

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tucatinib (TUKYSA®)

Seagen Germany GmbH

Modul 4 A

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	42
4.2.5.2.3 Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81

4.3.1.3.1	Endpunkte – HER2CLIMB	82
4.3.1.3.1.1	Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben.....	84
4.3.1.3.1.2	Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	102
4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität – Hospitalisierung	111
4.3.1.3.1.4	Endpunkte zu Nebenwirkungen.....	115
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	180
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	202
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	202
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	202
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	202
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	204
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	206
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	207
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	209
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	209
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	228
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	230
4.3.2.1.3.1	Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	230
4.3.2.1.3.2	Endpunkte zu Nebenwirkungen.....	244
4.3.2.1.3.3	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	266
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	267
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	267
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	267
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	267
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	268
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	268
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	270
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	270
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	270
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	271
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	271
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	271
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	272
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	272
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	272
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	272
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	276

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	282
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	283
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	283
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	283
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	284
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	284
4.6	Referenzliste.....	285
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		290
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		298
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		302
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		304
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		394
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		428
Anhang 4-G : Weitere statistische Analysen.....		454

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Trastuzumab + Capecitabin als Brückenkomparator	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	20
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	27
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Trastuzumab + Capecitabin als Brückenkomparator	31
Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte (HER2CLIMB).....	42
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-14: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – HER2CLIMB	67
Tabelle 4-15: Charakteristika der Hirnmetastasen zu Baseline und vorherige lokale ZNS-gerichtete Therapien bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline - HER2CLIMB	69
Tabelle 4-16: Vorherige systemische Therapien – HER2CLIMB	70
Tabelle 4-17: Behandlungsdauer der Studienpopulation in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts.....	72
Tabelle 4-18: Nachbeobachtungsdauer der Studienpopulation in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	73
Tabelle 4-19: Matrix der Datenschnitte der Studie HER2CLIMB	76
Tabelle 4-20: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten in der Studie HER2CLIMB und der Studienpopulation einer aktuellen Auswertung des PRAEGNANT-Registers	79

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	84
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB	86
Tabelle 4-25: Systemische Folgetherapien nach Behandlungsarm in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Überlebensraten aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	90
Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	90
Tabelle 4-29: Ergebnisse für objektives Therapieansprechen gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	97
Tabelle 4-32: Ergebnisse für intrakranielles PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS in HER2CLIMB	103
Tabelle 4-35: Berücksichtigungsanteile für die EQ5D-VAS aus Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	104
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	105
Tabelle 4-37: Mittelwerte für den EQ5D-VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten zum Zeitpunkt der primären Analyse	109
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierungen	111
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierungen in HER2CLIMB	112
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	113
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE)	115

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in HER2CLIMB	117
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts	118
Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	122
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts.....	129
Tabelle 4-46: Zeit bis zum Abklingen von Ereignissen des PT Diarrhoe (jegliche UE) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	136
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	137
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in HER2CLIMB	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts	140
Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	144
Tabelle 4-51: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts.....	145
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse.....	147
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in HER2CLIMB	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	154
Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts.....	156
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	159
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in HER2CLIMB	160
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts	162
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	165
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts.....	168
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI)	172

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse in HER2CLIMB	174
Tabelle 4-64: Ergebnisse für UESI aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts.....	175
Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus HER2CLIMB.....	182
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	183
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse ...	184
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus HER2CLIMB (3. Datenschnitt).....	187
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB	193
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Hormonrezeptor-Status mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB	196
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB	198
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach ECOG PS mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB	199
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen zu Baseline mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB	201
Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche	207
Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-78: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche .	216
Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Mortalität.....	230

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	231
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT für indirekte Vergleiche	232
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	234
Tabelle 4-88: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL	236
Tabelle 4-89: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) – indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL	238
Tabelle 4-90: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse.....	239
Tabelle 4-91: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL	241
Tabelle 4-92: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben gemäß Bewertung des Prüfarztes – indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL	242
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse	244
Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)	245
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT für indirekte Vergleiche	246
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB.....	248
Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL.....	250
Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich.....	252
Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT (Odds Ratio) – indirekter Vergleich	254
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	256
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	256
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	258
Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB	260
Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL	260
Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Inzidenz von SUE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB.....	261

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Inzidenz von SUE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL.....	262
Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich.....	263
Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE (Odds Ratio) – indirekter Vergleich.....	263
Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Inzidenz der SUE nach PT (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich.....	264
Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Inzidenz der SUE nach PT (Odds Ratio) – indirekter Vergleich.....	265
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Schwere unerwünschte Ereignisse	266
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	268
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	268
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	269
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	271
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	271
Tabelle 4-118: Übersicht der Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.....	274
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	277
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	282
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HER2CLIMB	395
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CEREBEL (EGF111438).....	409
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WJOG6110B (ELTOP)	417
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LANTERN	422
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HER2CLIMB	429

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	92
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	98
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für intrakranielles PFS gemäß Prüfarzt für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	100
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	107
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 10 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	108
Abbildung 4-9: Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse	110
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	119
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020).....	120
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der SUE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019).....	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020).....	143
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2020).....	152
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020).....	153
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbrüche wegen UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)	163

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020)	164
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	205
Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	206
Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs	231
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	235
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL	237
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019).....	240
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL.....	242
Abbildung 4-25: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs.....	244
Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs.....	256
Abbildung 4-27: Patientenfluss der Studie HER2CLIMB	409
Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie CEREBEL (EGF111438).....	417
Abbildung 4-29: Patientenfluss der Studie ELTOP	422
Abbildung 4-30: Patientenfluss der Studie LANTERN.....	426

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	<i>Activated partial thromboplastin time</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Verblindeter unabhängiger zentraler Review (<i>Blinded independent central review</i>)
CBR	Klinische Benefitrate (<i>Clinical benefit rate</i>)
cm	Zentimeter
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-5L	<i>Five-Level European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>
FDA	<i>U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration</i>
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HLT	<i>High Level Term</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-related quality of life</i>)
i.v.	Intravenös
IEC	Institutionelle Ethikkommission
IHC	Immunhistochemie
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<i>Left ventricular ejection fraction</i>)
m ²	Quadratmeter
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
mm Hg	Millimeter Quecksilber
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MUGA	<i>Multigated Acquisition</i>
ORR	Objektive Ansprechrare (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progrediente Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>)
SRS	Stereotaktischen Radiochirurgie (<i>Stereotactic radio-surgery</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
WBRT	Ganzhirnbestrahlung (<i>Whole brain radiation</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Im vorliegenden Modul 4 wird der Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT untersucht.

