

[Summarized Information](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

| | |
|----------------------------------|--|
| Product Name | Tucatinib (ONT-380) |
| Active substance | Tucatinib (ONT-380) |
| Indication and conditions of use | <p>Tucatinib is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of adult patients with HER2 positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received at least 2 prior anti HER2 treatment regimens.</p> <p>Patients in the MNP will receive treatment with tucatinib administered in combination with capecitabine and trastuzumab.</p> <p>Treatment will be administered in cycles of 21 days each.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tucatinib will be given 300 mg PO twice per day (BID). • Capecitabine will be given at 1000 mg/m²PO BID on Days 1–14 of each 21-day cycle. • Trastuzumab will be given as a loading dose of 8 mg/kg intravenously (IV) followed by 6 mg/kg IV every 3 weeks. |

| | |
|---|---|
| <p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p> | <p>Patients will be enrolled in this program based on the following criteria:</p> <p>Inclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Have histologically confirmed HER2+ breast carcinoma, with HER2+ defined by in situ hybridization (ISH) or fluorescent ISH (FISH) or immunohistochemistry (IHC) methodology; 2. Have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens and have progression of metastatic breast cancer (MBC) after last systemic therapy (as confirmed by treating physician), or be intolerant of last systemic therapy; 3. Be at least 18 years of age at time of consent; 4. Have adequate hepatic function as defined by the following: a) total bilirubin $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN), except for patients with known Gilbert's disease, who may enroll if the conjugated bilirubin is $\leq 1.5 \times$ ULN and b) transaminases AST and ALT $\leq 2.5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN if liver metastases are present); 5. Have adequate baseline hematologic parameters as defined by: a) absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, b) platelet count $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$; patients with stable platelet count from 75-100 $\times 10^3/\mu\text{L}$ may be included with approval from medical monitor, c) hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$, d) in patients transfused before program entry, transfusion must be ≥ 14 days prior to start of therapy to establish adequate hematologic parameters independent from transfusion support; 6. Serum creatinine within institutional normal limits; 7. Have left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ as assessed by echocardiography (ECHO) or multigated acquisition (MUGA) scan documented within 4 weeks prior to first dose of protocol treatment; 8. If female of childbearing potential, must have a negative result of serum or urine pregnancy test performed within 7 days prior to first dose of protocol treatment. A woman is considered of childbearing potential, i.e. fertile, following menarche and until becoming post-menopausal unless permanently sterile. Permanent sterilization methods include hysterectomy, bilateral salpingectomy, and bilateral oophorectomy. A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause. Postmenopausal patients with known β-human chorionic gonadotropin (β-HCG) secreting tumors may be eligible when β-HCG-based urine or serum pregnancy tests yield false positive if they meet the definition of postmenopausal state and have a negative uterine ultrasound; 9. Women of childbearing potential (as defined above) and men with partners of childbearing potential must agree to use a highly effective birth control method, i.e. methods that achieve a failure rate of less than 1% per year when used consistently and correctly. Such methods include: combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, or transdermal); progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, or implantable); intrauterine device; intrauterine hormone-releasing system; bilateral tubal occlusion/ligation; vasectomized partner; or sexual abstinence. Male patients with partners of childbearing potential must use barrier contraception. All protocol patients should practice effective contraception, as described above, starting from the signing of informed consent until 1 week after the last dose of protocol medication or investigational medicinal product; 10. Patient must provide signed informed consent per a consent document that has been approved by an IRB/IEC (independent ethics committee) prior to initiation of any tests or procedures that are not part of standard-of-care for the patient's disease; 11. Patient must be willing and able to comply with MNP procedures; 12. Patient could potentially benefit from treatment with tucatinib and available medicinal products are considered unsatisfactory; 13. Patient potentially eligible to a recruiting clinical trial in the treating institution should first be offered the possibility to participate in the applicable trial, as per treating physician's assessment (Relevant sources amongst others, are https://clinicaltrials.gov/ and https://clinicaltrialsregister.eu/); |
|---|---|

14. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.

