrate erreicht: Nahezu alle Patientinnen (mit und ohne ZNS-Metastasen) profitierten von dieser Behandlung, die ihnen zudem die Chance auf eine Verlängerung der Gesamtlebenszeit eröffnet [17].
- Die aktuelle AGO-Leitlinie empfiehlt die Tucatinib-Kombination als einzige Option nach T-DM1 beim HER2+ Mammakarzinom mit einer AGO-Doppelplus-Bewertung [8].
- Die Tucatinib-Kombinationstherapie ist gut durchführbar: Das Sicherheitsprofil ist handhabbar, die Rate an Tucatinib-bedingten Therapieabbrüchen mit 5,9% niedrig, verglichen mit 4,1% im Placeboarm [17].

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur




















Kombiniertes Dosierschema			Tag 1	Tag 2-14	Tag 15-21
q3w, bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität					
 TUKYSA® • 2 Tabletten à 150 mg (2x täglich) • ca. 12 Stunden Abstand zwischen den Dosen • Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten möglich • Täglich fortlaufend einnehmen	 Morgens				
	 Abends				
 Capecitabin • 1.000 mg/m ² oral (2x täglich) • Einnahme innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit • Gleichzeitig mit TUKYSA® möglich • Einnahmezyklus: Tag 1-14 täglich, Tag 15-21 Pause	 Morgens				
	 Abends				
 oder  Trastuzumab • Initialdosis: 8 mg/kg, i.v. • Folgedosis (q3w): 6 mg/kg i.v. oder 600 mg s.c. • Verabreichung: alle 21 Tage 1x	Zu jeder Tageszeit möglich	 oder 			

Abb. 11: Kombiniertes Dosierschema von Tucatinib.

Editorial

Therapiesituation

Studie HER2CLIMB

Sicherheit und QoL

Therapie-Management

Fazit

Statement

Literatur

Statement

von Prof. Dr. med. Frederik Marmé

Tucatinib-Kombination mit höchster AGO-Empfehlung

„Mit der Kombination aus Tucatinib und Trastuzumab/Capecitabin steht uns bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor mindestens zwei Anti-HER2-Therapieschemata erhalten haben, eine neue hochwirksame Option zur Verfügung. Erfreulich ist, dass wir mit der Tucatinib-Kombination einen Ansatz mit handhabbarem Sicherheitsprofil haben, der die Chance bietet, das Gesamtüberleben unserer Patientinnen – selbst wenn sie stark vorbehandelt sind – zu verlängern.

Tucatinib hat sich in der zulassungsrelevanten Studie auch als hochwirksam hinsichtlich der ZNS-Metastasierung und -Progression erwiesen, was für uns eine wichtige Rolle spielt,

da bei HER2-positivem Mammakarzinom die Inzidenz von prognostisch ungünstigen ZNS-Metastasen in den vergangenen Jahren gestiegen ist.

Die überzeugende Evidenz aus der Zulassungsstudie von Tucatinib spiegelt sich auch in der aktuellen Leitlinienempfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – Kommission Mamma wider: Die Autoren haben der Tucatinib-Kombinationstherapie als einziger in der Situation nach Progress unter T-DM1 den höchsten AGO-Empfehlungsgrad ‚Doppelplus‘ gegeben.

Abschließend ist zu unterstreichen, dass die Zulassung von Tucatinib einen wichtigen Fortschritt in der Therapie von Frauen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom darstellt.“

Literatur

- International Agency for Research on Cancer; World Health Organization, 2012.
- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (letzter Zugriff: 19.05.2021).
- Cronin KA et al. Cancer Invest 2010;28:963-8.
- Slamon DL et al. Science 1987;235:177-82.
- Slamon DJ et al. N Engl J Med 2001;344:783-92.
- Swain SM et al. Lancet Oncol 2013;14:461-71.
- von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2019;380:617-28.
- Guidelines Breast Version 2021.1D
<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (letzter Zugriff: 19.05.2021).
- Pressemitteilung Seagen Inc,
<http://bit.ly/3jKFUs6> (letzter Zugriff: 19.05.2021).
- Kulukian A et al. Mol Cancer Ther 2020;19:976-87.
- Murthy R et al. Lancet Oncol 2018;19:880-8.
- Murthy RK et al. N Engl J Med 2020;382:597-609 (inkl. Suppl. Appendix).
- Fachinformation Tukysa®; Stand Februar 2021.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794> (letzter Zugriff: 19.05.2021).
- Lin NU et al. J Clin Oncol 2020;38:2610-9.
- Bachelot T et al. ESMO 2020; Poster 2073.
- Curigliano G et al. ASCO 2021, Poster 1043.
- Brufsky AM et al. Clin Cancer Res 2011;17:4834-43.
- Mamounas EP et al. Ann Oncol 2021;32:1005-14.
- Lin NU et al. 2020 SNO Annual Meeting, Oral Presentation.
- Mueller V et al. Ann Oncol 2020;31(Suppl 4):S340-S350.
- Data on file.

Editorial Therapiesituation Studie HER2CLIMB Sicherheit und QoL Therapie-Management Fazit Statement Literatur

Tukysa® 50 mg/150 mg Filmtabletten. *Wirkstoff:* Tucatinib. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* Tucatinib. *Sonstige Bestandteile des Tablettenkerns:* Copovidon (E1208), Crospovidon (E1202), Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumhydrogencarbonat (E500), Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose. *Sonstige Bestandteile des Filmüberzugs:* Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Anwendungsgebiete: Tukysa® wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tukysa® unterbrochen werden und anschließend die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Tukysa® ist ein starker CYP3A-Inhibitor und ein P-gp Substrat. Zeitgleiche Gabe von CYP3A/CYP2C8-Induktoren und CYP2C8-Inhibitoren ist zu vermeiden und P-gp-Substrate sind mit Dosisreduktion gemäß der Fachinformation mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. In der Schwangerschaft kontraindiziert. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 1/10): Epistaxis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis (Stomatitis, oropharyngeale Schmerzen, Ulzeration im Mund, Schmerzen im Mund, Ulzeration auf den Lippen, Glossodynie, Blasenbildung an der Zunge, Lippenbläschen, orale Dysästhesie, Ulzeration an der Zunge, aphthöse Ulzera), Ausschlag (makulopapulöses Exanthem, Exanthem, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, pustulöses Exanthem, pruritisches Exanthem, erythematöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Urtikaria, allergische Dermatitis, Palmarerythem, Plantarerythem und Hauttoxizität), Arthralgie, Gewichtsabnahme, AST und ALT erhöht, Bilirubin (Hyperbilirubinämie) erhöht. Es kann zu einem Kreatinin-Anstieg kommen, ohne beeinträchtigte Nierenfunktion. **Verschreibungspflichtig.** Seagen B.V., 1118CL Schiphol, Niederlande. Stand: Februar 2021