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde mit dem auf das Beratungsgespräch vom 07.05.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-053) bezugnehmende Schreiben vom 13.10.2020 folgende zVT bestimmt [1]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder*
- *Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)“*

Aus Sicht der Seagen Germany GmbH ist die zVT Herleitung des G-BA grundsätzlich nachvollziehbar. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4 der in § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bei der Bestimmung der zVT insbesondere zu berücksichtigenden Kriterien, d.h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Unter Berücksichtigung der im Folgenden näher erläuterten Gesichtspunkte ist aus Sicht der Seagen Germany GmbH die vom G-BA bestimmte zVT zu erweitern auf:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird in den aktuellen relevanten Leitlinien grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen [2-7]. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, lässt sich aus den bisher vorhandenen RCT-Daten keine allgemeine Standardtherapie ableiten.

Die nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata in den Leitlinien empfohlenen Therapieregime umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin [2, 4-7].

Da aus der vorhandenen klinischen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableitbar ist, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, werden die verschiedenen Regime in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen. Daraus wird deutlich, dass eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Eine ausführliche Begründung für die Wahl der zVT findet sich in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers.

Zusammenfassend ist die zVT im Anwendungsgebiet von Tucatinib in Abwesenheit einer allgemeinen Standardtherapie eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Im vorliegenden Modul 4 wird der medizinische Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT untersucht

Zur Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen untersucht.

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt.

Im vorliegenden Modul 4 werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 2-Studie HER2CLIMB dargestellt. Darüber hinaus wird ein adjustierter indirekter Vergleich mit der Studie HER2CLIMB und der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase 3-Studie CEREBEL dargestellt.

Als Datenquellen für die Studie HER2CLIMB werden der Studienbericht sowie zugehörige Zusatzanalysen und Subgruppenanalysen herangezogen. Als Datenquellen für die Studie CEREBEL werden die in der systematischen Recherche identifizierten Publikationen und Studienregistereinträge herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Ein Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es auf mindestens 80 % der in die Studie eingeschlossenen Personen zutraf.

Eine Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCT mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in den Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation von Tucatinib	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	<u>zVT aus Sicht von Seagen:</u> Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Hiervon umfasst ist die <u>zVT aus Sicht des G-BA:</u> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder Angaben aus klinischen Studien.	A3	Anderer Komparator als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend E4

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
		- Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen		
Studiendesign	E5	RCT	A5	Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder Studienregistereintrag mit berichteten Ergebnissen	A7	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, kein Studienbericht, Studienregistereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Conference Abstract, Review, Comment, Survey, Note, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Suche nach Studien mit Tucatinib für den indirekten Vergleich entspricht vollständig der Suche für den direkten Vergleich. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Trastuzumab + Capecitabin als Brückenkomparator

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	<u>Brückenkomparator⁽¹⁾</u> : Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder Angaben aus klinischen Studien	A2	Andere Intervention als E2

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Vergleichstherapie	E3	<u>zVT aus Sicht des G-BA:</u> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder klinischer Studien	A3	Anderer Komparator als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend E4
Studiendesign	E5	RCT	A5	Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder Studienregistereintrag mit berichteten Ergebnissen	A7	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, kein Studienbericht, Studienregistereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Conference Abstract, Review, Comment, Survey, Note, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
<p>(1) Da eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin identifiziert wurde (HER2CLIMB), wurde die Suche auf diesen Brückenkomparator eingeschränkt. E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien ist in Anhang 4-E ausführlich dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurden ausschließlich RCT herangezogen. Entsprechend erfolgt

die Darstellung des Designs und der Methodik der Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts.

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene, als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet und dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die folgende Tabelle 4-3 fasst die für die Bewertung relevanten Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusammen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin erfolgt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR = 0,662 [0,501; 0,875]	HR = 0,49 [0,32; 0,77]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,535 [0,420; 0,682]</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,43 [0,31; 0,58]</i>	
<i>Objektive Ansprechrate (ORR)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: RR= 1,78 [1,24; 2,32];</i>	-	
<i>OS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline</i>	<i>HR = 0,583 [0,398; 0,853]</i>	-	
<i>PFS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,483 [0,339; 0,689]</i>	-	
<i>Intrakranielles PFS für Pat. mit Hirnmetas- tasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,322 [0,216; 0,479]</i>	-	
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS			

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
MID 7	HR = 0,807 [0,552; 1,181]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
MID 10	HR = 0,822 [0,558; 1,212]	-	
Nebenwirkungen⁽³⁾			
<i>Jegliche UE</i>	<i>HR = 1,548 [1,290; 1,858]</i>	-	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	HR = 1,906 [1,567; 2,305]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Diarrhoe	HR = 2,394 [1,916; 2,992]	RR = 1,33 [1,04; 1,69]	
PT: Übelkeit	HR = 1,502 [1,172; 1,925]	RR = 0,81 [0,56; 1,17]	
PT: Stomatitis	HR = 1,867 [1,226; 2,841]	-	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	HR = 1,516 [1,156; 1,989]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Arthralgie	HR = 2,865 [1,414; 5,804]	-	
PT: Muskelspasmen	HR = 3,309 [1,293; 8,468]	-	
PT: Epistaxis	HR = 2,262 [1,140; 4,488]	-	
PT: Pleuraerguss	HR = 0,349 [0,144; 0,844]	-	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Ausschlag	HR = 0,711 [0,275; 1,837]	RR = 0,25 [0,09; 0,71]	Zusatznutzen: Nicht belegt
PT: PPE	HR = 1,282 [1,019; 1,614]	RR = 1,42 [1,14; 1,77]	
Schwerwiegende UE	HR = 0,813 [0,581; 1,138]	RR = 1,20 [0,75; 1,93]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,101 [0,865; 1,403]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
SOC: Untersuchungen	HR = 2,643 [1,244; 5,618]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Alanin-Amino- transferase erhöht	HR = 10,615 [1,430; 78,789]	-	
PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	HR = 8,806 [1,176; 65,943]	-	

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
SOC: Skelett- muskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	HR = 0,414 [0,194; 0,880]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Dyspnoe	HR = 0,314 [0,120; 0,827]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbrüche wegen UE	HR = 0,947 [0,549; 1,636]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
UESI			
Potenzielle arznei- mittelbedingte Leber- schäden	HR = 2,098 [0,453; 9,723]	-	
Systolische Funktions- störung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studien- medikation führte	HR = 0,538 [0,149; 1,947]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
Hirnödem das nicht eindeutig einem Progress der Primär- erkrankung zuzuordnen ist	HR = 0,000 [0,000; N.A.]	-	
<p>HER2CLIMB: Datenschnitt 04.09.2019; Population: ITT-OS Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität; Safety-Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</p> <p><i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Ergebnisse</p> <p>(1) Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (1997)</p> <p>(2) Bewertet gemäß RECIST1.1</p> <p>(3) Für UE, SUE und schweren UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT werden solche Ereignisse gelistet, für die bezogen auf das HR einschließlich 95 %-KI, ein statistisch signifikanter und vom Ausmaß mehr als geringfügiger Behandlungsunterschied in mindestens einem Vergleich vorliegt.</p> <p>Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>; VAS = Visuelle Analogskala; UE = Unerwünschtes Ereignis; MID = <i>Minimal Important Difference</i>; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RECIST1.1 = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1</i>; PPE = Palmar-plantares Erythrodysesthesie-syndrom; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht; ITT = <i>Intent-to-treat</i></p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin herangezogene Studie HER2CLIMB weist endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Ergebnisse sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und der in der Studie HER2CLIMB beobachtete Therapieeffekt ist über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der Studie HER2CLIMB somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB zeigen eine deutliche, statistisch signifikante und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Bei diesen schwer erkrankten, Patienten, die in ihrer Therapie soweit fortgeschritten sind, dass keine einzelne Standardtherapie mehr existiert, führt die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um **4,5 Monate** und einer Reduktion des Sterberisikos um 34 %.