Exclusion criteria

1. History of allergic reactions to trastuzumab, capecitabine, or compounds chemically or biologically similar to tucatinib, except for Grade 1 or 2 infusion-related reactions to trastuzumab that were successfully managed, or known allergy to one of the excipients in the protocol drugs;
2. Have clinically significant cardiopulmonary disease such as ventricular arrhythmia requiring therapy, uncontrolled hypertension (defined as persistent systolic blood pressure > 150 mm Hg and/or diastolic blood pressure > 100 mm Hg on antihypertensive medications), any history of symptomatic congestive heart failure, severe dyspnoea at rest (CTCAE Grade 3 or above) due to complications of advanced malignancy, hypoxia requiring supplementary oxygen therapy (except when oxygen therapy is needed only for obstructive sleep apnoea);
3. Have known myocardial infarction or unstable angina within 6 months prior to first dose of protocol treatment;
4. Are known carriers of Hepatitis B or Hepatitis C or have other known chronic liver disease with uncontrolled disease;
5. Are pregnant, breastfeeding, or planning a pregnancy;
6. Require therapy with warfarin or other coumarin derivatives (non-coumarin anticoagulants are allowed);
7. Have inability to swallow pills or significant gastrointestinal disease which would preclude the adequate oral absorption of medications;
8. Have used strong cytochrome P (CYP) 2C8 inhibitor within 5 half-lives of the inhibitor or have used a CYP2C8 or CYP3A4 inducer within 5 day prior to start of tucatinib treatment. Strong CYP2C8 inhibitors and CYP2C8 or CYP3A4 inducers are also prohibited in the 2 weeks following discontinuation of tucatinib treatment. Use of sensitive CYP3A substrates should be avoided 2 weeks prior to start of tucatinib treatment;
9. Have known dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency;
10. Have any other medical, social, or psychosocial factors that, in the opinion of the treating physician could impact safety or compliance with protocol procedures;
11. Have any of the following: a) any untreated brain lesions > 2.0 cm in size, unless discussed with medical monitor and approval for enrolment is given, b) ongoing use of systemic corticosteroids for control of symptoms of brain metastases at a total daily dose of > 2 mg of dexamethasone (or equivalent). However, patients on a chronic stable dose of ≤ 2 mg total daily of dexamethasone (or equivalent) may be eligible with discussion and approval by the medical monitor, c) any brain lesion thought to require immediate local therapy, including (but not limited to) a lesion in an anatomic site where increase in size or possible treatment-related oedema may pose risk to patient (e.g., brain stem lesions);
12. Known or suspected leptomeningeal disease (LMD) as documented by the treating physician;
13. Have poorly controlled (> 1/week) generalized or complex partial seizures, or manifest neurologic progression due to brain metastases notwithstanding CNS-directed therapy.

| | |
|-----------------------------|--|
| Duration of the program | <p>The program will start once approved by FAMHP and will last until 30 September 2023.</p> <p>Patients who have been recruited before this date, will be treated until, in the clinical judgement of the treating physician, are no longer benefiting from continuation of the treatment or until the product is commercially available in Belgium in the envisaged indication, whichever is sooner.</p> |
| Conditions of distribution | <p>The responsible physician (a consulted Belgian physician) will check the inclusion and exclusion criteria and justification of the treating physician to enroll this patient.</p> <p>Assessment of patient eligibility by the responsible physician will be done within 4 business days and shipment timeline is approximately 1 week.</p> <p>Patients will have access to the medicinal product only at the institution where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the institution pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p> |
| Responsible of the program | <p>Rob Melief, MD Medical Director Benelux Seagen BV The Base B, Evert van de Beekstraat 1-104 1118 CL Schiphol, The Netherlands Tel. +31610668701 E-mail: rmelief@seagen.com</p> |
| Modalities for the disposal | <p>Tucatinib used during the course of the MNP should be handled according to the sponsor's instructions. Tucatinib tablets are to be tracked and documented from the time of receipt at the site, through patient dosing, and until the sponsor approves of the final return or destruction. All supplies, including partially used or empty bottles, should be tracked.</p> <p>Unused drug should be disposed by the pharmacy according to local practice or returned to Seagen.</p> |

| The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions | The following adverse reactions have been reported among clinical trial participants receiving tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine. | | |
|---|--|-------------|--|
| | System organ class | Frequency | Adverse reaction |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Very common | Epistaxis |
| | Gastrointestinal disorders | Very common | Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Stomatitis ¹ |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders | Very common | Rash ² |
| | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Very common | Arthralgia |
| | Investigations | Very common | AST increase, ALT increase, Blood bilirubin increased ³ , weight decrease |
| <p>1. Stomatitis includes stomatitis, oropharyngeal pain, mouth ulceration, oral pain, lip ulceration, glossodynia, tongue blistering, lip blister, oral dysaesthesia, tongue ulceration, aphthous ulcer</p> <p>2. Rash includes rash maculo-papular, rash, dermatitis acneiform, erythema, rash macular, rash papular, rash pustular, rash pruritic, rash erythematous, skin exfoliation, urticaria, dermatitis allergic, palmar erythema, plantar erythema and skin toxicity</p> <p>3. Blood bilirubin increased also includes hyperbilirubinemia</p> <p>The most commonly reported Grade 3 and 4 adverse reactions (≥5%) during treatment are diarrhoea (13%), ALT increased (6%) and AST increased (5%). Serious adverse reactions occurred in 29% of patients treated with tucatinib, and include diarrhoea (4%), vomiting (3%), and nausea (2%). Adverse reactions leading to discontinuation of TUKYSA occurred in 6% of patients; the most common adverse reactions leading to discontinuation were diarrhoea (1%) and ALT increased (1%). Adverse reactions leading to dose reduction of TUKYSA occurred in 23% of patients; the most common adverse reactions leading to dose reduction were diarrhoea (6%), ALT increased (5%), and AST increased (4%)</p> | | | |

