

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TUKYSA (TUCATINIB)

*Tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

17/10/2023

Tukysa (Tucatinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 09/10/2023

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Tucatinib

**Nome do medicamento:** Tukysa

#### **Apresentação(ões):**

*Tukysa - 88 Unidades, Comprimido revestido por película, 50 mg, registo n.º 5812870*

*Tukysa - 84 Unidades, Comprimido revestido por película, 150 mg, registo n.º 5812904*

**Titular da AIM:** *Seagen Spain SL*

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** TUKYSA é indicado, em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Tukysa (Tucatinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2. Face ao comparador [trastuzumab + capecitabina] foi concluído que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tukysa (tucatinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização de tucatinib, em associação com trastuzumab e capecitabina, face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica - terapêutica combinada de trastuzumab e capecitabina (TC).

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal, o cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado em mulheres e a quinta causa de morte por doença oncológica (dados Glococan 2020 - <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>). Em 2020, foram diagnosticados 7041 novos casos e morreram 1864 doentes com cancro da mama em Portugal.

O cancro da mama HER2 positivo constitui 15-20% de todos os cancros da mama e a expressão do recetor transmembranar HER2 (human growth factor receptor 2) está independentemente associada a pior sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, comparando com tumores HER2 negativos. A expressão de HER2 está também associada a risco mais elevado de desenvolvimento de metástases cerebrais, o que acontece em cerca de metade das doentes com cancro da mama HER2 positivo.

O desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas anti-HER2, veio melhorar significativamente o prognóstico dos doentes com cancro da mama metastático HER2 positivo, estimando-se atualmente a sobrevivência mediana destes doentes em cerca de 5 anos. No entanto, o prognóstico é pior para doentes com metástases sendo a sobrevivência destes doentes de cerca de 1 ano. Não existem terapêuticas sistémicas aprovadas especificamente no contexto de cancro da mama avançado HER2 positivo, com metastização cerebral.

Em Portugal, o tratamento de primeira e segunda linha de doentes com carcinoma da mama HER2-positivo, localmente avançado (irressecável) ou metastático encontra-se bem estabelecido. Em primeira

linha, os doentes são tratados com pertuzumab + trastuzumab + taxano (paclitaxel ou docetaxel). Em segunda linha, são tratados habitualmente com trastuzumab emtansina (T-DM1), estando este medicamento também aprovado em doentes que desenvolveram doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante. A partir da terceira linha de tratamento, não existe um standard of care. Os doentes são incluídos em ensaios clínicos ou tratados com trastuzumab ou lapatinib em combinação com diferentes opções de quimioterapia (por exemplo, lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina, trastuzumab + vinorelbina, etc), que não se traduzem em melhorias clinicamente significativas da sobrevivência livre de progressão ou da sobrevivência global.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tucatinib é um inibidor potente das tirosinacinasas, reversível e seletivo do HER2. Em ensaios de sinalização celular, o tucatinib é > 1.000 vezes mais seletivo para o HER2 comparativamente ao recetor do fator de crescimento epidérmico. In vitro, o tucatinib inibe a fosforilação do HER2 e do HER3, resultando na inibição a jusante da sinalização e proliferação celulares e induz a morte em células tumorais controladas pelo HER2. In vivo, o tucatinib inibe o crescimento de tumores controlados pelo HER2 e a associação de tucatinib e trastuzumab demonstrou atividade antitumoral melhorada in vitro e in vivo comparativamente a qualquer um dos medicamentos em monoterapia. A dose recomendada é de 300 mg de tucatinib (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia continuamente, em associação com o trastuzumab e a capecitabina.

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, em ensaios in vitro e em estudos no animal, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobreexpressão do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC  $\hat{=}$  antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). In vitro, a ADCC mediada pelo trastuzumab, tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células neoplásicas com sobreexpressão do HER2, comparativamente com células neoplásicas que não apresentam sobreexpressão do HER2.

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que atua como um precursor da fração citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU). A capecitabina é ativada via várias etapas enzimáticas. A enzima envolvida na conversão final em 5-FU, a timidina fosforilase (ThyPase), encontra-se nos tecidos tumorais, e também nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações. A incorporação do 5-FU conduz também à inibição do ARN e da síntese proteica. Uma vez que o ADN e o ARN são essenciais para a divisão e crescimento das células, o efeito do 5-FU pode ser o de originar uma deficiência em timidina que provoque um crescimento desequilibrado e a morte celular. Os efeitos da privação em ADN e ARN são mais marcados nas células de proliferação mais rápida e que metabolizam o 5-FU mais rapidamente.

Em primeira linha os doentes são tratados com uma combinação de trastuzumab, pertuzumab e taxano (paclitaxel ou docetaxel).