Die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen bestätigen ein akzeptables Sicherheitsprofil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und geben insgesamt keinen Anlass zur Herabstufung des Zusatznutzens.

Mit einem deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bezogen auf das Gesamtüberleben sowie weitgehend konsistenten Ergebnissen in der Kategorie Nebenwirkungen unterstützen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs die in der Studie HER2CLIMB beobachteten Therapieeffekte.

Zusammenfassend ergibt sich damit für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Welchen medizinischen Zusatznutzen hat Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) -positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 2-Studie HER2CLIMB dargestellt. Darüber hinaus wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. [8] mit der Studie HER2CLIMB und der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase 3-Studie CEREBEL dargestellt.

Im Folgenden werden Patientenpopulation, Intervention und zVT näher erläutert. Außerdem werden die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie die Studientypen, auf denen die Darstellung des Zusatznutzens von Tucatinib beruht, definiert.

Patientenpopulation

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf die Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [9].

Intervention

Gemäß Fachinformation wird Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin angewendet. Tucatinib wird in einer Dosierung von 300 mg oral zweimal täglich eingenommen. Die Dosierung von Capecitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche (KO) oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-tägigen Zyklus. Trastuzumab als Teil der Kombinationstherapie wird entweder intravenös (i.v.) in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) als einmalige Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg KG oder subkutan (s.c.) in einer Dosierung von 600 mg jeweils alle 21 Tage verabreicht [9].

Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul 4 wird der Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT untersucht.

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde mit dem auf das Beratungsgespräch vom 07.05.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-053) bezugnehmende Schreiben vom 13.10.2020 folgende zVT bestimmt [1]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder*
- *Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)“*

Aus Sicht der Seagen Germany GmbH ist die zVT Herleitung des G-BA grundsätzlich nachvollziehbar. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4 der in § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bei der Bestimmung der zVT insbesondere zu berücksichtigenden Kriterien, d.h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Unter Berücksichtigung der im Folgenden näher erläuterten Gesichtspunkte ist aus Sicht der Seagen Germany GmbH die vom G-BA bestimmte zVT zu erweitern auf:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird in den aktuellen relevanten Leitlinien grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen [2-7]. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, lässt sich aus den bisher vorhandenen RCT-Daten keine allgemeine Standardtherapie ableiten.

Die nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata in den Leitlinien empfohlenen Therapieregime umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin [2, 4-7].

Da aus der vorhandenen klinischen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableitbar ist, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, werden die verschiedenen Regime in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen. Daraus wird deutlich, dass eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Eine ausführliche Begründung für die Wahl der zVT findet sich in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers.

Zusammenfassend ist die zVT im Anwendungsgebiet von Tucatinib in Abwesenheit einer allgemeinen Standardtherapie eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Im vorliegenden Modul 4 wird der medizinische Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT untersucht

Zur Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen untersucht.

Endpunkte

Die Fragestellung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.

Studiendesign

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Systematische Literaturrecherche für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im ersten Schritt wurde nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gesucht. Um alle Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind, wurden die in Tabelle 4-4 zusammengefassten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Ein Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es auf mindestens 80 % der in die Studie eingeschlossenen Personen zutraf.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in den Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation von Tucatinib	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	<u>zVT aus Sicht von Seagen:</u> Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem	A3	Anderer Komparator als E3

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
		Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Hiervon umfasst ist die <u>zVT aus Sicht des G-BA:</u> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder Angaben aus klinischen Studien.		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend E4
Studiendesign	E5	RCT	A5	Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder Studienregistereintrag mit berichteten Ergebnissen	A7	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, kein Studienbericht, Studienregistereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Conference Abstract, Review, Comment, Survey, Note, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie				

Patientenpopulation

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bezieht sich die Anwendung auf erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [9].

Intervention

Es wurden Studien eingeschlossen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation von Tucatinib untersuchen [9].

Vergleichstherapie

Es wurden Studien eingeschlossen, welche in mindestens einem Studienarm die Wirksamkeit der zVT untersuchen, die sich nach Auffassung der Seagen Germany GmbH wie folgt fasst:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Die vom G-BA bestimmte zVT:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin *oder*
- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)

ist von der zVT aus Sicht von Seagen umfasst (siehe Abschnitt 4.2.1). Studien gegenüber der zVT des G-BA werden demnach eingeschlossen und für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin berücksichtigt.

Endpunkte

Um für die Nutzenbewertung von Tucatinib berücksichtigt zu werden, musste in einer Studie mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt untersucht worden sein. Hierzu gehören Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studiendesign

Es wurden ausschließlich RCT berücksichtigt (Evidenzstufe 1b).

Studiendauer

Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wurde nicht vorgenommen, da die Studiendauer in der vorliegenden Indikation in der Regel ereignisgetrieben ist.

Publikationstyp

Es wurden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder ein vergleichbarer ausführlicher Ergebnisbericht vorlag. Die eingeschlossenen Publikationen mussten ausreichende Informationen enthalten, um eine Einschätzung der Studienergebnisse anhand der *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements zu ermöglichen.

Registereintrag

In der Literaturdatenbank der Cochrane Library sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Für die bibliografische Literaturrecherche wurden entsprechende Treffer im vorliegenden Dossier formal ausgeschlossen, da laut Dossievorlage eine separate Suche in den Studienregistern vorgeschrieben ist und die entsprechenden Treffer über diese Suche identifizierbar sein sollten. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand von Ausschlusskriterium 8 ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden. Dieses Vorgehen sollte verhindern, dass eigentlich relevante Studien aus rein formellen Gründen ausgeschlossen wurden.

Systematische Literaturrecherche für den indirekten Vergleich

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche vorwegnehmend, wurde bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine RCT identifiziert (HER2CLIMB). In der Studie HER2CLIMB wird Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegen Trastuzumab in Kombination Capecitabin im relevanten Anwendungsgebiet verglichen. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin stellt eine geeignete Umsetzung der zVT aus Sicht der Seagen Germany GmbH dar. HER2CLIMB ist daher für die Beantwortung der Fragestellung geeignet (s. Abschnitt 4.3).