Informations résumées_Français

| | |
|--|---|
| Nom du médicament | Tucatinib (ONT-380) |
| Nom de la substance active | Tucatinib (ONT-380) |
| Indication et conditions d'utilisation | <p>Tucatinib est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti HER2.</p> <p>Les patients inclus dans le programme médical d'urgence (medical need program ou MNP) recevront un traitement par tucatinib administré en association avec la capécitabine et le trastuzumab.</p> <p>Le traitement sera administré par cycles de 21 jours chacun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le tucatinib sera administré à raison de 300 mg par voie orale deux fois par jour (2x/j). • La capécitabine sera administrée à raison de 1 000 mg/m² par voie orale 2x/j les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. • Le trastuzumab sera administré sous forme d'une dose de charge de 8 mg/kg par voie intraveineuse (IV), suivie de 6 mg/kg en IV toutes les 3 semaines. |

| | |
|---|--|
| <p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p> | <p>Les patients seront recrutés dans ce programme selon les critères suivants :</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Être atteint(e) d'un carcinome du sein HER2+ confirmé par analyse histologique avec un statut HER2 positif défini par hybridation in situ (HIS), HIS en fluorescence (FISH) ou immunohistochimie (IHC) ; 2. Avoir reçu au moins 2 schémas thérapeutiques anti-HER2 antérieurs et présenter une progression du cancer du sein métastatique (CSM) après le dernier traitement systémique (confirmée par le médecin traitant) ou être intolérant(e) au dernier traitement systémique; 3. Être âgé(e) d'au moins 18 ans au moment du consentement ; 4. Présenter une fonction hépatique satisfaisante telle que définie par les critères suivants : a) bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ Limite Supérieure de la Normale (LSN), sauf pour les patients atteints d'un syndrome de Gilbert diagnostiqué qui peuvent être recrutés si la bilirubine conjuguée est $\leq 1,5 \times$ LSN ; et b) transaminases ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN si des métastases hépatiques sont présentes) ; 5. Présenter des paramètres hématologiques de base satisfaisants tels que définis par les critères suivants : a) un nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; b) un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; les patients présentant un nombre de plaquettes stable compris entre 75 et 100 $\times 10^3/\mu\text{l}$ peuvent être inclus avec l'approbation du moniteur médical ; c) une hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$; d) chez les patients transfusés avant l'entrée dans le programme, la transfusion devra avoir eu lieu ≥ 14 jours avant le début du traitement pour pouvoir établir des paramètres hématologiques appropriés indépendamment du soutien transfusionnel ; 6. Créatinine sérique dans les limites normales des valeurs de référence ; 7. Présenter une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\geq 50 \%$ évaluée par échocardiographie (ECHO) ou ventriculographie isotopique (MUGA) et documentée dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude ; 8. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif de test de grossesse sanguin ou urinaire effectué dans les 7 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Une femme est considérée comme étant en âge de procréer, c.-à-d. fertile, après la ménarche et jusqu'à la post-ménopause, sauf si elle est stérile. Les méthodes de stérilisation comprennent l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale et l'ovariectomie bilatérale. L'état post-ménopausique est défini comme une absence de règles pendant 12 mois sans autre cause médicale. Les patientes post-ménopausées présentant des tumeurs confirmées sécrétant de la gonadotrophine chorionique humaine (β-HCG) peuvent être éligibles lorsque les tests de grossesse urinaires ou sanguins basés sur la bêta-HCG donnent un faux positif si elles répondent à la définition de l'état post-ménopausique et présentent une échographie utérine négative ; 9. Les femmes en âge de procréer (comme définies ci-dessus) et les hommes dont les partenaires sont en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces, c.-à-d. des méthodes dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an lorsqu'elles sont utilisées correctement et de façon systématique. Ces méthodes comprennent : une contraception hormonale combinée (à base d'œstrogènes et de progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale ou transdermique) ; une contraception hormonale uniquement à base de progestatif associée à une |
|---|--|