Em segunda linha, os doentes são tratados habitualmente com trastuzumab emtansina (T-DM1), estando este medicamento também aprovado em doentes que desenvolveram doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante.

A partir da terceira linha de tratamento, apesar de existirem medicamentos aprovados para estes doentes em Portugal, não existe standard of care. Os doentes são incluídos em ensaios clínicos ou tratados com trastuzumab ou lapatinib em combinação com diferentes opções de quimioterapia (por exemplo, lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina, trastuzumab + vinorelbina, etc).

Doentes com carcinoma da mama avançado HER2+ têm risco de desenvolvimento de metastização SNC (em certos casos recidiva sob a forma de metastização SNC apenas), o que constitui pior prognóstico. Estes doentes são habitualmente tratados com terapêuticas locais que incluem cirurgia e/ou radioterapia, mas recidivam/ progridem num curto espaço de tempo e o seu prognóstico é reservado. No entanto, face à exclusão quase sistemática desta população dos ensaios clínicos, a evidência sobre a melhor estratégia é escassa, pelo que deverá ser individualizada e discutida em ambiente multidisciplinar.

Tukysa (Tucatinib)

Não existem terapêuticas sistémicas aprovadas especificamente no contexto de cancro da mama avançado HER2+ com metastização cerebral.

### **Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>**

Não aplicável

### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

A data da análise primária decorreu após um tempo de seguimento mediano de 14,0 meses, este deverá ser considerado o horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento, com uma análise posterior aos 2 e 5 anos.

### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>**

A incidência de cancro da mama segundo o Globocan, em Portugal e em 2020 foi de 7041 casos. Segundo a literatura, entre 5 a 10% dos doentes são diagnosticados com cancro da mama metastático de novo. Provavelmente a percentagem em Portugal está mais próxima dos 10% dos que dos 5% para os doentes diagnosticados em estadio IV, principalmente nestes anos de pandemia em que os diagnósticos têm sido tardios, é um valor conservador e provavelmente baixo. Com base no valor de 7041 casos de CM estima-se:

1º Ano: 291

2º Ano: 295

De referir que o n.º de doente é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do tucatinib na indicação “em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do tucatinib.

**Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2.	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tucatinib + trastuzumab + capecitabina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lapatinib + capecitabina</li><li>▪ Trastuzumab + capecitabina</li></ul>

Termos de comparação<sup>1</sup>Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada de tucatinib é de 300 mg tomada duas vezes por dia, continuamente. Esta dose deverá ser associada a capecitabina e a trastuzumab, administrados em ciclos de 21 dias da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> por via oral, 2 vezes por dia, nos dias 1 a 14;</li> <li>– Trastuzumab: 8 mg/kg (dose inicial) e 6 mg/kg (doses subsequentes) por via intravenosa ou 600 mg por via subcutânea, dia 1.</li> </ul> <p>Nos doentes que manifestem EA, a dose inicial recomendada poderá ser reduzida em 50 mg progressivamente até à dose mínima de 150 mg duas vezes por dia, devendo ser descontinuado permanentemente em doentes que não tolerem esta dose. O tratamento com tucatinib deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
	Medicamento comparador	<p>Lapatinib + capecitabina - A dose recomendada de lapatinib é 1250 mg (i.e. cinco comprimidos) uma vez por dia de forma contínua. A dose recomendada de capecitabina é 2000 mg/m<sup>2</sup> /dia tomada em 2 doses com intervalo de 12 horas nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> por via oral, 2 vezes por dia, nos dias 1 a 14;</li> <li>– Trastuzumab: 8 mg/kg (dose inicial) e 6 mg/kg (doses subsequentes) por via intravenosa ou 600 mg por via subcutânea, dia 1.</li> </ul>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

**Tabela 3: Outcomes e classificação da sua importância**

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	crítica
Qualidade de vida	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	6	importante
Duração da resposta	6	importante
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Eventos adversos de especial interesse (neutropenia febril e DVE disfunção ventricular esquerda)	9	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Meta-análise em rede<sup>2</sup> comparando tucatinib com comparadores

#### Métodos

##### *Identificação de informação*

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>2</sup> (revisão sistemática 1) que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia, segurança, e qualidade de vida do tratamento com tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina na população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2.

A pesquisa foi realizada em 1 de novembro de 2021.

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, Cochrane Library, Clinical Trials.gov, EU Clinical Trial Register, e ICTRP Search Portal der WHO.

Submeteu também uma revisão sistemática (revisão sistemática 2)<sup>2</sup> que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia, segurança, e qualidade de vida do tratamento com lapatinib-capecitabina na população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2.

A pesquisa foi também realizada em 1 de novembro de 2021.

A pesquisa incluiu as mesmas bases de dados.

##### *Análise dos estudos incluídos*

##### *Meta-análise em rede<sup>2</sup> e comparações múltiplas*

A empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede.