Für den Vergleich gegenüber der zVT des G-BA, wurde keine direkt vergleichende Studie im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Aus diesem Grund wurde im zweiten Schritt nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gesucht. Da HER2CLIMB die einzige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist, ist der Komparator der Studie Trastuzumab + Capecitabin der einzig mögliche Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT aus Sicht des G-BA.

Suche nach RCT mit Tucatinib

Für das zu bewertende Arzneimittel Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der für den direkten Vergleich. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin

Die Methodik der Suche entspricht im Wesentlichen der oben für die Suche nach direkt vergleichenden RCT beschriebenen Methodik. Es wurden Studien mit dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin eingeschlossen.

Bei der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde abweichend von der Suche nach Tucatinib eine Einschränkung auf die zVT des G-BA vorgenommen, da für den Vergleich gegenüber der zVT aus Sicht von Seagen die direkt vergleichende RCT HER2CLIMB vorliegt. Des Weiteren wurde keine Einschränkung der Patientenpopulation hinsichtlich der Vorbehandlung mit HER2-gerichteten Therapieregimen vorgenommen. Dieses Vorgehen ist im

Wesentlichen darin begründet, dass die Erstzulassung für Lapatinib in der EU bereits im Jahr 2008 erfolgte, die Erstzulassung sowohl von Pertuzumab als auch von Trastuzumab Emtansin dagegen erst im Jahr 2013 [10-12].

Im maßgeblichen Zeitraum für die Durchführung pivotaler Studien mit Lapatinib war damit Trastuzumab der einzige verfügbare gegen HER2 gerichtete Wirkstoff. Die abweichende Versorgungssituation stellt eine generelle Limitation der verfügbaren Evidenz zu Lapatinib dar. Um dennoch die beste verfügbare Evidenz mit der zVT des G-BA zu berücksichtigen, wurde keine Einschränkung der Suche nach Vortherapien vorgenommen.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Trastuzumab + Capecitabin als Brückenkomparator

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	<u>Brückenkomparator⁽¹⁾</u> : Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder Angaben aus klinischen Studien	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	<u>zVT aus Sicht des G-BA:</u> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels oder klinischer Studien	A3	Anderer Komparator als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend E4
Studiendesign	E5	RCT	A5	Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder Studienregistereintrag mit berichteten Ergebnissen	A7	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, kein Studienbericht, Studienregistereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Conference Abstract, Review, Comment, Survey, Note, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]

(1) Da eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin identifiziert wurde (HER2CLIMB), wurde die Suche auf diesen Brückenkomparator eingeschränkt.

E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 11.01.2021 über die Suchoberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken über die Cochrane-eigene Suchoberfläche durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Um eine größtmögliche Sensitivität zu erreichen, enthält die Suchstrategie nur Suchbegriffe zu Intervention und Indikation sowie einen validierten RCT-Filter [13]. Auf eine weitere Einschränkung der Suchkriterien z.B. auf den Komparator wurde aufgrund der niedrigen Trefferzahl verzichtet. Ebenso erfolgte keine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1).

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Tucatinib

Für das zu bewertende Arzneimittel Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der für den direkten Vergleich, da keine Einschränkung der Suchkriterien über die Vergleichstherapie vorgenommen wurde. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Suche dem Brückenkompator Trastuzumab + Capecitabin

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 11.01.2021 über die Suchoberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken über die Cochrane-eigene Suchoberfläche durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Die Suchstrategie wurde in einheitliche thematische Blöcke (Indikation und Intervention) gegliedert. Weiterhin kam ein validierter RCT-Filter zum Einsatz [13]. Auf eine weitere Einschränkung der Suchkriterien über Vergleichstherapie, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A2).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib

Studienregister

Die Suche wurde am 08.01.2021 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EUCTR) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Bei den genannten Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sowie die jeweilige Anzahl der Suchergebnisse sind in Anhang 4-B (Abschnitt 4-B1) dargestellt.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche im Clinical-Data-Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde am 08.01.2021 durchgeführt. Die Suche in beiden Ergebnisdatenbanken wurde

auf Studien beschränkt, die bereits in der bibliografischen Recherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Tucatinib

Für das zu bewertende Arzneimittel Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der für den direkten Vergleich, da keine Einschränkung der Suchkriterien über die Vergleichstherapie vorgenommen wurde. Die Selektion relevanter Studien erfolgte über die Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2).

Suche dem Brückenkompator Trastuzumab + Capecitabin

Studienregister

Die Suche wurde am 08.01.2021 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EUCTR) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Bei den genannten Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sowie die jeweilige Anzahl der Suchergebnisse sind in Anhang 4-B (Abschnitt 4-B2) dargestellt.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche im Clinical-Data-Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde am 08.01.2021 durchgeführt. Die Suche in beiden Ergebnisdatenbanken wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der bibliografischen Recherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Auf eine weitergehende Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde entsprechend der Vorgaben verzichtet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Da für das vorliegende Dossier sowohl eine direkt vergleichende Studie als auch ein indirekter Vergleich herangezogen wurde, erfolgte die Suche auf der Internetseite des G-BA sowohl nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib, als auch nach Studien mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin.

Die Suche erfolgte mithilfe der Suchfunktion auf der Internetseite www.g-ba.de sowie mithilfe der Übersicht der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>). Als Suchbegriffe wurden die Bezeichnung des Wirkstoffs („Tucatinib“ bzw. „Trastuzumab“ und „Capecitabin“) sowie Studienname oder Studienidentifikationsnummer der in den vorherigen Suchen identifizierten Studien (z. B. „HER2CLIMB“ bzw. „ONT-380-206“). Die Suche erfolgte am 15.01.2021.

Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend der Vorgaben verzichtet.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken und die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels *Screening* der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer / Studien erstellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-C (Abschnitte 4-C1 und 4-C2) sowie Anhang 4-D (Abschnitte 4-D1 und 4-D2).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Aussagekraft der im vorliegenden Dossier dargestellten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen des G-BA und anhand der Kriterien in Anhang 4-F bewertet.

Die Bewertung der einzelnen Aspekte auf Studien- und Endpunktebene wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F dokumentiert.