inhibition de l'ovulation (par voie orale, injectable ou implantable) ; un dispositif intra-utérin ; un système intra-utérin à libération hormonale ; une occlusion/ligature bilatérale des trompes ; une vasectomie du partenaire ou une abstinence sexuelle. Les patients de sexe masculin dont les partenaires sont en âge de procréer doivent utiliser une contraception « barrière ». Toutes les patientes de l'étude doivent utiliser une contraception efficace, comme décrit ci-dessus, à compter de la signature du consentement éclairé et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose du médicament à l'étude ou du traitement expérimental ;

10. Le/La patient(e) doit fournir un consentement éclairé signé conformément au document de consentement qui a été approuvé par un CPP/CEI (Comité d'Ethique Indépendant) avant l'initiation de tout test ou de toute procédure ne faisant pas partie du traitement standard pour la maladie du/de la patient(e) ;

11. Le/La patient(e) doit être disposé(e) à et capable de se conformer aux procédures du programme médical d'urgence (MNP) ;

12. Le/La patient(e) pourrait potentiellement bénéficier du traitement par tucatinib et les médicaments disponibles sont considérés comme insatisfaisants ;

13. Les patients potentiellement éligibles à une étude clinique en phase de recrutement dans l'établissement de soins doivent d'abord se voir offrir la possibilité de participer à l'essai concerné, selon l'évaluation du médecin traitant (les sources pertinentes sont entre autres <https://clinicaltrials.gov/> et <https://clinicaltrialsregister.eu/>);

14. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les alternatives de traitement autorisées et remboursées, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité.

Critères d'exclusion

1. Antécédents de réactions allergiques au trastuzumab, à la capécitabine ou à des composés chimiquement ou biologiquement similaires au tucatinib, à l'exception des réactions de grade 1 ou 2 liées à la perfusion de trastuzumab ayant été prises en charge avec succès ou d'une allergie connue à l'un des excipients des médicaments à l'étude ;
2. Présenter une maladie cardiopulmonaire cliniquement significative telle qu'une arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, une hypertension non contrôlée (définie comme une pression artérielle systolique persistante > 150 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 100 mmHg sous antihypertenseurs), tout antécédent d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, une dyspnée sévère au repos (critères communs de terminologie des événements indésirables [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events] de grade 3 ou supérieur) due à des complications liées au stade avancé de la maladie, une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie complémentaire (sauf lorsqu'une oxygénothérapie n'est nécessaire que pour une apnée obstructive du sommeil) ;
3. Avoir eu un infarctus du myocarde ou un angor instable diagnostiqué dans les 6 mois précédant la première dose du traitement à l'étude ;
4. Être porteur du virus de l'hépatite B ou C ou présenter une autre maladie hépatique chronique diagnostiquée avec une maladie non contrôlée ;
5. Être enceinte, allaiter ou avoir l'intention de débiter une grossesse ;

6. Nécessiter un traitement par warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine (les anticoagulants non-coumariniques sont autorisés) ;
7. Être incapable d'avaler des comprimés ou souffrir d'une maladie gastro-intestinale significative susceptible d'empêcher l'absorption orale adéquate des médicaments ;
8. Avoir utilisé un inhibiteur puissant du cytochrome P (CYP) 2C8 dans les 5 demi-vies de l'inhibiteur ou avoir utilisé un inducteur du CYP2C8 ou du CYP3A4 dans les 5 jours précédant le début du traitement par tucatinib. Les inhibiteurs puissants du CYP2C8 et les inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 sont également interdits dans les 2 semaines suivant l'interruption du traitement par tucatinib. L'utilisation de substrats sensibles du CYP3A doit être évitée 2 semaines avant le début du traitement par tucatinib ;
9. Avoir un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase confirmé ;
10. Présenter tout autre facteur médical, social ou psychosocial pouvant, selon l'avis du médecin traitant, avoir un impact sur la sécurité ou le respect des procédures du protocole ;
11. Présenter l'un des éléments suivants : a) toute lésion cérébrale non traitée de taille > 2,0 cm, sauf si cela a été discuté avec le moniteur médical et si l'approbation pour le recrutement a été accordée ; b) utilisation continue de corticoïdes systémiques pour le contrôle des symptômes de métastases cérébrales à une dose quotidienne totale > 2 mg de dexaméthasone (ou équivalent). Cependant, les patients recevant une dose chronique stable ≤ 2 mg par jour de dexaméthasone (ou équivalent) peuvent être éligibles après discussion et approbation par le moniteur médical ; c) toute lésion cérébrale pouvant nécessiter un traitement local immédiat, comprenant (mais non limité à) une lésion dans un site anatomique où une augmentation de la taille ou un éventuel œdème lié au traitement peut représenter un risque pour le/la patient(e) (par exemple des lésions du tronc cérébral) ;
12. Maladie leptoméningée (MLM) diagnostiquée ou suspectée, telle que documentée par le médecin traitant ;
13. Avoir des crises d'épilepsie généralisées ou partielles complexes mal contrôlées (> 1/semaine) ou présenter une progression neurologique manifeste due à des métastases cérébrales malgré un traitement ciblant le SNC.