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%.

Não foi possível avaliar a inconsistência (conflito entre a evidência direta e indireta) dos resultados, por a rede de evidência não incluir ciclos.

## Resultados

### *Identificação de informação*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do tucatinib numa única população: doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, em que a intervenção era tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina, e os comparadores eram trastuzumab e capecitabina, e lapatinib e capecitabina.

A revisão sistemática 1<sup>2</sup> (tucatinib) identificou 102 citações. Um estudo aleatorizado (estudo HER2CLIMB) incluído em 2 publicações comparava tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina com trastuzumab e capecitabina, e cumpria os critérios de inclusão e foi incluído na meta-análise em rede. A revisão sistemática 2<sup>2</sup> (comparadores) identificou 777 citações. Três estudos aleatorizados (estudos CEREBEL, ELTOP e LANTERN) incluídos em 3 publicações incluíam um dos comparadores de interesse (lapatinib em combinação com capecitabina) e podiam permitir uma comparação indireta entre tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina, e lapatinib em combinação com capecitabina. Contudo, estes três estudos apresentavam problemas vários.

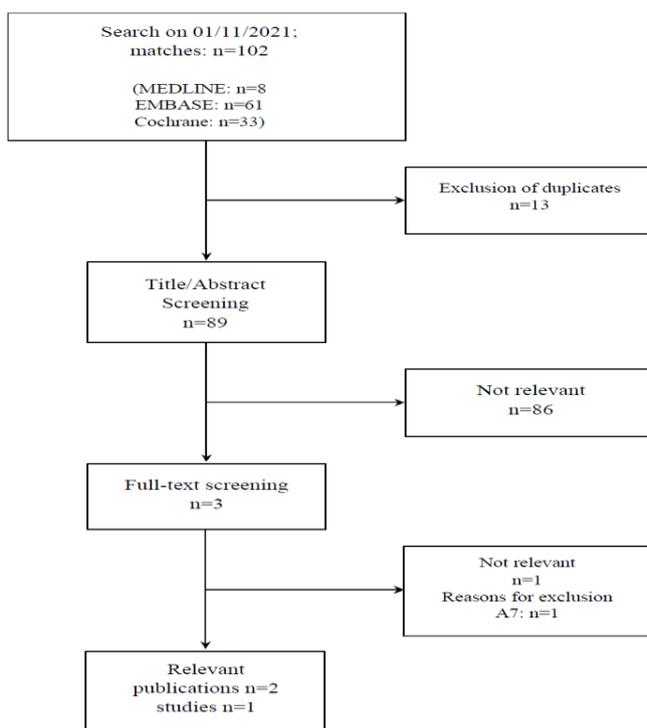
O estudo **ELTOP**<sup>3</sup> foi um estudo japonês, de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 86 doentes com 20 ou mais anos de idade, com carcinoma da mama HER2 positivo, localmente avançado ou metastático, que foram previamente tratados com taxanos e progressão sob regimes contendo trastuzumab, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem trastuzumab mais capecitabina (n=43), ou capecitabina isoladamente (n= 43), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Este estudo não incluiu uma população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, e não apresentava um comparador comum que permitisse a ligação à rede pelo que foi excluído da meta-análise em rede.

O estudo **LANTERN**<sup>4</sup> foi um estudo multicêntrico, de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 30 doentes com 18 ou mais anos de idade, com carcinoma da mama HER2 positivo, metastático, com metástases

do SNS com progressão recente que foram previamente tratados com taxanos, trastuzumab ou antraciclina, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem trastuzumab mais capecitabina (n=14), ou capecitabina mais lapatinib (n= 16), e avaliou o tempo até à progressão no SNS. Este estudo embora incluisse um comparador comum que permitisse a ligação à rede de evidência (trastuzumab mais capecitabina), não incluiu uma população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, pelo que foi excluído da meta-análise em rede.