Da in diesem Dossier ausschließlich RCT vorgelegt werden, waren die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren insbesondere: Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnder Person, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung sowie andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss der Ergebnisse. Anhand der qualitativen Aussagekraft der vorgelegten Evidenz erfolgte die in Abschnitt 4.4.1 dargestellte Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In Übereinstimmung mit dem oben beschriebenen Vorgehen wurde das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E ausführlich dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurden ausschließlich RCT herangezogen. Entsprechend erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik der Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der Studie HER2CLIMB berichtet:

- Demographische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Ethnie
 - Geographische Region
 - ECOG *Performance Status*
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Zeit seit Erstdiagnose
 - Zeit seit Diagnose der Metastasierung
 - Krankheitsstadium bei Studieneintritt
 - Hormonrezeptor-Status
 - Krankheitsstadium bei Erstdiagnose

- Metastasen-Lokalisation
- Charakterisierung der Läsionen
- Charakteristika der Hirnmetastasen

Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt für den direkten Vergleich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und für den indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Sofern diese Charakteristika für die Studie mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin (CEREBEL) vorliegen, werden sie ebenfalls berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 1 des 5. Kap. VerfO (Verfahrensordnung) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.*“

Die für die Nutzenbewertung von Tucatinib herangezogenen Endpunkte, sowie die Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4-6 zusammengefasst. Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 umfassend dargestellt und anschließend diskutiert. Von den in der Nutzendossiervorlage genannten Vorgaben wird nicht abgewichen.

Sofern Ergebnisse zu diesen Endpunkten für die Studie CEREBEL mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin ebenfalls vorliegen und für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind, werden diese in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt. Umgekehrt wurden für die Studie CEREBEL in den identifizierten Quellen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet, die für HER2CLIMB nicht verfügbar sind.

Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte (HER2CLIMB)

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	<u>Hauptanalyse</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <u>Ergänzende Analysen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR) • OS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline • PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline • Intrakranielles PFS⁽²⁾

Endpunktkategorie	Endpunkt
Morbidität	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS Hospitalisierungen
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende UE (SUE) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Therapieabbrüche wegen UE UE von spezifischem Interesse (UESI) ¹⁾
<p>(1) Als UESI waren in der Studie HER2CLIMB folgende Ereignisse a priori definiert: „Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden“; „Systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führten“ und „Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen ist“</p> <p>(2) Post-hoc analysierter Endpunkt</p> <p>CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MID = <i>Minimal Important Difference</i> (minimaler relevanter Unterschied); SOC = <i>System Organ Class</i>; PT = <i>Preferred Term</i>; EQ5D = <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i>; VAS = Visuelle Analogskala; ZNS = Zentrales Nervensystem</p>	

Ergebnisse zu PFS und ORR werden aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ebenso werden klinisch relevante Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und dem intrakraniellen PFS für die Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt.

Mortalität – Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

HER2-positiver Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Stadium geht mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens einher und verläuft bei nahezu allen Patienten tödlich. Kurative Therapieansätze stehen für Patienten in dieser Situation nicht mehr zur Verfügung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist daher in der vorliegenden Indikation unbestritten patientenrelevant. Auch gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. Verfo des G-BA ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens patientenrelevant.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben Hirnmetastasen eine hohe klinische Relevanz. Treten im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen auf, verschlechtert sich die ohnehin ungünstige Prognose der betroffenen Patienten aufgrund des Fehlens wirksamer systemischer Therapieoptionen weiter. Insbesondere Patienten mit aktiven, d.h. unbehandelten oder nach vorheriger Behandlung progredienten Hirnmetastasen wurden in der Vergangenheit häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb verlässliche Daten für diese Patientenpopulation fehlen. Vor diesem Hintergrund haben Auswertungen sowohl zum Gesamtüberleben als auch zum PFS und zum intrakraniellen PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen einen besonderen medizinischen Stellenwert [14].

Operationalisierung und Validität

Hauptanalyse

Gesamtüberleben ist in HER2CLIMB und CEREBEL definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird die Überlebenszeit zum letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass die Patienten noch am Leben waren.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Neben dem Hazard Ratio (HR) wird die mediane Überlebenszeit sowie für die Studie HER2CLIMB die Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle (12 und 24 Monate) dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Der Endpunkt Gesamtüberleben in der beschriebenen Operationalisierung unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Ergänzende Analysen

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt neben dem Gesamtüberleben einen weiteren relevanten Endpunkt in onkologischen Studien dar [15]. PFS wird daher als relevante ergänzende Analyse zur umfassenden Ergebnisdarstellung der Mortalität analysiert und dargestellt.

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten dokumentierten Progresses oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. In der Studie HER2CLIMB wurde PFS sowohl gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews als auch gemäß der Bewertung des Prüfarztes erhoben. Die Bewertung erfolgte jeweils entsprechend der *Evaluation Criteria in Solid Tumors* Version 1.1 (RECIST1.1). Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind und bei denen kein Progress eingetreten ist, werden zum Datum der letzten Bewertung des Tumors zensiert, bei der ein vollständiges Ansprechen (*Complete Response*, CR), partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR), nicht-CR/nicht-PR oder stabile Erkrankung (*Stable Disease*, SD) festgestellt wurde.

Im Rahmen des direkten Vergleichs wird PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wird entsprechend der vorliegenden Auswertungen für die Studie CEREBEL Ergebnisse für PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes dargestellt (Abschnitt 4.3.2.1.3).

PFS wird analog zur Hauptanalyse für das Gesamtüberleben analysiert und dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Subgruppenanalysen werden daher für PFS nicht dargestellt.

Objektive Ansprechrate

Neben der Analyse der objektiven Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) werden für die Studie HER2CLIMB die Häufigkeiten für die einzelnen Kategorien für das beste objektive Ansprechen (*Best Objective Response*, BOR) dargestellt.

ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß Beurteilung des BICR pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, gemäß Beurteilung des BICR mittels RECIST1.1, welches zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Datum der dokumentierten Progression gemäß Beurteilung des BICR und bewertet nach RECIST1.1 oder dem Beginn einer anti-tumoralen Folgetherapie berichtet wird. Es gehen alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline gemäß Beurteilung des BICR in die Analyse ein.

Aufgrund fehlender vergleichbarer Auswertungen für die Studie CEREBEL wird auf eine Darstellung des Endpunkts ORR im Rahmen des indirekten Vergleichs verzichtet.

Ergänzende Analysen für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

OS und PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline in der Studie HER2CLIMB werden analog zur Gesamtpopulation ausgewertet und dargestellt. Der *post-hoc* definierte Endpunkt „Intrakranielles PFS“ ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des dokumentierten Progresses im Gehirn basierend auf der Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST1.1 oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Aufgrund fehlender vergleichbarer Auswertungen für die Studie CEREBEL wird auf eine Darstellung dieser ergänzenden Endpunkte im Rahmen des indirekten Vergleichs verzichtet.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. VerFO des G-BA patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie HER2CLIMB mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Patienten beantworteten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Erhebung, auf einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand angibt.

Im Dossier wird der Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS“ als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bzw. mindestens 10 Punkte dargestellt. Die herangezogenen Schwellenwerte entsprechen der für onkologische Indikationen validierten

minimalen klinisch relevanten Änderung (*Minimal Important Difference, MID*) von 7 bis 10 Punkten [16]. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bis 10 Punkte durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [17, 18]. Die Ergebnisse für die Studie HER2CLIMB werden anhand von Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Zusätzlich wird die Veränderung der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf einschließlich graphischer Darstellung und der Therapieeffekt über den gesamten Studienverlauf (MMRM) dargestellt.