| | |
|---|---|
| <p>Durée</p> | <p>Le programme débutera après l’approbation par l’AFMPS et durera jusqu’au 30 septembre 2023.</p> <p>Les patients qui ont été recrutés avant cette date, seront pris en charge dans le programme jusqu’à ce qu’ils ne bénéficient plus de la poursuite du traitement, ceci suivant le jugement clinique du médecin traitant, ou jusqu’à la commercialisation du produit sur le marché belge dans l’indication envisagée, selon la première éventualité.</p> |
| <p>Conditions de distribution</p> | <p>Le médecin responsable (médecin belge consulté) vérifiera les critères d’inclusion et d’exclusion et la justification donnée par le médecin traitant pour le recrutement de ce/cette patient(e).</p> <p>L’évaluation de l’éligibilité des patients par le médecin responsable sera effectuée dans les 4 jours ouvrables et le délai d’envoi est d’environ 1 semaine.</p> <p>Les patients n’auront accès au médicament que dans l’établissement où exerce le médecin prescripteur. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l’établissement du médecin demandeur après approbation de la demande initiale ou de la demande de réapprovisionnement.</p> |
| <p>Responsable</p> | <p>Rob Melief, MD Medical Director Benelux Seagen BV The Base B, Evert van de Beekstraat 1-104 1118 CL Schiphol, The Netherlands Tel. +31610668701 E-mail: rmelief@seagen.com</p> |
| <p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p> | <p>Le tucatinib utilisé au cours du MNP doit être manipulé conformément aux instructions du promoteur. Les comprimés de tucatinib doivent faire l’objet d’un suivi et être documentés à partir de la réception au centre jusqu’à l’administration au patient et ce jusqu’à ce que le promoteur approuve le retour final ou la destruction. Toutes les fournitures, y compris les flacons partiellement utilisés ou vides, doivent faire l’objet d’un suivi.</p> <p>Les médicaments non utilisés doivent être éliminés par la pharmacie conformément à la pratique locale ou retourné à Seagen.</p> |

| Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves | Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des participants à des essais cliniques recevant le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine. | | |
|--|--|---------------|--|
| | Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
| | Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Très fréquent | Épistaxis |
| | Troubles gastro-intestinaux | Très fréquent | Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite ¹ |
| | Affections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané | Très fréquent | Éruption cutanée ² |
| | Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Très fréquent | Arthralgie |
| | Investigations | Très fréquent | Augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la bilirubine sanguine ³ , perte de poids |
| <p>1. La stomatite comprend : stomatite, douleur oropharyngée, ulcération buccale, douleur buccale, ulcération des lèvres, glossodynie, vésicules sur la langue, vésicules sur les lèvres, dysesthésie orale, ulcération de la langue, ulcère aphteux</p> <p>2. L'éruption cutanée comprend : éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée, dermatite acnéiforme, érythème, éruption maculaire, éruption papuleuse, éruption pustuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, exfoliation cutanée, urticaire, dermatite allergique, érythème palmaire, érythème plantaire et toxicité cutanée</p> <p>3. L'augmentation de la bilirubine sanguine comprend également l'hyperbilirubinémie</p> | | | |
| <p>Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) au cours du traitement sont la diarrhée (13 %), l'augmentation du taux d'ALAT (6 %) et l'augmentation du taux d'ASAT (5 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 29 % des patients traités par tucatinib et comprennent la diarrhée (4 %), les vomissements (3 %) et les nausées (2 %). Des effets indésirables entraînant l'interruption de TUKYSA sont survenus chez 6 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'interruption du traitement étaient la diarrhée (1 %) et l'augmentation du taux d'ALAT (1 %). Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose de TUKYSA sont survenus chez 23 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose du traitement étaient la diarrhée (6 %), l'augmentation du taux d'ALAT (5 %) et l'augmentation du taux d'ASAT (4 %)</p> | | | |