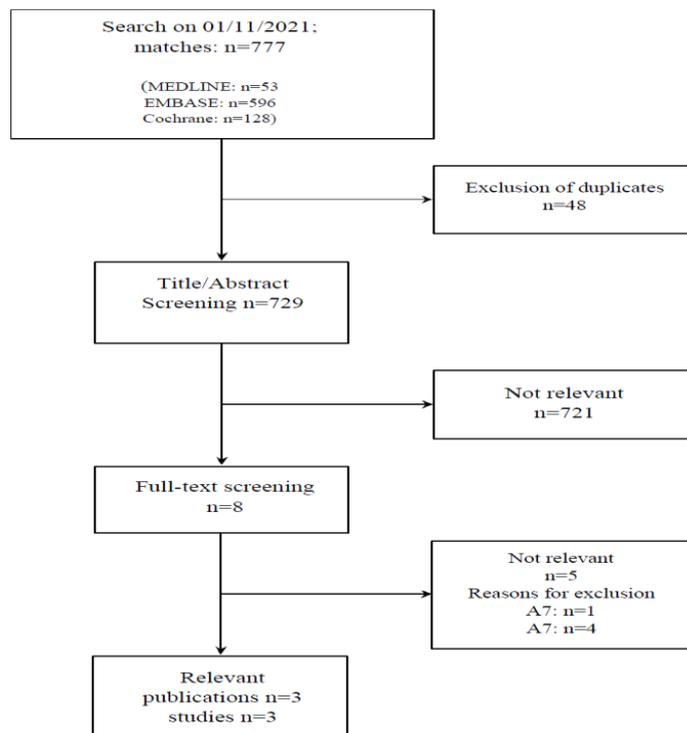
Assim, a meta-análise em rede incluiu apenas os estudos HER2CLIMB<sup>5</sup> e CEREBEL<sup>6</sup>, que permitiam a comparação direta entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e trastuzumab-capecitabina (estudo HER2CLIMB), e a comparação indireta entre os estudos HER2CLIMB e CEREBEL, que permitia comparar tucatinib-trastuzumab-capecitabina com lapatinib-capecitabina. Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados nas Figuras 1 e 2.

**Figura 1: Resultados da revisão sistemática 1**



Fonte: extraído de Ref 2

Figura 2: Resultados da revisão sistemática 1



Fonte: extraído de Ref 2

### Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 2 estudos de interesse incluídos na rede de evidência.

#### Estudo HER2CLIMB (ONT-380-206)<sup>5</sup>

O estudo **HER2CLIMB**<sup>5</sup> foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 15 países, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 612 doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma da mama HER2 positivo, localmente avançado ou metastático, que tinham recebido previamente tratamento com trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab emtansina, e que após o último tratamento apresentavam progressão ou intolerância a esse tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1 para receberem tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina ou trastuzumab e capecitabina. A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão, e as medidas de resultado secundárias foram sobrevivência global,

sobrevivência livre de progressão nos doentes com metástases cerebrais e taxa de resposta objetiva na população total (612 doentes).

O estudo incluiu 4 períodos: 1- screening com duração de 28 dias; 2- período de tratamento em que os doentes receberam ciclos de 21 dias até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento; 3- final do tratamento com duração de 28 dias em que foram realizados exames de imagem de controlo; 4- período de seguimento com avaliações a cada 3 meses.

Os doentes dos dois braços receberam o tratamento por ciclos de 21 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de tucatinib receberam tucatinib 300 mg por via oral duas vezes por dia, capecitabina na dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> por via oral duas vezes por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo, e trastuzumab na dose de carga de 8 mg/kg por via endovenosa seguido de 6 mg/kg cada três semanas (ou 600 mg de trastuzumab por via subcutânea cada três semanas). Os doentes aleatorizados para o braço controlo receberam placebo em combinação com trastuzumab e capecitabina nas mesmas doses.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão nos primeiros 480 doentes aleatorizados. Esta medida foi definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão documentada da doença avaliada por revisão central independente, ou morte. As medidas de resultado secundárias foram sobrevivência global (definida como o tempo desde a aleatorização até à morte), sobrevivência livre de progressão, avaliada por revisão central independente, nos doentes com metástases cerebrais; e taxa de resposta objetiva, definida como a proporção de doentes com doença mensurável no basal, que tivera uma resposta completa ou parcial, avaliada por revisão central independente.

As análises de eficácia foram avaliadas na população intenção de tratar (ITT) que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão; 2- sobrevivência global; 3- sobrevivência livre de progressão nos doentes com metástases cerebrais; 4- taxa de resposta objetiva. Estimou-se que seriam necessários 288 eventos PFS para detetar, com um poder de 90%, uma razão de riscos de 0,67 usando um log-rank teste a um nível de alfa bilateral de 0,05. Estimou-se que seriam necessários 600 doentes e 361 mortes para detetar, com um poder de 80%, uma razão de riscos de 0,70 usando um log-rank teste a um nível de alfa bilateral de 0,02 tendo em conta as duas análises interinas. Para a sobrevivência livre de progressão nos doentes com metástases cerebrais, estimou-se

que seriam necessários 220 eventos para detetar, com um poder de 80%, uma razão de riscos de 0,67 usando um log-rank teste a um nível de alfa bilateral de 0,05 tendo em conta uma análise interina.

Os doentes foram aleatorizados na relação de 2:1 para receberem tucatinib ou placebo, utilizando um sistema de Tecnologia de Resposta Interativa, estratificada para presença de metástases cerebrais (sim vs não), estado funcional ECOG (0 vs 1), e região do mundo (EUA vs Canadá vs resto do mundo).

