

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V3/49-2021

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tucatinib (Tukysa®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico

Fecha de publicación: 29 de junio de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado a nivel mundial, con una estimación de 2.261.419 casos en 2020, lo que supone un 11,7% del total, y el 5º en mortalidad, con 684.996 muertes en 2020 (6,9%). En mujeres supuso un 24,5% del total de cánceres diagnosticados (1).

En España la estimación para el 2021 es de 33.375 nuevos casos (1º tumor en mujeres, 3º en total) (2). La prevalencia a los 5 años, en 2018, rondó los 130.000 casos (3).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican en estadios localizados y, en esta fase, la enfermedad es potencialmente curable. Sin embargo, entre un 5-10% presentan metástasis al diagnóstico y en torno a un 30% de las pacientes presentarán una recaída después de una enfermedad inicialmente limitada (4). La enfermedad metastásica o localmente avanzada irrecusable se considera incurable actualmente. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, controlar los síntomas y mantener la calidad de vida. Aproximadamente un 30% de la enfermedad metastásica corresponde a diagnósticos *de novo*, mientras que un 70% corresponde a recaídas (5). La enfermedad HER-2+ representa en torno al 20% del total del cáncer de mama. Un estudio reciente ha estimado una mediana de supervivencia global (SG) de 39,5 meses para las pacientes con cáncer de mama metastásico, en general, siendo de 50,1 meses para las pacientes con enfermedad HER2+ (5). La mejora en la SG de este subgrupo de pacientes se relaciona con la introducción de distintas terapias dirigidas contra HER2: trastuzumab (6), pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) y lapatinib.

Actualmente, la estrategia más aceptada de tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+ consiste en la utilización en primera línea de la combinación de doble bloqueo HER2, con pertuzumab y trastuzumab, asociado a un taxano. La segunda línea estándar consiste en la utilización de T-DM1 (7), que también estará indicado en recaídas tempranas tras tratamiento neo/adyuvante basado en trastuzumab (8). Para las líneas sucesivas no existe un estándar de tratamiento. La asociación de trastuzumab con capecitabina se asoció a mayor supervivencia libre de progresión (SLP) pero no SG, frente a lapatinib más capecitabina, en un estudio fase III que incluyó pacientes sin metástasis en sistema nervioso central y que no necesariamente hubieran recibido

trastuzumab (9), lo cual podría inducir un sesgo y beneficiar el brazo de trastuzumab en la comparación. En el subgrupo de pacientes con exposición previa a trastuzumab, no se observaron diferencias en SLP. Trastuzumab más capecitabina no se mostró inferior a lapatinib más capecitabina, en pacientes previamente tratadas con trastuzumab, en un estudio fase II (10). Otras opciones terapéuticas incluyen asociaciones con otros agentes quimioterápicos, como vinorelbina, o bien la asociación de trastuzumab y lapatinib sin quimioterapia, así como hormonoterapia asociada a terapia anti-HER2 en pacientes con receptores hormonales positivos. La eficacia de estos esquemas, en este escenario, es reducida, con medianas de SLP entre 3,3 y 4,9 meses y SG entre 15,8 y 17,2 meses (8,11). Ninguna de estas opciones ha sido evaluada tras progresión a TDM-1.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para valorar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable y no incluye criterios de eficiencia. En escenarios sin intención curativa, una puntuación de 4 ó 5 en esta escala se considera un beneficio clínico relevante, respecto al comparador utilizado en el estudio (12).

En las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+, la aparición de metástasis cerebrales es un problema clínico frecuente (en torno al 50% de las pacientes), que se asocia con elevada morbilidad y mortalidad. Las pacientes con metástasis cerebrales activas no suelen estar representadas en los ensayos clínicos (E.C.) de registro.

TUCATINIB (TUKYSA®)

El tucatinib (Tukysa®) está indicado, en combinación con trastuzumab y capecitabina, en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico, que han recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento anti HER-2.

El fármaco se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, de 50 y 150 mg. El esquema de tratamiento inicial, en ciclos de 21 días, es el siguiente:

- Tucatinib 300 mg c/12h, vía oral, días 1 a 21.
- Trastuzumab 6 mg/kg (dosis carga 8 mg/kg) ó 600 mg dosis fija s.c., día 1.

- Capecitabina 1000 mg/m² c/12h, vía oral, días 1 a 14.

El tratamiento se mantiene hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Tucatinib es un inhibidor selectivo de la tirosin cinasa de HER2, potente y reversible.

En los estudios *in vitro* ha demostrado una selectividad más de 1000 veces superior por HER2 que por EGFR. La inhibición por tucatinib de la fosforilación de HER2 y HER3 provoca la inhibición de las vías de señalización de MAP y PI3 cinasas, inhibiendo la proliferación e induciendo la muerte celular. *In vivo*, tucatinib inhibe el crecimiento de los tumores “conducidos” por HER2 y su combinación con trastuzumab muestra mayor efecto que cada uno de los productos por separado, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La administración con alimentos o con inhibidores de la bomba de protones modifica la exposición al fármaco, sin embargo, no se considera clínicamente relevante. El volumen de distribución es elevado (1.670 L en adultos sanos), se metaboliza principalmente a través del CYP2C8 y en menor medida del CYP3A, siendo eliminado fundamentalmente por vía hepatobiliar, con una vida media aproximada de 8,5 h.

Interacciones principales: evitar la administración simultánea con inductores potentes de CYP3A o moderados de CYP2C8 (reducción de las concentraciones de tucatinib), así como con inhibidores potentes de CYP2C8 (elevación de sus concentraciones). El tucatinib es un inhibidor potente de CYP3A; evitar su uso concomitante con sustratos de esta isoenzima con estrecho margen terapéutico, así como con sustratos sensibles de P-gp, ya que pueden incrementarse sensiblemente sus niveles plasmáticos y, en consecuencia, su toxicidad.

Eficacia

El estudio de registro, HER2CLIMB (11), es un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, con comparador activo y controlado con placebo. Entre los criterios de inclusión destacan:

- Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad localmente avanzada o metastásica en progresión o intolerancia a la última línea de tratamiento recibido.
- ECOG 0-1.
- Las pacientes debían haber recibido previamente trastuzumab, pertuzumab y T-DM1.
- No evidencia de metástasis cerebrales o presencia de metástasis cerebrales, tratadas o no previamente, que no requiriesen tratamiento local inmediato ni más de 2 mg diarios de dexametasona.

Como criterios de exclusión: haber recibido lapatinib en los 12 meses previos, capecitabina como tratamiento de la enfermedad metastásica y dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 360 mg/m² (o equivalente de otras antraciclinas); haber recibido tratamiento previo con

inhibidor de tirosin cinasa contra HER2; enfermedad leptomeníngea; deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa.