Samengevatte informatie_Nederlands

| | |
|--|---|
| Naam geneesmiddel | Tucatinib (ONT-380) |
| Naam actieve substantie | Tucatinib (ONT-380) |
| Indicatie en gebruiksvoorwaarden | <p>Tucatinib is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2 positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti HER2 behandelingschema's hebben gekregen.</p> <p>Patiënten in het MNP worden behandeld met tucatinib, toegediend in combinatie met capecitabine en trastuzumab.</p> <p>De behandeling wordt toegediend in cycli van elk 21 dagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tucatinib wordt tweemaal daags (b.i.d.) 300 mg p.o. toegediend. • Capecitabine wordt toegediend in een dosis van 1000 mg/m² p.o. tweemaal daags op dag 1-14 van elke 21-daagse cyclus. • Trastuzumab wordt toegediend als oplaaddosis van 8 mg/kg intraveneus (i.v.), gevolgd door 6 mg/kg i.v. elke 3 weken. |
| Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten | <p>Patiënten worden in dit programma ingeschreven op basis van de volgende criteria:</p> <p>Inclusiecriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch bevestigd HER2+ mammacarcinoom, met HER2+ gedefinieerd als in situ hybridisatie (ISH) of fluorescente ISH (FISH) of immunohistochemie (IHC) methodologie. 2. Ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelingschema's hebben gekregen en progressie van metastatische borstkanker (metastatic breast cancer; MBC) na de laatste systemische behandeling (zoals bevestigd door de behandelende arts) of intolerantie voor de laatste systemische behandeling. 3. Leeftijd van ten minste 18 jaar op het moment van toestemming. 4. Een adequate leverfunctie, zoals gedefinieerd door het volgende: a) totaal bilirubine is $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (upper limit of normal; ULN), behalve voor patiënten met gekende ziekte van Gilbert, die kunnen worden ingeschreven als het geconjugeerde bilirubine is $\leq 1,5$ x ULN is en b) transaminasen AST en ALT zijn $\leq 2,5$ x ULN (≤ 5 x ULN als levermetastasen aanwezig zijn). 5. Adequate hematologische parameters bij de baseline, zoals gedefinieerd door: a) absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count; ANC) is $\geq 1,5$ x $10^3/\mu\text{l}$, b) aantal bloedplaatjes is ≥ 100 x $10^3/\mu\text{l}$; patiënten met een stabiel aantal bloedplaatjes van 75-100 x $10^3/\mu\text{l}$ kunnen worden ingeschreven met goedkeuring van de medische monitor, c) hemoglobine is ≥ 9 g/dl, d) bij patiënten die een transfusie hebben ondergaan vóór aanvang van het programma, moet de transfusie ≥ 14 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling plaatsvinden voor het vaststellen van adequate hematologische parameters. 6. Serumcreatinine binnen de normale grenzen van het ziekenhuis. 7. Een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van $\geq 50\%$, zoals beoordeeld aan de hand van een echocardiogram (ECHO) of multiple-gated acquisition (MUGA) scan gedocumenteerd binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis behandeling volgens het protocol. |

8. Moet, indien een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een negatief resultaat hebben van een zwangerschapstest op serum of urine, uitgevoerd binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van de behandeling volgens het protocol. Een vrouw wordt als een vrouw in de vruchtbare leeftijd beschouwd, d.w.z. dat zij vruchtbaar is, na de menarche en totdat ze postmenopauzaal wordt, tenzij ze permanent steriel is. Permanente sterilisatiemethoden omvatten hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale oöforectomie. Een postmenopauzale status wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder andere medische oorzaak. Postmenopauzale patiënten met gekende tumoren die β -humaan choriongonadotrofine (β -HCG) afscheiden, zijn mogelijk geschikt wanneer β -HCG-gebaseerde zwangerschapstests op urine of serum een vals-positief resultaat opleveren als ze voldoen aan de definitie van postmenopauzale status en echografie van de uterus negatief is.