Foram aleatorizados 612 doentes, na relação de 2:1, 410 doentes para o grupo tucatinib e 202 doentes para o grupo placebo. Do total, 404/410 doentes (98,5%) no grupo tucatinib e 197/202 doentes (97,5%) no grupo placebo receberam a medicação de estudo. À data de corte (4 de setembro de 2019), permaneciam em tratamento 118/404 doentes (29,2%) no grupo tucatinib, e 27/197 doentes (13,7%) no grupo placebo. Na análise primária foram incluídos os primeiros 480 doentes aleatorizados (320 doentes no grupo tucatinib e 160 doentes no grupo placebo. No grupo tucatinib, 286 doentes (70,8%) descontinuaram tratamento, a maioria (202/286; 70,6%) por progressão da doença. No grupo placebo, 170 doentes (86,3%) descontinuaram tratamento, a maioria (134/170; 78,8%) por progressão da doença.

Na população da análise primária (n= 480), os doentes tinham em média 53,9 anos, a maioria eram de raça branca (72,9%) ou raça negra (9,0%), e 49% apresentavam um estado funcional ECOG de 0, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Nesta população, o tempo desde o diagnóstico até à aleatorização foi maior no grupo controlo (66,3 vs 59,3 meses), mais doentes no grupo controlo tinham doença em estadio IV (41,9% vs 33,8%) e metástases hepáticas (40,0% vs 33,8%). Os restantes parâmetros clínicos estavam equilibrados entre grupos de tratamento.

Na população total (n= 612), os doentes tinham em média 54,0 anos, a maioria eram de raça branca (72,5%) ou raça negra (9,0%), e 49% apresentavam um estado funcional ECOG de 0, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Nesta população, o tempo desde o diagnóstico até à aleatorização foi maior no grupo controlo (69,3 vs 59,9 meses, e mais doentes no grupo controlo tinham metástases hepáticas (38,6% vs 33,4%). Os restantes parâmetros clínicos estavam equilibrados entre grupos de tratamento.

Até à data de corte (4 de setembro de 2019), observaram-se 275 eventos PFS dos 288 eventos estimados como necessários. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 7,8 meses no grupo tucatinib (IC95% 7,5 a 9,6), e 5,6 meses no grupo controlo (IC95% 4,2 a 7,1), com uma diferença entre

grupos de 2,2 meses. Observaram-se eventos PFS em 178/320 doentes no grupo tucatinib, e em 97/160 doentes no grupo controlo (razão de riscos 0,54; IC95% 0,42 a 0,71;  $p < 0,001$ ).

Até à data de corte (4 de setembro de 2019), observam-se 225 mortes, das 361 mortes estimadas como necessário. A mediana de sobrevivência global foi de 21,9 meses no grupo tucatinib (IC95% 18,3 a 31,0) e 17,4 meses no grupo controlo (IC95% 13,6 a 19,9), uma diferença entre grupos de 4,5 meses. Observaram-se mortes em 130/410 doentes no grupo tucatinib e em 85/202 no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,50 a 0,88;  $p = 0,005$ ). Uma análise posterior, com um seguimento mediano de 29,6 meses, quando tinham ocorrido 370 mortes (das 361 mortes estimadas como necessárias), a mediana de sobrevivência global foi de 24,7 meses no grupo tucatinib (IC95% 21,6 a 28,9) e 19,2 meses no grupo controlo (IC95% 16,4 a 21,4), uma diferença entre grupos de 5,5 meses. Observaram-se mortes em 233/410 doentes no grupo tucatinib e em 137/202 no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,585 a 0,898;  $p = 0,0039$ ).

Até à data de corte, na população com metástases cerebrais, observaram-se 157 eventos PFS dos 220 eventos estimados como necessários. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 7,6 meses no grupo tucatinib (IC95% 6,2 a 9,5), e 5,4 meses no grupo controlo (IC95% 4,1 a 5,7), com uma diferença entre grupos de 2,2 meses. Observaram-se eventos PFS em 106/198 doentes no grupo tucatinib, e em 51/93 doentes no grupo controlo (razão de riscos 0,48; IC95% 0,34 a 0,69;  $p < 0,001$ ).

Observou-se uma resposta objetiva em 138/340 doentes (40,6%; IC95% 35,3 a 46,0) no grupo tucatinib, e em 39/171 doentes (22,8%; IC95% 16,7 a 29,8) no grupo controlo ( $p = 0,00008$ ).

Observaram-se eventos adversos em 99,3% dos doentes no grupo tucatinib, e em 97,0% no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3-5 em 55,2% dos doentes no grupo tucatinib, e em 48,7% no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 11,1% dos doentes no grupo tucatinib, e em 9,6% no grupo controlo.