Las pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir tucatinib o placebo, asociado a trastuzumab y capecitabina, en la pauta solicitada para el registro. Se estratificaron en función de tres criterios: historia o no de metástasis cerebrales (tanto tratadas como no tratadas), ECOG 0 ó 1 y el área geográfica (EEUU y Canadá frente al resto).

El estudio se registró como Fase II, con el objetivo principal de evaluar la SLP en 480 pacientes de la población por intención de tratar (ITT), por criterios RECIST 1.1, mediante revisión centralizada ciega e independiente. Tras el inicio del estudio, se decidió aumentar el tamaño muestral para poder evaluar como objetivos secundarios SG y SLP en la población con historia de metástasis cerebrales (SLP_{MC}) y tener potencia para obtener resultados estadísticamente significativos de dichas variables. En ningún momento esta decisión se basó en una evaluación de los resultados en curso, ni se rompió el ciego.

Se aleatorizaron un total de 612 pacientes (410 rama tucatinib/ 202 rama placebo), población sobre la que se analizó la SG. El análisis de la variable principal (SLP) se realizó sobre la población inicial de 480 pacientes (320 tucatinib/160 placebo) y la población con metástasis cerebrales fue de 291 pacientes (198 tucatinib/ 93 placebo). Un 20% de las pacientes incluidas tenían una edad superior a 65 años, un 47,5% metástasis cerebrales y la mediana de tratamientos previos recibidos fue 4, tres en el escenario metastásico.

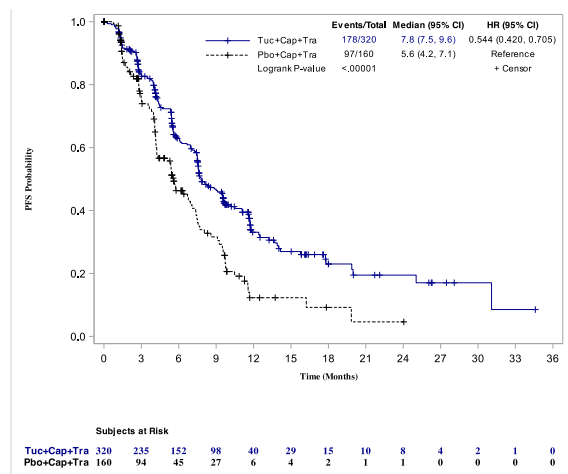
Con una mediana de seguimiento para SLP de 10 meses y para SG de 14 meses, los resultados de las variables principales (Tabla 1) fueron (ver figuras 1 y 2):

SLP: 7,8 frente a 5,6 meses (HR=0,544; p<0,00001)

SG: 21,9 frente a 17,4 meses (HR=0,662; p=0,0048)

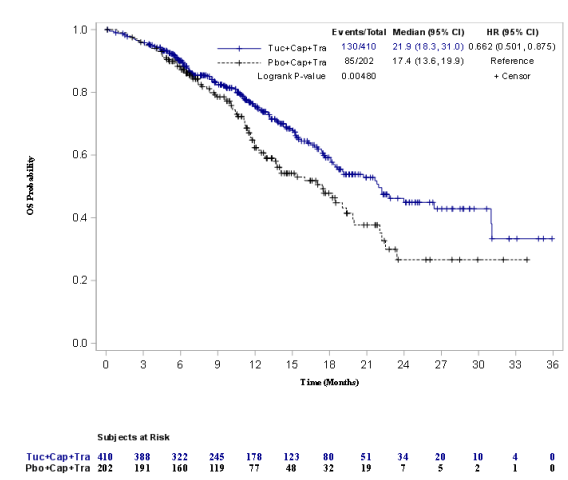
SLP_{MC}: 7,6 frente a 5,4 meses (HR=0,483; p<0,00001)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP, con mediana de seguimiento de 10 meses.



Cap=capecitabine; Pbo=placebo; Tra=trastuzumab; Tuc=tucatinib
Hazard Ratio is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log-rank test and randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Sources: m5.3.5.1, CSR ONT-180-206, Figure 14.2.1.1.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG, con mediana de seguimiento de 14 meses.



Cap=capecitabine; Tra=trastuzumab; Tuc=tucatinib
Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance was 0.0074.
Hazard ratio was computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG PS: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log-rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Source: m5.3.5.1, CSR ONT-180-206, Figure 14.2.3.1

No se observaron diferencias relevantes en los análisis de subgrupos.

Los datos de escalas de calidad de vida y PRO (*patient-reported outcomes*) no mostraron diferencias relevantes entre las ramas de tratamiento, si bien estos datos no fueron sometidos a control formal de error tipo I.

De las 291 pacientes con metástasis cerebrales (47,5% del total) incluidas en el EC HER2CLIMB, 174 (28,4% del total) presentaban metástasis cerebrales activas (tratadas previamente y en progresión o bien no tratadas). En un análisis exploratorio realizado en este subgrupo de pacientes se observan resultados positivos de eficacia con el uso de

tucatinib frente a placebo: estimación de SG a un año del 71,7% (IC95%, 61,4% a 79,7%) frente al 41,1% (IC95%, 25,5% a 56,1%) y mediana de SG de 20,7 frente a 11,6 meses, respectivamente (HR=0,49; p=0,004) (13).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación del estudio HER2CLIMB la constituye el hecho de que los datos de SG no son totalmente maduros, por lo que se requieren datos con mayor seguimiento, previstos para mediados de 2023. Otras limitaciones del estudio, en cuanto a utilizar una población distinta para el análisis de SLP y de SG, o algunas definiciones empleadas para considerar las censuras de datos, fueron corregidas mediante diversos análisis de sensibilidad, que corroboraron los resultados. La validez externa es adecuada, ya que la población incluida refleja la población real que se atiende en condiciones de práctica clínica, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales que no requieren tratamiento local inmediato. No se incluyeron pacientes con ECOG 2, que no serían por tanto candidatas al tratamiento combinado. La dosis acumulada de antraciclina permitida está en el rango habitualmente utilizado en estas pacientes, en caso de haber recibido neo/adyuvancia previa. El estudio de registro es un Fase II, sin que esté previsto presentar datos de Fase III en el escenario concreto estudiado. Entre otros ensayos clínicos en marcha, hay un Fase III, pero en condiciones diferentes a la indicación aprobada, frente a placebo en combinación con trastuzumab emtansina.

Evaluaciones por otros organismos

El medicamento está aprobado por la FDA desde abril del 2020. NICE evaluación en curso. HAS (Haute Autorité de Santé): opinión favorable de reembolso. SMR: beneficio clínico importante. El comité de transparencia considera que el fármaco asociado a trastuzumab y capecitabina proporciona una mejora moderada en el beneficio real, respecto a trastuzumab y capecitabina. Beneficio clínico agregado, ASMR=III (moderado) (14).

