

# Tucatinib

## Zulassung

- Zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ Mammakarzinom, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben<sup>1</sup>

## Wirkstoff

- Niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)<sup>2</sup>
- Hat unter den gegenwärtig zugelassenen HER2-TKIs die höchste HER2-Selektivität<sup>3</sup>
- Bindet um das 60-fache selektiver an HER2 als an EGFR<sup>3</sup>
- Weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf<sup>4</sup>

## Wirkmechanismus

- Tucatinib blockiert reversibel die ATP-Bindungsstelle in der HER2-Kinase-Domäne<sup>2</sup>; dadurch hemmt Tucatinib Downstream-Signalpfade, vor allem die MAPK/ERK- und PI3K-Signalwege<sup>5</sup>
- In Kombination mit dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab komplementiert Tucatinib durch Inhibition der intrazellulären HER2-Kinaseaktivität die extrazelluläre HER2-Blockade; diese duale HER2-Blockade konnte in präklinischen Untersuchungen die Anti-Tumor-Aktivität von Tucatinib noch steigern<sup>3</sup>

## Zielprotein HER2/ErbB2

- Ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase und bildet zusammen mit HER1/ErbB1, HER3/ErbB3 und HER4/ErbB4 die Familie der Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR)<sup>6</sup>
- Die Aktivierung von HER2 wirkt antiapoptotisch und deregulierend auf das Zellwachstum<sup>6</sup>
- Überexprimiert/amplifiziert bei mehreren Tumorentitäten (u.a. Mamma-, Colon-, Ovarial-, Lungen-, Ösophagus- und Prostatakarzinom)<sup>7</sup>

## Auswahl wichtiger klinischer Studien zu Tucatinib

Name	Beschreibung	Phase	Status	Link
<b>HER2CLIMB</b>	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin bei metastasiertem HER2+ Mammakarzinom (NCT02614794)	2	aktiv, Rekrutierung abgeschlossen	
<b>HER2CLIMB-02</b>	Tucatinib vs. Placebo in Kombination mit T-DM1 bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ Mammakarzinom (NCT03975647)	3	Rekrutierungsphase	
<b>MOUNTAINEER</b>	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab bei HER2+ Kolorektalkarzinom (NCT03043313)	2	Rekrutierungsphase	
<b>MOUNTAINEER-02</b>	Tucatinib + Trastuzumab, Ramucirumab und Paclitaxel bei lokal fortgeschritten oder metastasierten HER2+ gastroösophagealen Karzinomen (NCT04499924)	2	noch keine Rekrutierung	
<b>CompassHER2 RD</b>	Tucatinib kombiniert mit T-DM1 vs. T-DM1 bei Hochrisikopatienten mit HER2+ Mammakarzinom im Frühstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie (NCT04457596)	3	Noch keine Rekrutierung	
<b>SGTUC-024</b>	Tucatinib + Trastuzumab und FOLFOX bei inoperablen oder metastasierten HER2+ gastrointestinalen Karzinomen (NCT04430738)	1b	Rekrutierungs-phase	

## Referenzen

1. Fachinformation Tucatinib (aktueller Stand)
2. Lee P et al., SABCS 2009, Poster #5104
3. Kulukian A et al. Mol Cancer Ther 2020; 19:976–987
4. Murthy RK et al. N Engl J Med 2020; 382:597–609
5. Segovia-Mendoza M et al. Am J Cancer Res 2015; 5:2531–2561
6. Broekman F et al. World J Clin Oncol 2011; 2:80–93
7. Scholl S et al. Ann Oncol 2001; 12:S81–S87