Aufgrund fehlender Auswertungen für die Studie CEREBEL kann der Endpunkt EQ5D-VAS im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht ausgewertet werden.

Hospitalisierungen

Patientenrelevanz

Aufgrund der direkten Auswirkungen von Hospitalisierungen auf die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten der Patienten sind stationäre Aufnahmen patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Hospitalisierungen wurden in der Studie HER2CLIMB erfasst als Gesamthospitalisierungen (Hospitalisierungen jeglicher Ursache) sowie differenziert nach

- Hospitalisierungen aufgrund von UE
- Geplanten Hospitalisierung (außer aufgrund von UE)
- Hospitalisierungen aufgrund einer ambulanten OP

Die Darstellung des Endpunkts Hospitalisierungen erfolgt entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll rein deskriptiv als kumulative Inzidenz von Hospitalisierungen pro Patientenjahr und Anzahl der Hospitalisierungen pro Studienarm, einschließlich dem Grund für die Hospitalisierung. Außerdem wird die Gesamtdauer der Hospitalisierungen pro Patientenjahr dargestellt. UE, die eine Hospitalisierung erforderten, werden per Definition als SUE erhoben und im Dossier dargestellt.

Aufgrund fehlender Auswertungen für die Studie CEREBEL kann der Endpunkt Hospitalisierungen im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht ausgewertet werden.

Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Die Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. VerfO des G-BA patientenrelevant. Dennoch sind nicht alle unerwünschten Ereignisse, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten direkt patientenrelevant. So sind z.B. Änderungen von Laborparametern nicht zwingend für den Patienten spürbar und damit nicht per se patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Nebenwirkungen wurden in der Studie HER2CLIMB operationalisiert als unerwünschte Ereignisse (UE), die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie stehen, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie. Es gingen alle UE in die Analyse ein, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach Behandlung mit der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten.

Die Erfassung der UE in der Studie HER2CLIMB folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Die Kodierung erfolgte für den primären Datenschnitt vom 04.09.2019 gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 22.0. und für den 3. Datenschnitt vom 29.05.2020 wurde MedDRA Version 23.0 verwendet. Der Schweregrad der UE wurde nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 des *National Cancer Institute* (NCI) bewertet.

In der Studie CEREBEL erfolgte die Kodierung der UE nach MedDRA Version 20.1. Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 3.0 bestimmt.

Im Dossier werden für die Studie HER2CLIMB die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie der Therapieabbrüche wegen UE dargestellt. Ergänzend erfolgt für die Kategorien UE eine Darstellung nach System-Organ-Klasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) ab Inzidenzen von mindestens 10 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm. Für SUE und schwere UE erfolgt die Darstellung nach SOC und PT ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm. Für Therapieabbrüche erfolgt die Darstellung nach SOC und PT rein deskriptiv und unabhängig von der Häufigkeit. Außerdem werden die a priori als UE von spezifischem Interesse (UESI) definierten Ereignisse einschließlich einer Differenzierung nach SUE und schweren UE dargestellt. Als UESI waren in der Studie HER2CLIMB definiert:

- Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden
- Systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führten und
- Hirnödemen, das nicht eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen ist

Um der unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer (5,8 Monate im Tucatinib-Arm und 4,4 Monate im Placebo-Arm bezogen auf den Datenschnitt zum Zeitpunkt der primären Analyse vom 04.09.2019) Rechnung zu tragen, wurden für alle dargestellten Endpunkte zu Nebenwirkungen für die Studie HER2CLIMB *post-hoc* Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs werden entsprechend der vorliegenden Auswertungen zu Nebenwirkungen für die Studie CEREBEL die Inzidenz der UE nach PT (ab Inzidenzen von 10 % in mindestens einem Studienarm der Studie CEREBEL) die Gesamtrate der SUE sowie die SUE nach PT (ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm mindestens einer Studie) analysiert und in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden

Auswertungspopulationen

Studie HER2CLIMB

ITT-OS-Population

Die ITT-OS-Population umfasste alle randomisierten Patienten (N = 612). Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen folgt der Zuordnung der Patienten durch Randomisierung (Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin oder Trastuzumab + Capecitabin) und nicht, sofern diese abweicht, der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Die ITT-OS-Population wurde im Dossier für alle Auswertungen zum Gesamtüberleben sowie dem Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS herangezogen.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) erhalten haben (N = 601). Bei Auswertungen wurden Patienten in der Safety-Population entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) und nicht, sollte diese abweichen, entsprechend der Gruppenzuteilung durch die Randomisierung ausgewertet.

Die Safety-Population wurde im Dossier für alle Auswertungen zu Nebenwirkungen sowie dem Endpunkt Hospitalisierungen herangezogen.

Studie CEREBEL

ITT-Population

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten (N = 540). Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen folgt der Zuordnung der Patienten durch Randomisierung (Trastuzumab + Capecitabin oder Lapatinib + Capecitabin) und nicht, sofern diese abweicht, der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Die ITT-Population wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs für die Auswertungen zu OS und PFS herangezogen.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 536). Bei Auswertungen wurden Patienten in der

Safety-Population entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation und nicht, sollte diese abweichen, entsprechend der Gruppenzuteilung durch die Randomisierung ausgewertet.

Die Safety-Population wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs für alle Auswertungen zu Nebenwirkungen herangezogen.

Auswertungsmethoden

Für alle nachfolgend beschriebenen Analysen wurde SAS Version 9.4 oder höher verwendet.

Ereigniszeitanalysen

Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein 2-seitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (Hirnmetastasen zu Baseline [ja, nein], ECOG PS [0, 1] und Region [Nordamerika, Rest der Welt]) verwendet.

Hazard Ratios (HR) und zugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Modell für proportionale Hazards, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, bestimmt. Überlebenszeitkurven sowie die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen 95 %-KI wurden mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994) berechnet.

Die für den indirekten Vergleich verwendeten statistischen Methoden sind in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da sowohl für den direkten Vergleich gegenüber der zVT aus Sicht von Seagen als auch für den indirekten Vergleich gegen die hiervon umfasste zVT des G-BA nur jeweils eine relevante RCT für das zu bewertende Arzneimittel (HER2CLIMB) bzw. den Brückenkomparator (CEREBEL) identifiziert wurde, ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Endpunkten der RCT HER2CLIMB

Gesamtüberleben

Sensitivitätsanalysen waren in der Studie HER2CLIMB a priori für den primären Endpunkt PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten⁸ geplant. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für PFS ergaben eine gute Übereinstimmung mit der Hauptanalyse und bestätigen so die Robustheit der Ergebnisse. Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen für PFS wird aufgrund des ergänzenden Charakters dieses Endpunktes nicht dargestellt.