9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zoals hierboven gedefinieerd) en mannen met een partner in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode, d.w.z. een methode die een faalpercentage van minder dan 1% per jaar bereikt bij consequent en correct gebruik. Dergelijke methoden omvatten: gecombineerde hormonale anticonceptie (met oestrogeen en progestageen) die de eisprong afremt (oraal, intravaginaal of transdermaal); hormonale anticonceptie met alleen progestageen die de eisprong afremt (oraal, injecteerbaar of implanteerbaar); spiraaltje; hormoonspiraaltje; bilaterale occlusie/ligatie van de eileiders; partner die een vasectomie heeft ondergaan; of seksuele onthouding. Mannelijke patiënten met een partner in de vruchtbare leeftijd moeten een barrièremethode als anticonceptie gebruiken. Alle patiënten behandeld volgens het protocol moeten effectieve anticonceptie toepassen, zoals hierboven beschreven, vanaf de ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot 1 week na de laatste dosis geneesmiddel volgens het protocol of het experimentele geneesmiddel;

10. De patiënt moet ondertekende geïnformeerde toestemming geven volgens een toestemmingsdocument dat is goedgekeurd door een IRB/IEC (Onafhankelijke ethische commissie) voorafgaand aan de start van eventuele tests of procedures die geen deel uitmaken van de standaardzorg voor de ziekte van de patiënt.

11. De patiënt moet bereid en in staat zijn om zich te houden aan de MNP-procedures.

12. De patiënt kan mogelijk baat hebben bij behandeling met tucatinib en beschikbare geneesmiddelen worden als onbevredigend beschouwd.

13. Patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor een klinische studie in de behandelende instelling moeten eerst de mogelijkheid aangeboden krijgen om deel te nemen aan de betreffende studie, volgens de beoordeling van de behandelende arts (de relevante bronnen zijn onder andere <https://clinicaltrials.gov/> en <https://clinicaltrialsregister.eu/>);

14. De patiënt kan niet naar tevredenheid worden behandeld met de goedgekeurde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, overeenkomstig met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.

Exclusiecriteria

1. Voorgeschiedenis van allergische reacties op trastuzumab, capecitabine of chemische of biologisch soortgelijke samenstelling zoals tucatinib, met

uitzondering van infusiegerelateerde reacties van graad 1 of 2 op trastuzumab die met succes werden behandeld, of gekende allergie voor een van de hulpstoffen in de geneesmiddelen volgens het protocol.

2. Klinisch significante cardiopulmonale ziekte hebben, zoals ventriculaire aritmie waarvoor behandeling nodig is; ongecontroleerde hoge bloeddruk (gedefinieerd als aanhoudende systolische bloeddruk van > 150 mm Hg en/of diastolische bloeddruk van > 100 mm Hg bij gebruik van antihypertensiva), een voorgeschiedenis van symptomatisch congestief hartfalen, ernstige dyspneu in rust (CTCAE graad 3 of hoger) als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteit, hypoxie waarvoor aanvullende zuurstoftherapie nodig is (behalve wanneer zuurstoftherapie alleen nodig is voor obstructieve slaapapneu).
3. Bekend myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling volgens het protocol.
4. Bekende dragers van hepatitis B of hepatitis C zijn of een andere bekende chronische leverziekte hebben met ongecontroleerde ziekte.
5. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden.
6. Behandeling nodig hebben met warfarine of andere coumarinederivaten (niet-coumarine anticoagulantia zijn toegestaan).
7. Niet in staat zijn om tabletten door te slikken of een significante gastro-intestinale aandoening hebben die een adequate orale absorptie van geneesmiddelen uitsluit.
8. Een sterke cytochrome P (CYP) 2C8-remmer gebruikt hebben binnen 5 halfwaardetijden van de remmer of een CYP2C8- of CYP3A4-induceerder gebruikt hebben binnen 5 dagen vóór de start van de behandeling met tucatinib. Sterke CYP2C8-remmers en CYP2C8- of CYP3A4-induceerders zijn ook verboden tijdens de 2 weken na stopzetting van de behandeling met tucatinib. Gebruik van gevoelige CYP3A-substraten moet 2 weken vóór de start van de behandeling met tucatinib worden vermeden;
9. Gekende dihydropyrimidinedehydrogenasedeficiëntie.
10. Andere medische, sociale of psychosociale factoren die, naar het oordeel van de behandelend arts, een negatieve invloed zouden kunnen hebben op de veiligheid of op de naleving van de procedures volgens het protocol.
11. Een van de volgende hebben: a) onbehandelde hersenlaesies > 2,0 cm groot, tenzij besproken met de medische monitor en goedkeuring voor inschrijving wordt gegeven, b) doorlopend gebruik van systemische corticosteroïden voor het onder controle houden van symptomen van hersenmetastasen in een totale dagelijkse dosis van > 2 mg dexamethason (of equivalent). Patiënten met een chronische stabiele dosis van ≤ 2 mg dexamethason (of equivalent) kunnen echter geschikt zijn in samenspraak met en goedkeuring door de medische monitor, c) een hersenlaesie waarvan wordt gedacht dat deze onmiddellijke lokale behandeling vereist, inclusief (maar niet beperkt tot) een laesie op een anatomische plaats waar toename in grootte of mogelijk behandelingsgerelateerd oedeem een risico kan vormen voor de patiënt (bijv. hersenstamlaesies).
12. Bekende of vermoede leptomeningeale ziekte (leptomeningeal disease; LMD), zoals gedocumenteerd door de behandelend arts.
13. Slecht onder controle zijnde (> 1/week) gegeneraliseerde of complexe partiële aanvallen, of manifeste neurologische progressie als gevolg van hersenmetastasen, ondanks CNS-gerichte behandeling.