Tucatinib esteve associado a maior incidência de diarreia (80,9% vs 53,3%), síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar (63,4% vs 52,8%), náuseas (58,4% vs 43,7%), vômitos ((35,9% vs 25,4%), estomatite (25,5% vs 14,2%), aumento das transaminases AST (21,3% vs 11,2%) e artralgias (14,6% vs 4,6%).

### Estudo CEREBEL (EGF111438)<sup>6</sup>

O estudo **CEREBEL (EGF111438)<sup>6</sup>** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 540 doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma da mama HER2 positivo, metastático, que tinham recebido previamente tratamento com antraciclina e/ou taxanos para doença (neo)adjuvante ou metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem lapatinib em combinação com capecitabina ou trastuzumab mais capecitabina. A medida de resultado primária foi a incidência de metástases do SNC. As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. Os doentes podiam ter recebido previamente trastuzumab mas ter recebido esta medicação prévia não era critério de inclusão. Trinta e cinco por cento dos doentes receberam previamente trastuzumab em contexto metastático.

Este estudo não incluiu uma população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, **que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2**, pelo que não é relevante para esta avaliação. Por este motivo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

#### *Comparação indireta por meta-análise em rede*

#### *Comparação entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e lapatinib-capecitabina*

Uma vez que não foram identificados estudos de comparação direta entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e lapatinib-capecitabina, o TAIM procedeu a uma comparação indireta através de meta-análise em rede, entre os estudos HER2CLIMB e CEREBEL.

Contudo, como a população incluída no estudo CEREBEL não corresponde à população de interesse, a meta-análise em rede foi considerada não informativa para a tomada de decisão. Assim, a meta-análise em rede não será mais referida neste relatório, tendo sido considerado que não foi possível avaliar de forma confiável como é que tucatinib-trastuzumab-capecitabina se compara com lapatinib-capecitabina na população de interesse.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina foi depois analisado para cada *medida de resultado*. Estes dados referem-se à comparação entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e trastuzumab-capecitabina, e baseiam-se no estudo HER2CLIMB.

### ***Sobrevivência global***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina mostrou superioridade em termos de sobrevivência global em comparação com trastuzumab-capecitabina. A mediana de sobrevivência global foi de 24,7 meses no grupo tucatinib (IC95% 21,6 a 28,9) e 19,2 meses no grupo controlo (IC95% 16,4 a 21,4), uma diferença entre grupos de 5,5 meses. Observaram-se mortes em 233/410 doentes no grupo tucatinib e em 137/202 no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,585 a 0,898;  $p=0,0039$ ).

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à sobrevivência global.

### ***Qualidade de vida relacionada com a saúde***

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-5D-5L VAS. Foi uma medida meramente exploratória que foi incluída na versão 7 do protocolo, e incluiu apenas 217 doentes no grupo tucatinib e 113 doentes no grupo controlo.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à qualidade de vida.

### ***Sobrevivência livre de progressão***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina mostrou superioridade em termos de sobrevivência livre de progressão em comparação com trastuzumab-capecitabina. Até à data de corte, observaram-se 275 eventos PFS, dos 288 eventos estimados como necessários. A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 7,8 meses no grupo tucatinib (IC95% 7,5 a 9,6), e 5,6 meses no grupo controlo (IC95% 4,2 a 7,1), com uma diferença entre grupos de 2,2 meses. Observaram-se eventos PFS em 178/320

doentes no grupo tucatinib, e em 97/160 doentes no grupo controlo (razão de riscos 0,54; IC95% 0,42 a 0,71;  $p < 0,001$ ).

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à sobrevivência livre de progressão.

### ***Taxa de resposta objetiva***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina mostrou superioridade em termos de taxa de resposta objetiva em comparação com trastuzumab-capecitabina. Até à data de corte, observou-se uma resposta objetiva em 138/340 doentes (40,6%; IC95% 35,3 a 46,0) no grupo tucatinib, e em 39/171 doentes (22,8%; IC95% 16,7 a 29,8) no grupo controlo ( $p = 0,00008$ ).

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à taxa de resposta objetiva.

### ***Duração da resposta***

A duração da resposta foi uma medida meramente exploratória. Até à data de corte, a duração mediana da resposta foi de 8 meses (IC95% 6,2 a 9,7) no grupo tucatinib, e de 6,3 meses (IC95% 5,3 a 8,9) no grupo controlo.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à duração da resposta.

### ***Eventos adversos***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina não mostrou diferença significativa em termos de incidência de eventos adversos em comparação com trastuzumab-capecitabina. Até à data de corte, observaram-se eventos adversos em 99,3% dos doentes no grupo tucatinib, e em 97,0% no grupo controlo.