Für den Endpunkt OS sowie die weiteren im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Entsprechend der Anforderungen der Nutzendosiervorlage wurde für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS der Behandlungseffekt über den Beobachtungszeitraum mittels MMRM (*Mixed-Effects Model with Repeated Measures*) mit Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt und Baseline-Wert als feste Effekte und Interaktionsterm für Behandlung und Erhebungszeitpunkt berechnet und im Dossier dargestellt.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, definiert als CTCAE-Grad ≥ 3 , und SUE) wurden für die Studie HER2CLIMB entsprechend der Vorgaben der Nutzendosiervorlage Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, durchgeführt.

Hierzu wurden im ersten Schritt alle berichteten PT in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ selektiert. Im zweiten Schritt wurden von diesen PT solche identifiziert, die dem *High Level Term* (HLT) „Onkologische Komplikationen und Notfälle“ zuzuordnen sind. Die im zweiten Schritt identifizierten PT

⁸Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war „PFS in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten“. Die im Dossier dargestellten Auswertungen beziehen alle 612 randomisierten Patienten ein (ITT-OS-Population).

(„Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“) wurden ausgeschlossen und in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.

Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Endpunkten im Rahmen des indirekten Vergleichs

Für die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs mit den RCT HER2CLIMB und CEREBEL wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Analysierte Subgruppen

Im statistischen Analyseplan der Studie HER2CLIMB waren die folgenden Subgruppenanalysen jeweils für den primären Endpunkt PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews, in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten sowie die zentralen sekundären Endpunkte OS in der Gesamtpopulation, PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline und ORR *a priori* definiert:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65)
- Geographische Region (Nordamerika, Rest der Welt)
- Abstammung (weiß, andere)
- Krankheitsschwere: ECOG PS (0, 1)
- Hormonrezeptor-Status (ER- und PgR-negativ, ER- und/oder PgR-positiv)
- Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein)

Für das Nutzendossier wurden diese Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle dargestellten Datenschnitte durchgeführt. Tabelle 4-65 gibt einen Überblick, welche Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und welche für die Nutzenbewertung *post hoc* durchgeführt wurden.

Auf Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurde verzichtet, da in die Studie HER2CLIMB lediglich 5 männliche Patienten eingeschlossen wurden (3 im Tucatinib- und 2 im Kontrollarm) und damit das unten beschriebene Kriterium von mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe nicht erfüllt war.

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Entsprechend den Vorgaben der Nutzendossiervorlage wurden die Ergebnisse des Interaktionstests nur dann berichtet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe enthalten sein. Bei 3 oder mehr Subgruppen eines Subgruppenmerkmals müssen in mindestens 2 Subgruppen 10 oder mehr Patienten enthalten sein.
- Zusätzlich gilt bei Subgruppen von binären Endpunkten, dass in mindestens einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sein müssen.

Subgruppenanalysen für einzelne UE auf SOC- oder PT-Ebene wurden darüber hinaus nur dann durchgeführt, wenn in der Gesamtpopulation für das entsprechende UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet worden waren.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden zunächst für alle relevanten Endpunkte die Ergebnisse der Interaktionstests tabellarisch dargestellt. Für Subgruppenanalysen bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$ ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen hinweg ausgegangen. In diesem Fall wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 verzichtet. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier im separaten Anhang 4-G beigelegt.

Ein signifikanter p-Wert des Interaktionstests ($p < 0,05$) wird zunächst als statistischer Beleg für eine Effektmodifikation gewertet. Für diese Subgruppen erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dokuments.

Methodik der Subgruppenanalysen

Interaktions-p-Werte für Ereigniszeitanalysen wurden mittels stratifiziertem Cox-Modell für proportionale Hazards mit Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariable berechnet. Die Berechnung der Ergebnisse auf Subgruppenebenen erfolgte anhand der die Gesamtpopulation beschriebenen Methodik und statistischen Modellen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche in Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und der vom G-BA bestimmten zVT „Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)“ identifiziert werden. Laut VerFO des G-BA können in diesem Fall klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, welche sich für einen indirekten Vergleich eignen. Vorrangig sind auch hier randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien zugrunde zu legen [19].

Da die Studie HER2CLIMB die einzige identifizierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist, wurde der Komparator „Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin“ als Brückenkompator für den indirekten Vergleich gewählt.

Der indirekte Vergleich basiert auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCT, die den Brückenkompator gegenüber der zVT nach Auffassung des G-BA vergleichen. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. berechnet [8].

Folgende Voraussetzungen für adjustierte indirekte Vergleiche wurden geprüft:

- Nur bei Vorliegen mehrerer Studien für eine paarweise Meta-Analyse: Homogenität der verwendeten Studien
- Ähnlichkeit der Studien bezüglich methodischer Aspekte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2)
- Ähnlichkeit der Studien bezüglich medizinischer Aspekte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2)

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt waren, sollte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Da jeweils nur eine geeignete Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HER2CLIMB) und der zVT nach Auffassung des G-BA (CEREBEL) identifiziert wurde, entfiel die Prüfung der Homogenität sowie die Durchführung einer paarweisen Meta-Analyse.

Die verwendeten Effektschätzer für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT entsprachen für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS) und Nebenwirkungen den geplanten primären Analysen.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben lagen Hazard Ratios (HR) zur Schätzung des Behandlungseffekts vor. Für die Endpunkte ORR und Sicherheit lagen Inzidenzraten vor. Mittels dieser wurden die Effektmaße relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) berechnet. Die Berechnung des OR erfolgt anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. Die Berechnung des RR erfolgt anhand eines

Regressionsmodells mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt. Lagen für eine Behandlungsgruppe keine Ereignisse vor, so wurde gemäß IQWiG Methodenpapier die Korrektur mittels Addition von 0,5 zu den Ereignisraten verwendet, um das RR und das OR berechnen zu können [20].

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.

Für die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. [8] erfolgte auf Grundlage der folgenden Effektmaße:

- ψ_{KdD} bzw. ψ_{Vd} bezeichnen den geschätzten Effekt (log-HR, log-RR bzw. log-OR) zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der zVT und dem Brückenkomparator
- Der Effekt für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels vs. der zVT kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_{KdD} - \psi_{Vd}$ geschätzt werden
- Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB}) = \text{Var}(\psi_{KdD}) + \text{Var}(\psi_{Vd})$, so dass ein $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet
- Mit dieser Formel ergibt sich ein Konfidenzintervall für das log-HR, log-RR bzw. das log-OR, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein KI für den Effektschätzer zu erhalten

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT nach Auffassung des G-BA vorliegen, entfiel die Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz.

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT vorlagen.