Seguridad

En base a los datos del EC de registro HER2CLIMB, a fecha de corte 4 de septiembre de 2019, la frecuencia global de efectos adversos (EA) fue del 99,3% vs. 97% para las ramas de tucatinib y placebo, respectivamente. Los EA más frecuentes (tucatinib vs. placebo) fueron diarrea (81,9% vs. 53,8%), eritrodisestesia palmo plantar (EPP) (64,9% vs. 53,3%), náuseas (59,7% vs. 44,7%), fatiga (47,5% vs. 44,2%), vómitos (36,9% vs. 25,9%), disminución del apetito (25,7% vs. 20,8%), estomatitis (26% vs. 14,2%) y cefalea (23,3% vs. 20,3%). La frecuencia de hepatotoxicidad, en forma de elevación de transaminasas y bilirrubina, fue del 44,3% vs. 25,9%.

Se describieron EA grado 3 o superior en un 59,2% de los pacientes tratados con tucatinib, frente a un 51,3% en la rama placebo. Los más frecuentes fueron la EPP (13,9% vs. 9,1%), diarrea (13,1% vs. 8,6%) y fatiga (5,4% vs. 4,1%).

La incidencia global de rash fue mayor en la rama de tucatinib (21,8% vs. 14,7%), pero los eventos grado ≥ 3 fueron raros (<1%). La incidencia de prolongación del intervalo QT fue similar entre ambas ramas de tratamiento

(4,7% vs. 4,6%), así como la incidencia de eventos de grado ≥ 3 (1,7 vs 1,0%). También fue similar la incidencia de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) entre ambas ramas; la mayoría de pacientes (~83%) no presentaron cambios significativos frente al dato basal. Una reducción $\geq 20\%$ solo se observó en un 1,1% vs. 0,6% de los pacientes. Este evento es de especial relevancia con el uso de terapias dirigidas a HER2. Se produjeron incrementos de creatinina sérica, mayoritariamente grado 1, en un 13,9% de los pacientes tratados con tucatinib, que fueron transitorios y sin repercusión en la función glomerular. No hubo eventos de grado ≥ 3 .

Aproximadamente un 29% de los pacientes, en ambas ramas, presentaron un evento adverso serio, siendo los más frecuentes: diarrea (4,2% vs. 3,6%), vómitos (2,7% vs. 2,5%) y náuseas (2,2% vs. 1,5%). La tasa de discontinuación de cualquier tratamiento del estudio, debida a efectos adversos, fue del 11,9% en la rama de tucatinib vs. el 10,2% en la rama placebo. El porcentaje de discontinuación de tucatinib fue superior frente a placebo (5,7% vs. 3,6%), mientras que la proporción de pacientes que suspendieron capecitabina fue similar en ambas ramas (10,9% vs. 9,6%).

En el estudio de registro HER2CLIMB, fallecieron 8 pacientes por eventos adversos relacionados con el tratamiento en la rama de tucatinib (2%) vs. 6 pacientes (3%) en la rama placebo.

En base a estudios en animales, y por su mecanismo de acción, tucatinib puede causar efectos perjudiciales en el feto o el recién nacido cuando se administra durante el embarazo.

Valoración del beneficio clínico

Desde el punto de vista clínico, los resultados observados en el estudio HER2CLIMB, con tucatinib asociado a trastuzumab y capecitabina, son relevantes, ya que, hasta el momento, las opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes pretratadas con pertuzumab, trastuzumab y T-DM1 no habían demostrado en ensayos clínicos comparativos un impacto en supervivencia global. La magnitud del beneficio clínico es moderada, con una puntuación 3 en la escala ESMO-MCBS v1.1. En el grupo de pacientes con metástasis cerebrales, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales activas, se obtiene un beneficio similar al de la población global en términos de SLP. Este beneficio no se ha demostrado con otras opciones.

No se ha evaluado su utilidad frente a trastuzumab deruxtecan, de reciente aprobación, fármaco que ha presentado buenos resultados de actividad antitumoral en estudios no comparativos, pero que en este momento carece de un ensayo clínico aleatorizado.

Evaluación económica

Se ha encontrado una evaluación económica (15) publicada cuyos principales resultados se muestran en la tabla 2.

Se ha realizado un análisis de coste-utilidad de tucatinib, trastuzumab, y capecitabina en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico.

Estimación de coste utilidad

Metodología utilizada

Diseño y estructura del modelo farmacoeconómico: Se ha realizado un modelo partitioned survival (16) con tres estados de salud mutuamente excluyentes: supervivencia libre de progresión, progresión y muerte. La intervención a evaluar es tucatinib + trastuzumab y capecitabina, y el comparador: placebo + trastuzumab y capecitabina. Los datos se han

recogido del ensayo HER2CLIMB (17), que incluye una población de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico, que han recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento anti HER-2.

El análisis se ha realizado desde el punto de vista del sistema sanitario con un horizonte temporal para el caso base de 33 meses, los correspondientes al seguimiento en el HER2CLIMB) y de 72 meses cuando la tasa de supervivencia para placebo es de un 4%. Se han utilizado ciclos mensuales para la imputación de los costes de los tratamientos y los costes y efectos relacionados con los eventos adversos. Se ha utilizado una tasa de descuento del 3% para costes y resultados (18).

Efectividad: Los resultados en salud fueron medidos como años de vida ajustados por calidad (AVAC). El modelo incluye además los eventos adversos de anemia, diarrea y EPP por ser los más frecuentes de grado ≥ 3 reportados en el ensayo, y que suponen un mayor coste y/o una peor calidad de vida a los pacientes. Las probabilidades de ocurrencia se han estimado asumiendo que la mayoría de los eventos adversos se producen en el primer año, por ejemplo la probabilidad/mes de anemia se ha estimado teniendo en cuenta que solo el 55,2% de los pacientes en el ensayo tienen un EA de grado ≥ 3 y de éstos un 3,7% tuvieron anemia $(0,037 \times 0,552) / 12 = 0,001702$.

Se efectuaron modelizaciones de las curvas de SG y SLP para determinar el tiempo promedio que el paciente pasaría en los estados descritos. Para ello, las curvas de Kaplan-Meier se obtuvieron a partir de los puntos obtenidos mediante la digitalización de las curvas de supervivencia del ensayo HER2CLIMB a través del software WebPlotDigitizer versión 4.2; (<https://apps.automeris.io/wpd/>). La estimación se realizó a partir del algoritmo descrito por Guyot 2012 (19). Posteriormente, se calcularon las razones de riesgo (HR) a partir de la regresión de Cox para comparar los datos obtenidos con los originales. Se analizaron varias distribuciones paramétricas (Gamma, Lognormal, Weibull, Gompertz, Gamma generalizada, Exponencial, Log-logística, Generalizada y Royston-Parmar). El modelo final se seleccionó basándose en la inspección visual y en los valores de ajuste según los Criterios de Información de Akaike (AIC) y los Criterios de Información Bayesiana

(BIC). Todos estos análisis se realizaron con el programa estadístico "R" en su versión 3.3.2 y el paquete Flexsurv.