### ***Eventos adversos grau 3 a 5***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina não mostrou diferença significativa em termos de incidência de eventos adversos de grau 3 a 5 em comparação com trastuzumab-capecitabina. Até à data de corte, observaram-se eventos adversos de grau 3-5 em 55,2% dos doentes no grupo tucatinib, e em 48,7% no grupo controlo.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

O regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina não mostrou diferença significativa em termos de descontinuação de tratamento por eventos adversos em comparação com trastuzumab-capecitabina. Até à data de corte, descontinuaram tratamento por eventos adversos 11,1% dos doentes no grupo tucatinib, e em 9,6% no grupo controlo.

### ***Eventos adversos de especial interesse***

Não foram reportados casos de eventos adversos de especial interesse (neutropenia febril e disfunção ventricular esquerda) de entre os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos doentes.

### ***Morte relacionada com o tratamento***

Ocorreram mortes relacionadas com o tratamento em 8 doentes (2,0%) no grupo tucatinib, e em em 6 doentes (3,0%) no grupo controlo.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultado mortalidade relacionada com o tratamento e como moderada para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 4). Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 4: Perfil de evidência

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Duração da resposta	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de eventos adversos G3-4	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos de especial interesse (neutropenia febril e DVE disfunção ventricular esquerda)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	baixa	1

\* Mais doentes no grupo controlo tinham doença em estadio IV (41,9% vs 33,8%) e apresentavam metástases hepáticas (40,0% vs 33,8%), sugerindo que o grupo controlo podia ter doença mais grave, favorecendo tucatinib; \*\*Nº muito pequeno de eventos

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do tucatinib na indicação *“em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do tucatinib numa única população: doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, em que a intervenção era tucatinib em combinação com trastuzumab e capecitabina, e os comparadores eram trastuzumab e capecitabina, e lapatinib e capecitabina.

A revisão sistemática da literatura 1 (tucatinib) identificou 102 citações, das quais apenas um estudo aleatorizado (estudo HER2CLIMB) incluído em 2 publicações comparava tucatinib-trastuzumab-capecitabina com trastuzumab-capecitabina, e cumpria os critérios de inclusão, tendo sido incluído na meta-análise em rede. A revisão sistemática da literatura 2 (comparadores) identificou 777 citações, das quais 3 estudos aleatorizados (estudos CEREBEL, ELTOP e LANTERN) incluídos em 3 publicações incluíam um dos comparadores de interesse (lapatinib-capecitabina) e podiam permitir uma comparação indireta entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e lapatinib-capecitabina. Contudo, estes três estudos apresentavam problemas vários.

O estudo ELTOP<sup>5</sup> não incluiu uma população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, e não apresentava um comparador comum que permitisse a ligação à rede de evidência pelo que foi excluído da meta-análise em rede.

O estudo LANTERN<sup>5</sup> embora incluisse um comparador comum que permitia a ligação à rede de evidência (trastuzumab mais capecitabina), não incluiu uma população de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que recebeu, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2, pelo que foi excluído da meta-análise em rede.

Uma vez que não foram identificados estudos de comparação direta entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e lapatinib-capecitabina, o TAIM procedeu a uma comparação indireta através de meta-análise em rede, entre os estudos HER2CLIMB e CEREBEL.

Assim, a meta-análise em rede incluiu apenas os estudos HER2CLIMB e CEREBEL, que permitiam a comparação direta entre tucatinib-trastuzumab-capecitabina e trastuzumab-capecitabina (estudo HER2CLIMB), e a comparação indireta entre os estudos HER2CLIMB e CEREBEL, que permitia comparar tucatinib-trastuzumab-capecitabina com lapatinib-capecitabina.

Contudo, como a população incluída no estudo CEREBEL não corresponde à população de interesse, foi considerado que a meta-análise em rede não era informativa para a tomada de decisão, tendo sido constatado que não foi possível avaliar de forma confiável como é que tucatinib-trastuzumab-capecitabina se compara com lapatinib-capecitabina na população de interesse.

O estudo HER2CLIMB mostrou que o regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina apresentava superioridade em termos de sobrevivência global em comparação com trastuzumab-capecitabina. A mediana de sobrevivência global foi de 24,7 meses no grupo tucatinib (IC95% 21,6 a 28,9) e 19,2 meses no grupo controlo (IC95% 16,4 a 21,4), uma diferença entre grupos de 5,5 meses. Observaram-se mortes em 233/410 doentes no grupo tucatinib e em 137/202 no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,585 a 0,898;  $p=0,0039$ ).

Contudo, o estudo apresenta algumas limitações: mais doentes no grupo controlo tinham doença em estadio IV (41,9% vs 33,8%) e apresentavam metástases hepáticas (40,0% vs 33,8%), sugerindo que o grupo controlo podia ter doença mais grave, favorecendo tucatinib.