| | |
|---|---|
| Looptijd | <p>Het programma start zodra het is goedgekeurd door het FAGG en duurt tot 30 september, 2023.</p> <p>Patiënten die in het programma werden geregistreerd voor deze datum, zullen worden behandeld tot zij, naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, geen voordeel meer behalen uit voortzetting van de behandeling of tot wanneer totdat het product in België voor de beoogde indicatie in de handel verkrijgbaar is, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> |
| Distributievoorwaarden | <p>De verantwoordelijk arts (een Belgische arts) zal de inclusie- en exclusiecriteria en de rechtvaardiging van de behandelend arts om deze patiënt in te schrijven, controleren.</p> <p>Beoordeling van de geschiktheid van de patiënt door de verantwoordelijke arts zal binnen 4 werkdagen plaatsvinden en de verzendtijd is ongeveer 1 week.</p> <p>Patiënten kunnen de medicijnen alleen verkrijgen in de instelling waar de voorschrijvend arts werkzaam is. De medicijnen zullen worden afgeleverd bij de apotheek van deze instelling na goedkeuring van een eerste verzoek om levering of na goedkeuring van een verzoek om vervolglevering.</p> |
| Verantwoordelijke | <p>Rob Melief, MD Medical Director Benelux Seagen BV The Base B, Evert van de Beekstraat 1-104 1118 CL Schiphol, The Netherlands Tel. +31610668701 E-mail: rmelief@seagen.com</p> |
| Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel | <p>Tucatinib gebruikt in de loop van het MNP moet worden behandeld volgens de instructies van de opdrachtgever. Tabletten tucatinib moeten worden bijgehouden en gedocumenteerd vanaf het moment van ontvangst in het centrum, tot en met de dosering van de patiënt en totdat de opdrachtgever goedkeuring geeft voor de definitieve terugzending of vernietiging. Alle benodigdheden, inclusief gedeeltelijk gebruikte of lege flesjes, moeten worden bijgehouden. Ongebruikt medicatie moet worden vernietigd volgens de richtlijnen van de apotheek van de instelling of worden teruggestuurd naar Seagen.</p> |

| | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen | De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij deelnemers aan klinisch onderzoek die tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine kregen. | | |
| | Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
| | Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen | Zeer vaak | Epistaxis |
| | Gastro-intestinale aandoeningen | Zeer vaak | Diarree, misselijkheid, braken, stomatitis ¹ |
| | Huid- en subcutane weefselaandoeningen | Zeer vaak | Uitslag ² |
| | Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen | Zeer vaak | Artralgie |
| | Onderzoeken | Zeer vaak | AST-verhoging, ALT-verhoging, verhoogd bilirubine in het bloed ³ , gewichtsverlies |
| <p>1. Stomatitis omvat stomatitis, orofaryngeale pijn, mondulceratie, orale pijn, lipulceratie, glossodynie, blaarvorming op de tong, lipblaar, orale dysesthesie, tongulceratie, afteuze ulcus</p> <p>2. Uitslag omvat maculopapulaire huiduitslag, huiduitslag, acneïforme dermatitis, erytheem, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pustulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, huidexfoliatie, urticaria, allergische dermatitis, erytheem van de handpalm, erytheem van de voetzool en huidtoxiciteit</p> <p>3. Verhoogd bilirubine in het bloed omvat ook hyperbilirubinemie</p> <p>De meest gemelde bijwerkingen van graad 3 en 4 ($\geq 5\%$) tijdens de behandeling zijn diarree (13%), verhoogde ALT (6%) en verhoogde AST (5%). Ernstige bijwerkingen traden op bij 29% van de met tucatinib behandelde patiënten en omvatten diarree (4%), braken (3%) en misselijkheid (2%). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van TUKYSA traden op bij 6% van de patiënten; de vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren diarree (1%) en verhoogde ALT (1%). Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging van TUKYSA traden op bij 23% van de patiënten; de vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging waren diarree (6%), verhoogde ALT (5%) en verhoogde AST (4%)</p> | | | |