Calidad de vida (Utilidades): Las utilidades se han obtenido del estudio Lloyd 2006 (20). Los datos se muestran en la tabla 3. Se incluyen utilidades en los estados de salud libre de progresión y progresión de la enfermedad, así como las utilidades asociadas al porcentaje de pacientes con eventos adversos. Para el evento adverso de anemia se ha asumido una utilidad similar a fatiga y para diarrea se ha asumido la utilidad del evento de diarrea y vómitos.

Uso de recursos y costes: Se han incluido los costes de los medicamentos de tucatinib, trastuzumab y capecitabina y posología indicada en la tabla 4. Los precios de los medicamentos son los que constan en la orden de precios de referencia para trastuzumab y capecitabina. Para lapatinib se ha tomado el precio financiado de Tyverb 250mg comprimidos recubiertos con película del British National Formulary (<https://bnf.nice.org.uk/medicinal-forms/lapatinib.html>), 10540Uds = 1.206,45 £ (conversión a €: xcurrency 26 de mayo de 2021 1£ = 1,1579 €). Así mismo, la tabla 3 presenta los costes unitarios de los eventos adversos, y el coste de tratamiento para los pacientes que progresan. Para los costes de eventos adversos, se han tomado los datos de una reciente publicación sobre talazoparib en cáncer de mama en España (21). No se ha incluido ningún coste adicional de seguimiento.

Análisis: Todo ello fue desarrollado en Microsoft Excel 2016 con un diseño de "partitioned survival analysis". Con objeto de evaluar la incertidumbre de las variables incluidas en el modelo, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos con la variable de coste del tratamiento para los pacientes que progresan en la enfermedad, y asumiendo un escenario en el que no existe diferencia en los eventos adversos debido a los tratamientos, así mismo se ha realizado un análisis de sensibilidad por el precio de tucatinib variando este un $\pm 35\%$.

Por otro lado, se ha realizado un análisis de sensibilidad umbral para el coste de tucatinib, partiendo de diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC, y por último un análisis de sensibilidad probabilístico a partir de una simulación de Montecarlo con 1000 interacciones.

Todos los análisis de sensibilidad se han realizado para un horizonte temporal de 72 meses.

De la misma manera, y atendiendo a los comentarios de la compañía a este IPT se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad considerando un escenario donde: se ajustan las utilidades del modelo ajustadas a las edades medias de las pacientes del ensayo pivotal 54 años (20), se estima un horizonte temporal de 10 años (15) y se utiliza un precio menor de trastuzumab (el correspondiente a Ontruzant 420mg teniendo en cuenta la Orden de Precios de referencia de 2020) (22).

Resultados

El análisis del caso base para un horizonte temporal de 33 (meses de seguimiento en el E.C.) y 72 meses se muestra en la tabla 5. Para un horizonte temporal de 72 meses, el tratamiento con tucatinib tiene una supervivencia de 2,27

años y acumula 1,37 AVACs frente a 1,68 años de vida y 0,88 AVACs de placebo. Esto representa un incremento de 0,48 AVAC derivado del tratamiento de tucatinib frente a placebo (tratamiento solo con trastuzumab y capecitabina).

Por otro lado, los costes a 72 meses del tratamiento de tucatinib serían 176.281,41 € que suponen un incremento respecto a placebo de 135.997,34 €. Dados estos resultados el tratamiento de tucatinib tendría un coste por AVAC comparado con placebo de 281.089,34 €. Si tenemos en cuenta el horizonte temporal del ensayo (33 meses), el RCEI aumentaría a 421.391,42 euros por AVAC.

Las tablas 6, 7 y 8 muestran los resultados del análisis de sensibilidad determinísticos considerados. Se observa que las variaciones en el coste del tratamiento tras progresión de la enfermedad y la no consideración de los eventos adversos influyen poco en los resultados del RCEI respecto al basal. En el análisis de sensibilidad umbral (Tabla 7), se observa que, para un umbral de 25.000 euros, el precio de tucatinib tendría que descender a menos de 50 euros teniendo en cuenta solo los resultados del horizonte temporal del E.C. de 33 meses. Si se tiene en cuenta la modelización a largo plazo, el precio tendría que ser menor de 100 euros. Si se considerase un umbral coste-efectividad mayor de 60.000 euros, el precio de tucatinib podría llegar a 575 euros (horizonte temporal de 33 meses) o a 825 euros (horizonte 72 meses). Para un umbral similar al de otros países europeos (30.000 €/AVAC), el precio del envase debería ser de 100 € aproximadamente para un horizonte temporal de 72 meses. En cuanto al resultado del análisis de sensibilidad por el precio de tucatinib, el RCEI varía entre 191.831,16 y 370.347,53 €/AVAC para un coste de tucatinib de entre 3.951 € y 8.207 € respectivamente.

En la tabla 9 se observa el resultado del análisis de sensibilidad de acuerdo a los supuestos considerados por la compañía.

La figura A1 del anexo muestra los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Este análisis ofrece un RCEI de 281.497,33 €/AVAC (IC 95% 281.229,11 - 282.187,68) con un horizonte temporal de 72 meses.

Estimación de impacto presupuestario

Se estima que en España se diagnosticarán 33.375 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2021(23). En el caso de la enfermedad Her-2+, que representa un 20% del total del cáncer de mama, en torno a un 40% debutan como enfermedad metastásica, y de los casos localizados, recaen un 15-20% a pesar de los tratamientos adyuvantes (23). Posteriormente, se asume que en la población HER2+, el porcentaje de pacientes que pasa de una línea a otra es de: 92,5% reciben primera línea, 72,5% reciben segunda línea y el 71,5% reciben tercera línea (24). Todo ello supone un total de 1.664 pacientes.

De la misma manera, se ha estimado un análisis de impacto presupuestario para un escenario alternativo: restringido a pacientes con metástasis cerebrales no candidatas a tratamiento local inmediato. La tabla 10 contiene los principales resultados del análisis y la tabla 11 las principales asunciones del mismo.

Limitaciones

El modelo de partitioned survival analysis utilizado se caracteriza porque el número de pacientes en cada estado de salud se ha determinado directamente a partir de las curvas de supervivencia subyacentes. Este modelo presenta dos ventajas frente al modelo de Markov: elude la necesidad de estimar las probabilidades de transición; y, evita suposiciones adicionales, como, por ejemplo, si se permitió la muerte a todos los estados de salud; sin embargo, limita las posibilidades de realizar análisis de sensibilidad y por tanto la evaluación económica que se ha realizado solo utiliza valores probabilísticos para los costes de eventos adversos y para los parámetros de utilidad.