Assim, existe indicação de benefício adicional de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em comparação com trastuzumab-capecitabina, em relação à sobrevivência global.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do tucatinib na indicação “em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em relação a trastuzumab-capecitabina.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 15 países, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 612 doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma da mama HER2 positivo, localmente avançado ou metastático, que tinham recebido previamente tratamento com trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab emtansina, e que após o último tratamento apresentavam progressão ou intolerância a esse tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1 para receberem tucatinib-trastuzumab-capecitabina ou trastuzumab-capecitabina, mostrou que o regime tucatinib-trastuzumab-capecitabina apresenta superioridade em termos de sobrevivência global em comparação com trastuzumab-capecitabina. A mediana de sobrevivência global foi de 24,7 meses no grupo tucatinib (IC95% 21,6 a 28,9) e 19,2 meses no grupo controlo (IC95% 16,4 a 21,4), uma diferença entre grupos de 5,5 meses. Observaram-se mortes em 233/410 doentes no grupo tucatinib e em 137/202 no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,585 a 0,898;  $p=0,0039$ ).

Não foi possível avaliar de forma confiável como é que tucatinib-trastuzumab-capecitabina se compara com lapatinib-capecitabina na população de interesse por a evidência disponível apresentar graves limitações.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento tucatinib, em associação com trastuzumab e capecitabina, no tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, dois regimes anteriores de tratamento anti-HER2.

O comparador considerado no modelo é a terapêutica combinada de trastuzumab e capecitabina (TC). No relatório de avaliação farmacoterapêutica, a terapêutica combinada de lapatinib e capecitabina é igualmente indicada como comparador. A CE-CATS reconheceu, no entanto, a impossibilidade de realizar comparações indiretas robustas entre tucatinib + TC e lapatinib + capecitabina, por falta de evidência.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: Estádio livre de progressão (PFS), Sobrevivência Pós Progressão (PPS) e estágio absorvente “morte”. Os doentes entram no modelo no estágio PFS, onde iniciam tratamento com tucatinib + TC ou com TC. A cada ciclo podem permanecer em PFS, transitar para o estágio PPS ou morrer. A transição dos doentes para o estágio PPS ocorre com a progressão da doença, permanecendo nesse estágio até à morte. No estágio PPS, os doentes recebem terapêuticas subsequentes ou melhores cuidados de suporte (MCS).

O horizonte temporal considerado, no caso de referência, foi de 12 anos, o que corresponde ao tempo de vida dos doentes.

No braço tucatinib + TC, os dados de entrada do modelo, relativamente à efetividade e segurança, baseiam-se na evidência produzida no ensaio clínico HER2CLIMB (dados da população ITT à data de corte de 4 de setembro de 2019). Dada a limitação temporal dos dados do HER2CLIMB, as curvas OS e PFS observadas foram extrapoladas para o horizonte temporal do modelo, usando métodos de análise de sobrevivência. Adicionalmente, foi modelizado o tempo em tratamento (TTD) com tucatinib +TC e TC. O modelo considera eventos adversos (EA) de grau  $\geq 3$  nos quais se registou uma incidência superior a 2%, em qualquer dos braços no HER2CLIMB.

Relativamente à qualidade de vida, o modelo utilizou os resultados da aplicação do questionário EQ-5D-5L aos participantes no HER2CLIMB. Foram aplicadas as tarifas portuguesas de modo a gerar índices de qualidade de vida.

A análise inclui os custos diretos com: custos com aquisição dos medicamentos da terapêutica em avaliação, terapêutica comparadora e tratamentos subsequentes (4 e 5 L); custos associados ao seguimento dos doentes em tratamento, em ambulatório ou internamento, por estágio e fase de

tratamento; custos com o tratamento de efeitos adversos; custos com cuidados de fim de vida. Foi desenvolvido um painel com 7 peritos especialistas em oncologia médica.

A Comissão considera o estudo válido para a tomada de decisão. O medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo os resultados marcados por uma forte incerteza. Assim, apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do tucatinib na indicação *“em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2”*.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado de tucatinib-trastuzumab-capecitabina em relação a trastuzumab-capecitabina.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Rocha P, Torres S. Relatório Farmacoterapêutico. Tucatinib. INFARMED IP. 12 de Setembro de 2021

CEMBE. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de tucatinib (Tukysa®), em associação com o trastuzumab e a capecitabina, no tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2. 15 de Junho de 2021

Takano T et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast* 2018; 40: 67-75

Seligmann JF et al. Lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer with central nervous system metastases for patients currently or previously treated with trastuzumab (LANTERN): a phase II randomized trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32:656-664

Clinical Study Report. Phase 2 randomized, double-blinded, controlled study of tucatinib vs placebo in combination with capecitabina and trastuzumab in patients with pretreated unresectable locally advanced or metastatic HER2+ breast carcinoma (ONT-380-206 [HER2CLIMB]). 7-Nov-2019

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. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1564-1573