Otra limitación de la presente evaluación económica es el no tener un tratamiento claro para los pacientes que progresan tras fracaso del tucatinib. Se ha asumido un coste que podría corresponder al de un futuro tratamiento disponible teniendo en cuenta el Horizon Scanning en tratamiento metastásico HER2+. No obstante, esta asunción se ha testado mediante un análisis de sensibilidad univariante (Tabla 6).

Por último, este modelo no tiene en cuenta reducción de dosis ni por tanto ajustes de costes por ese motivo, al igual que no se han contemplado discontinuaciones en el tratamiento.

DISCUSIÓN

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han recibido tratamiento con doble bloqueo con pertuzumab más trastuzumab y T-DM1 (bien para el tratamiento de la enfermedad metastásica o previamente en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia), y están en progresión, no existe un estándar de tratamiento. Se recomienda, por consenso de expertos, mantener el bloqueo de HER2 (8), aunque se carece de ensayos clínicos que sustenten tal recomendación en el escenario actual. Las opciones de tratamiento actuales incluyen: trastuzumab asociado a quimioterapia, por ejemplo, capecitabina o vinorelbina, lapatinib más capecitabina o trastuzumab asociado a lapatinib. En pacientes con receptores hormonales positivos, se puede combinar la terapia hormonal con el tratamiento anti-HER-2.

El estudio de registro ha utilizado un comparador válido en el contexto clínico estudiado. El beneficio en SLP (2,2 meses; HR 0,544) y SG (4,5 meses; HR 0,662) es modesto y se acompaña de cierto incremento en la toxicidad, especialmente diarrea y EPP, si bien el porcentaje de abandonos de tratamiento no fue sensiblemente superior en la rama de tucatinib y los datos de calidad de vida no apuntan a un deterioro de la misma, aunque tampoco a una mejoría (11). Otra de las principales opciones terapéuticas en estos pacientes es lapatinib más capecitabina, combinación frente a la cual tucatinib no se ha comparado. Aunque esta opción presentó beneficio en SLP sobre capecitabina, no llegó a demostrarse beneficio en SG (tal vez por el elevado cruzamiento en el estudio pivotal) (25).

Además, no se ha comprobado su beneficio clínico en pacientes que ya han recibido pertuzumab y trastuzumab emtansina, pues fue aprobada con anterioridad. En cualquier caso, la eficacia de lapatinib más capecitabina no superó la de trastuzumab más capecitabina en dos ensayos comparativos, un Fase 3 en el que se excluyeron las pacientes con metástasis en SNC (y en el que no se pudo demostrar tampoco mayor eficacia de la 1ª combinación en la prevención de metástasis cerebrales) y un Fase 2 aleatorizado en el cual un 15% de las pacientes presentaban metástasis cerebrales asintomáticas (9, 10). Por tanto, también cabría esperar un beneficio de la combinación con tucatinib frente a la combinación de lapatinib más capecitabina.

Hasta un 50% de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ desarrollan metástasis cerebrales. En estas pacientes el tratamiento más habitual es la radioterapia y, en casos seleccionados, resección quirúrgica; no obstante, en pacientes con lesiones limitadas, asintomáticas, o previamente radiadas, estables y mínimamente sintomáticas, puede plantearse la opción de tratamiento sistémico. En este escenario existen datos de un análisis exploratorio de subgrupos del EC KAMILLA, con T-DM1(26). En líneas superiores, la asociación de lapatinib con capecitabina se ha propuesto como una opción en esta población, en base a pequeños estudios fase II, si bien no se ha confirmado el beneficio respecto a otras opciones de tratamiento en estudios aleatorizados. En un metaanálisis, la combinación de lapatinib más capecitabina obtuvo un 29% de tasa de respuesta global, con una mediana de SLP y SG de 4,1 y 11,2 meses, respectivamente (27). Los datos de la asociación de tucatinib con capecitabina y trastuzumab mejoran los resultados en población con metástasis cerebrales: con 198 y 93 pacientes que presentaron metástasis cerebrales en la rama experimental y control, respectivamente, de las cuales el 60% eran metástasis activas, la mediana de SLP fue de 7,6 y 5,4 meses, respectivamente (HR 0,483). El beneficio en la población con metástasis cerebrales fue similar al de la población global del estudio HER2CLIMB. Esta puede ser una población diana para el uso del fármaco, al contar con datos prospectivos, aleatorizados, que no existen con otras estrategias de tratamiento sistémico. Un aspecto relevante es la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales activas, excluidas de otros E.C.; con todas las limitaciones de un análisis exploratorio (13), los resultados en este subgrupo de pacientes están en línea con los obtenidos en la población global con metástasis cerebrales.

No hay datos en caso de lesiones leptomeníngicas.

Otros fármacos anti HER2, aun no comercializados en España, incluyen neratinib, fam-trastuzumab deruxtecan y margetuximab. El neratinib, aprobado en monoterapia por la EMA como adyuvancia extendida, cuenta con un estudio en 3ª línea o superior de enfermedad metastásica, asociado a capecitabina frente a lapatinib-capecitabina, con beneficio marginal en SLP y sin beneficio en SG (7). El trastuzumab-deruxtecan ha recibido recientemente la autorización condicional por parte de la Comisión Europea, en base a un estudio fase II, en pacientes muy pretratadas, en las que consigue tasas de respuesta del 61% y mediana de SLP de 16,4 meses (28). Este fármaco cuenta con una valoración de

beneficio clínico de ESMO-MCBS v1.1: 2. En cuanto a margetuximab, aprobado por la FDA, presenta actualmente datos muy modestos de eficacia (7).

En lo que respecta a la evaluación económica realizada, se muestra una ratio coste utilidad muy elevado en el horizonte temporal del ensayo, así como a los 72 meses. El impacto presupuestario se ve reducido al restringir su uso a pacientes con metástasis cerebrales que no requieren tratamiento local inmediato, para los que el régimen de tucatinib ha demostrado resultados consistentes con la población total del estudio.

En la búsqueda bibliográfica dirigida a localizar evaluaciones económicas de tucatinib, el análisis de la evaluación económica encontrada (15) muestra un resultado mayor en costes y calidad de vida que se deben a las propias características del modelo (costes inferiores, tarifas de utilidad diferentes y no utilización de disutilidades asociadas a los eventos adversos). Al precio de tucatinib del modelo encontrado, las probabilidades de que la combinación sea coste-efectiva son nulas, en línea con los resultados de nuestra evaluación.

CONCLUSIÓN

La adición de tucatinib a la combinación de trastuzumab y capecitabina, en pacientes pretratadas con pertuzumab, trastuzumab y T-DM1, ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado en fase II un incremento de eficacia en términos de SLP (2,2 meses; HR 0,544) y SG (4,5 meses; HR 0,662). El beneficio es moderado y se acompaña de cierto incremento en la toxicidad global y de grado 3 o superior, especialmente en forma de diarrea y EPP.

El beneficio de añadir tucatinib en la población de pacientes con metástasis cerebrales es similar al obtenido en la población global. Esta es una subpoblación que podría obtener beneficio con lapatinib más capecitabina, si bien no existen estudios aleatorizados que confirmen su superioridad frente a otras opciones, ni se ha testado tras el uso de trastuzumab emtansina. Un aspecto relevante es la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales activas (tratadas o no previamente) en el estudio pivotal de tucatinib, que no estaban incluidos en el ensayo pivotal de lapatinib más capecitabina ni en otros E.C. de registro.

A priori, tucatinib sería una opción posiblemente superior para pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico, que han recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento anti HER-2 (incluido trastuzumab con pertuzumab y trastuzumab emtansina, salvo contraindicación) y presentan buen estado funcional (ECOG 0-1). En pacientes que presentan estas características y metástasis cerebrales, incluidas las metástasis activas, la combinación con tucatinib sería una opción preferente. En pacientes con metástasis cerebrales activas, la combinación con tucatinib presenta una evidencia de eficacia de la que otras opciones carecen, siempre y cuando no requieran tratamiento local inmediato ni más de 2 mg diarios de dexametasona. Se administraría hasta progresión radiológica, clínica o toxicidad inaceptable.

El análisis económico realizado para el régimen que adiciona tucatinib, muestra una RCUI de 281 089,34 €/AVAC, lo que supera cualquier umbral de eficiencia. Así, sería un medicamento que difícilmente podría competir con otras combinaciones utilizadas en este contexto terapéutico.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento TUKYSA® (tucatinib) en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos pautas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. ARCI: OMS. [Internet]. 2021 Feb. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. [Internet]. 2021. Available from: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_R EDECAN_2021.pdf
3. Cifras del cáncer 2020.pdf [Internet]. Available from: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del_cancer_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
4. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The “El Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2006 Jul;8(7):508–18.
5. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *Eur J Cancer*. 2020 Apr;129:60–70.
6. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Jun 12;2014(6):CD006242.
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623–49. \
8. Giordano SH, Temin S, Chandralapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun 25 [cited 2021 Feb 14]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.2697>
9. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1564–73.
10. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast Edinb Scotl*. 2018 Aug;40:67–75.
 11. Informe publico de evaluación para Tukysa de la Agencia Europea del medicamento (EPAR). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf [acceso:30/05/2021]
 12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.
 13. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2610–9.
 14. Informe HAS de Tukysa. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273575/fr/tukysa-tucatinib
 15. Wu Q, Liao W, Zhang M, Huang J, Zhang P, Li Q. Cost-Effectiveness of Tucatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. *Front Oncol*. 2020 Aug 4;10:1336. doi: 10.3389/fonc.2020.01336. PMID: 32850425; PMCID: PMC7417356.
 16. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Nice dsu technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review report by the decision support unit. 2017;June. p. 1e72. Disponible en: <http://www.nicedsu.org.uk>.
 17. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
 18. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. (Monografía en internet). Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0.
 19. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
 20. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326. PMID: 16967055; PMCID: PMC2360509.
 21. Olry de Labry Lima A, Špacířová Z, Fénix-Caballero S, Hoces AM, Vegas AS, Aranzana MC, Sierra-Sánchez JF, Día z MDCM, Alegre Del Rey EJ. Cost-utility of talazoparib monotherapy treatment for locally advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Breast*. 2021 Apr 16;58:27-33. doi: 10.1016/j.breast.2021.04.004. Epub ahead of print. PMID: 33895483; PMCID: PMC8099594.
 22. <https://www.boe.es/boe/dias/2020/11/28/pdfs/BOE-A-2020-15176.pdf>
 23. Martín and LopezTarreulla. Emergingtherapeuticoptionsfor HER-positive breastcancer. *Am SocClinOncolEduc Book* 2016; 35:e64-e70
 24. Albanell J, Colomer R, Martín M, Martínez D, Arroyo I, Moreno E. PCN78 Costs of Recurrence in Patients with HER2+Breast Cancer in Spain. *Value Heal*. 2020;23:S435
 25. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabinefor HER2-positive advancedbreastcancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. doi: 10.1056/NEJMoa064320. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Apr 5;356(14):1487. PMID: 17192538
 26. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Oct;31(10):1350–8.
 27. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017 Oct;84:141–8.
 28. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610–2117. .

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

M^a Sacramento Díaz Carrasco. Servicio de Farmacia, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Ginecología y Mama.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Asociación Española Contra el Cáncer y la Asociación de Cáncer de Mama Metastásico han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Resultados principales del EC HER2CLIMB

Resultado principal	Tratamiento estudiado N (320)	Tratamiento control N (160)	Diferencia de medianas (meses)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
SLP Mediana de supervivencia libre de progresión por revisión independiente (meses), en la población para SLP (n=480) (95% CI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)	2,2	HR 0,544 (0,420, 0,705)	P<0,00001	--
Resultados secundarios	Tratamiento estudiado N (410)	Tratamiento control N (202)				
SG Mediana de supervivencia global (meses) en la población total (n= 612) (95% CI)	21,9 (18,3, 31,0)	17,4 (13,6, 19,9)	4,5	HR 0,662 (0,501, 0,875)	P=0,048	--
Resultados secundarios	Tratamiento estudiado N (198)	Tratamiento control N (93)				
SLP_{MC} Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) en la población con metástasis cerebrales (n= 291) (95% CI)	7,6 (6,2, 9,5)	5,4 (4,1, 5,7)	2,2	HR 0,483 (0,339, 0,689)	P<0,00001	--
Resultados secundarios	Tratamiento estudiado N (340)	Tratamiento control N (171)		RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
cORR Tasa de respuestas objetivas por RECIST 1.1, confirmadas por revisión independiente, en la población con enfermedad medible (n= 511) (95% CI)	40,6% (35,3; 46,0)	22,8% (16,7; 2,8)	--	17,8% (9,63% a 25,9%)	P=0,00008	6 (4 a 10)
Resultados secundarios	Tratamiento estudiado N (410)	Tratamiento control N (202)		RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
TBC Tasa de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable >6 meses), en la población total (95% CI)	59,8% (54,8; 64,5)	38,1% (31,4; 45,2)	--	21,7% (13,5 a 29,9)	P<0,00001	5 (3-7)
Resultados secundarios	Tratamiento estudiado	Tratamiento control		RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
SLP a 1 año (n=480)	33,1% (26,6-39,7%)	12,3% (6-20,9%)	--	21% (13,8 a 28,2%)	--	--
SG a 2 años (n=612)	44,9% (36,6 a 52,8%)	27%	--	18% (10,2 a 25,8%)	--	--
SLP_{MC} a 1 año (n=291)	25%	0	--	25% (18,9 a 31%)	--	--

Tabla 2. Evaluación económica tucatinib publicada.

Extracción de datos de una evaluación económica publicada	
<p>Referencia: Wu Q, Liao W, Zhang M, Huang J, Zhang P, Li Q. Cost-Effectiveness of Tucatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. <i>Front Oncol.</i> 2020 Aug 4;10:1336. doi: 10.3389/fonc.2020.01336. PMID: 32850425; PMCID: PMC7417356.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio: Estudio coste-efectividad - Fuente de datos: Ensayo clínico HER2CLIMB, fase III aleatorizado, doble ciego, con comparador activo y controlado con placebo. Las pacientes se aleatorizaron a recibir tucatinib o placebo asociado a trastuzumab y capecitabina. Se incluyeron pacientes sin evidencia de metástasis cerebrales o aquellos que las tuvieran pero que no requiriesen tratamiento local inmediato. - Modelización: Modelo de Markov. - Perspectiva: Pagador sistema sanitario EEUU y China - Población del escenario base: Para el caso base se tuvo en cuenta los resultados de supervivencia del estudio HER2CLIMB. - Variables principales de resultado: coste por AVAC ganado. - Horizonte temporal: 10 años - Costes incluidos en el estudio: Costes farmacológicos, de efectos adversos mayor o igual a 3, de administración, diagnósticos y de cuidados de soporte. El coste de tucatinib se ha estimado en el mismo que lapatinib, al no estar el primero comercializado. - Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): Precios medicamentos en China y literatura científica. - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3%. - Valores de utilidad considerados: Se obtuvieron datos de utilidad de literatura científica. - Análisis de sensibilidad: Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico modificando la eficacia del tratamiento, los costes y las utilidades. También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con el que se obtuvo las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad - Conflicto de intereses: No conflicto de interés. 	
COSTES	Incrementos
Coste EEUU	120.535,94 €
Coste China	15.598,83 €
Coste EEUU en subgrupo de metástasis cerebrales	120.535,94 €
Coste China en subgrupo de metástasis cerebrales	15.598,83 €
EFECTOS	Utilidad incremental
AVAC	0,21
AVAC en subgrupo de metástasis cerebrales	0,32
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL	
EEUU	573.980,67 €/AVAC
China	74.280,14 €/AVAC
EEUU en subgrupo de metástasis cerebrales	376.674,81 €/AVAC
China en subgrupo de metástasis cerebrales	48.746,34 €/AVAC
<p>Los datos se presentan en euros. Para ello, se ha empleado el cambio de 0,82 euros/dólar del día 22 de mayo de 2021. https://www.xe.com/es/currencyconverter/</p>	
<p>*RCUI: Ratio coste utilidad incremental</p>	

Tabla 3. Valores de costes y utilidad empleados

Parámetros del modelo*			
Concepto	Valor medio		Referencia
Coste en €			
	Valor caso base	DE/rango	
Coste mensual Tucatinib	8.684,21	±35%	Asunción *
Coste mensual Trastuzumab	1.665,71	n.a	OPR
Coste mensual Capecitabina	60,8 €	n.a	OPR
Coste mensual tratamiento después de progresión	10.951,37 €**	1.500-2.500	Asunción
Coste episodio EA anemia	8.483,74***	0-8483,74	Olry de Labry et al 2021
Coste episodio EA diarrea	61,53#	0-61,53	Olry de Labry et al 2021
Coste episodio EA EPP	54,58	0-54,58	Olry de Labry et al 2021
Valores de utilidad			
	Valor caso base	DE/rango	
Libre de progresión	0,715	0,02	Lloyd 2006
Tras progresión	0,443	0,02	Lloyd 2006
Anemia	0,6	0,03	Lloyd 2006
Diarrea	0,612	0,03	Lloyd 2006
EPP	0,599	0,02	Lloyd 2006

*Se ha asumido el 50% del precio de venta libre de tucatinib en EEUU <https://www.drugs.com/price-guide/tukysa>** Para el cálculo del precio de Enhertu®, se ha tomado el precio estimado por mes publicado en medios (<https://www.fiercepharma.com/special-report/1-enhertu>) y se ha calculado el precio por vial. El precio mes es de 10.951,37 € (4 viales)***Incluye Transfusiones, tratamiento Epoetin alfa y visita de seguimiento # incluye tratamiento con Loperamida+visita de seguimiento; Incluye visita de seguimiento.

Tabla 4. Costes sanitarios directos utilizados para la estimación del coste mes de los diferentes tratamientos.

	Tucatinib+ Trastuzumab+ Capecitabina	Trastuzumab+ Capecitabina	Trastuzumab + Lapatinib
Precio (1)	* Tukysa 150 mg comprimidos c/84=6.000€ *Capecitabina EFG 500 mg c/120 Comprimidos= 60 € *Trastuzumab 420mg IV = 1.166,52 €	*Capecitabina EFG 500 mg c/120 Comprimidos= 60 € *Trastuzumab 420mg IV = 1.166,52 €	*Trastuzumab420mg 1 vial (código conjunto H292) =1.166,52€ *Lapatinib 250mg 140comp= 1.862,54€
Posología (2)	*Tucatinib 300 mg c/12h, vía oral, días 1 a 21. *Capecitabina 1000 mg/m2 c/12h, vía oral, días 1 a 14. *Trastuzumab 6 mg/kg (dosis carga 8 mg/kg) ó 600 mg dosis fija s.c., día 1.	*Capecitabina 1000 mg/m2 c/12h, vía oral, días 1 a 14. *Trastuzumab 6 mg/kg (dosis carga 8 mg/kg) ó 600 mg dosis fija s.c., día 1	*Trastuzumab 2mg/kg VI (dosis de carga 4mg/kg VI día 1) semanal *Lapatinib1000mg/día (4comp)
Coste tratamiento primer ciclo	*6.000€ *42 € * 1.555,36 € TOTAL= 7.597,36 €	*42 € * 1.555,36 € TOTAL=1.597,36 €	*1.555,36 €*1.117,5€ TOTAL= 2.672,86 €
Coste tratamiento ciclos sucesivos	*6.000€ *42 € * 1.166, 52 € TOTAL= 7.208,52 €	*42 € * 1.166,52 € TOTAL=1.208,52€	*1.166,52€ *1.117,5€ TOTAL= 2.284,04€
<p>(1) Los precios de los medicamentos son los que constan en la orden de precios de referencia para trastuzumab y capecitabina. Para lapatinib se ha tomado el precio financiado de Tyverb 250mg comprimidos recubiertos con película del British NationalFormulary (https://bnf.nice.org.uk/medicinal-forms/lapatinib.html), 10540Uds = 1.206,45 £ (conversión a €: xecurrency 26 de mayo de 2021 1£ = 1,1579 €). Para poder realizar la comparativa no se han tenido en cuenta la aplicación de descuentos oficiales ni de IVA (al no estar todos incluidos en la orden de precios de referencia).</p> <p>(2) Posología basada en el ensayo HER2CLIMB para tucatinib y resto según ficha técnica.</p> <p>(3) Se ha asumido el 50% del precio de venta libre de tucatinib en EEUU https://www.drugs.com/price-guide/tukysa</p>			

Tabla 5. Coste efectividad incremental del tratamiento con tucatinib frente a placebo: caso base

Tratamientos	Coste total	Coste incremental	AVAC total	AVAC incremental	RCUI
Horizonte temporal 33 meses					
PLACEBO	34.403,98		0,77		
TUCATINIB	147.333,33	112.929,35	1,04	0,27	421.319,42
Horizonte temporal 72 meses					
PLACEBO	40.284,07		0,88		
TUCATINIB	176.281,41	135.997,34	1,37	0,48	281.089,34
RCUI: Ratio coste utilidad incremental; AVAC: Años de vida ajustados por calidad					

Tabla 6. Análisis de sensibilidad para un horizonte temporal de 72 meses

Escenario	Coste incremental	Efectividad incremental	RCEI
Coste tratamiento tras progresión: 1500€	135.510,53	0,48	280.083,16
coste tratamiento tras progresión: 2500€	136.484,15	0,48	282.095,53
No se incluye eventos adversos	136.461,10	0,46	294.006,83

Tabla 7. Precio máximo de tucatinib según diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC

	25.000 euros/AVAC	30.000 euros/AVAC	60.000 euros/AVAC
Análisis basal horizonte temporal 33 meses	<50 €	125 €	575€
Análisis basal horizonte temporal 72 meses	<100 €	100€	825€

Tabla 8. Análisis de sensibilidad determinístico por el precio de tucatinib con un horizonte temporal de 72 meses

	-35%	Caso Base	+35%
Coste de Tucatinib	3.951,3 €	6.078,9 €	8.206,6 €
RCUI*	191.831,16	281.089,34	370.347,53

*RCUI: Ratio coste utilidad incremental

Tabla 9. Resultado del análisis de escenario propuesto por la compañía

Tratamientos	Coste total	Coste incremental	AVAC total	AVAC incremental	RCUI
Horizonte temporal 10 años					
PLACEBO	42.672,88		1,09		
TUCATINIB	189.260,63	146.587,74	1,71	0,62	235.517,70

Tabla 10. Estimación del impacto presupuestario del tratamiento con tucatinib frente al comparador en diferentes escenarios

Impacto presupuestario			
	1 año	2 años	3 años
Escenario base. (n=1.664)			
Escenario actual	20.720.537,23 €	20.940.299,25 €	21.162.392,06 €
Escenario con Tucatinib	49.511.856,42 €	66.944.341,23 €	78.675.677,76 €
Diferencia	29.079.027,88 €	46.294.802,12 €	57.807.129,64 €
Escenario metástasis cerebrales. (n=791)			
Escenario actual	9.842.255,19 €	9.946.642,14 €	10.052.136,23 €
Escenario con Tucatinib	23.518.837,15 €	31.798.562,08 €	37.370.946,94 €
Diferencia	13.813.243,60 €	21.990.031,01 €	27.458.386,58 €

Los precios empleados no contienen el descuento previsto en el RDL 8/2010.

Para los datos de duración del tratamiento con T-DM1 se consideró la mediana de duración del tratamiento en el estudio TH3RESA= 5,2 meses y para la combinación trastuzumab+lapatinib se consideró la mediana de duración en el estudio en el que se comparó con lapatinib en monoterapia resultando una mediana de la SLP de 12 semanas. A partir de los datos de duración de tratamiento por SLP, se obtuvieron los ciclos susceptibles a recibir y con ello el coste de los distintos tratamientos y escenarios.

Tabla 11. Distribución de cuotas de mercado

Impacto presupuestario			
	1 año	2 años	3 años
Escenario actual			
Trastuzumab +Capecitabina	60%	60%	60%
TDM1	18%	18%	18%
Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina	0%	0%	0%
Lapatinib+Trastuzumab	22%	22%	22%
Escenario potencial			
Trastuzumab +Capecitabina	40%	30%	30%
TDM1	18%	15%	11%
Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina	25%	40%	50%
Lapatinib+Trastuzumab	17%	15%	9%

Figura A1. Análisis de sensibilidad probabilístico de 1000 simulaciones Montecarlo

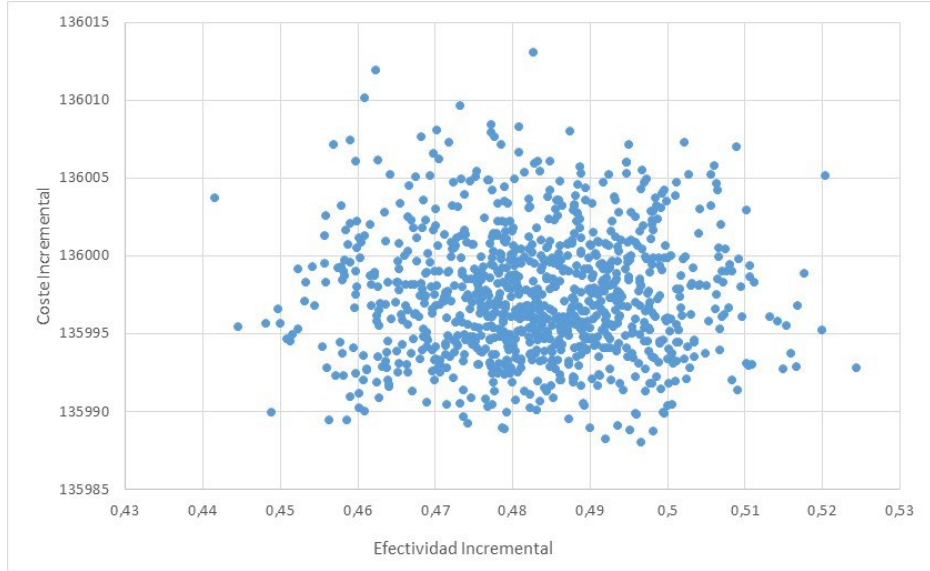


Figura A2. Modelización de la SG y SLP