Es lagen Subgruppenanalysen aus der Studien CEREBEL für den Endpunkt PFS vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ergebnissicherheit für die Hauptanalysen nur maximal einen Anhaltspunkt ergeben. In den Studien wurden nicht dieselben Stratifikationsfaktoren verwendet, so dass die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht interpretierbar sind, da die Analysen ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Daher und aufgrund des supportiven Charakters des Endpunkts PFS wurde auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da nur jeweils eine Studie mit Ergebnissen im Vergleich zum Brückenkomparator vorlag.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HER2CLIMB	ja	ja	laufend	Beginn: 02/2016 1. Datenschnitt (primäre Analyse) ⁽¹⁾ : 04.09.2019 2. Datenschnitt ⁽²⁾ : 08.11.2019 3. Datenschnitt ⁽²⁾ : 29.05.2020 Laufend bis voraussichtlich 2023 [21]	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin Trastuzumab + Capecitabin
<p>(1) Basierend auf dem Datenschnitt vom 04.09.2019 erfolgte gemäß Studienprotokoll die Analyse des primären Endpunkts PFS in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten sowie Interimsanalysen für die beiden Alpha-kontrollierten sekundären Endpunkte OS und PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (PFS_{BM}). Da OS und PFS_{BM} in der Interimsanalyse statistisch signifikant waren, wird die Analyse als final betrachtet und es werden keine weiteren formalen Tests auf statistische Signifikanz durchgeführt.</p> <p>(2) Post-hoc im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Anfrage der EMA durchgeführter Datenschnitt.</p> <p>BICR = <i>Blinded Independent Central Review</i>; OS = <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS = <i>Progression-free Survival</i> (progressionsfreies Überleben); PFS_{BM} = PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline; EMA = <i>European Medicines Agency</i></p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-4 geben den Stand vom 01.03.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

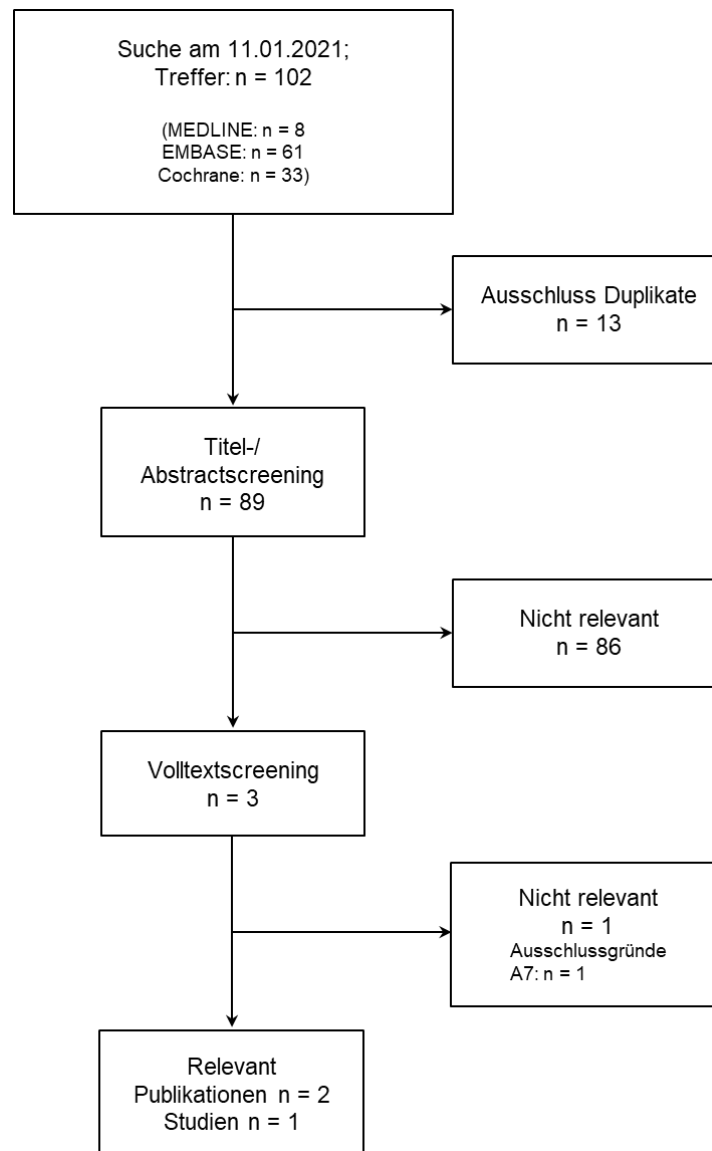


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HER2CLIMB	clinicaltrials.gov [22] EUCTR [23] WHO ICTRP [24] AMIce [25]	ja	ja	Laufend bis voraussichtlich 2023 [21]

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 geben den Stand vom 08.01.2021 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-10 geben den Stand vom 15.01.2021 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HER2CLIMB	ja	ja	nein	ja [26]	ja [22-25]	ja [27-29]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HER2CLIMB	RCT, doppelblind, parallel, Phase-2	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs; vorherige Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (n = 410) Trastuzumab + Capecitabin (n = 202)	<u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 04.09.2019 2. Datenschnitt: 08.11.2019 (ungeplant, Anforderung der EMA) 3. Datenschnitt: 29.05.2020 (ungeplant, Anforderung der EMA) <u>Behandlungsdauer⁽¹⁾</u> 1. <u>Datenschnitt</u> Tuca+Tras+Cape - Tucatinib: 5,8 Monate (median) Tras+Cape - Placebo: 4,4 Monate (median) 3. <u>Datenschnitt</u> Tuca+Tras+Cape - Tucatinib: 7,4 Monate (median) Tras+Cape	<u>155 Zentren in 15 Ländern</u> USA, Frankreich, Großbritannien, Australien, Kanada, Spanien, Dänemark, Deutschland, Israel, Belgien, Italien, Österreich, Portugal, Tschechien, Schweiz <u>Zeitraum</u> 02/2016 bis laufend	<u>Primärer EP</u> PFS in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten <u>Patientenrelevante sekundäre EP</u> OS Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Nebenwirkungen (UE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				- Placebo: 4,4 Monate (median) <u>Nachbeobachtung OS⁽²⁾</u> <i>1. Datenschnitt</i> Tuca+Tras+Cape - 13,8 Monate (median) Tras+Cape - 14,1 Monate (median) <u>Nachbeobachtung UE</u> 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation ⁽³⁾		
(1) Safety-Population (2) ITT-OS-Population (3) Tucatinib bzw. Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; EP = Endpunkt; OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; EQ-5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i> ; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ;						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Dosisanpassungen
HER2CLIMB	Tucatinib 300 mg oral zweimal täglich + Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. als Initialdosis, danach Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab 600 mg s.c. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	Placebo oral zweimal täglich + Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. als Initialdosis, danach Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab 600 mg s.c. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	Tucatinib-bzw. Placebo: Bis zu drei Dosisreduktionen in 50 mg Schritten waren erlaubt, größere Reduktionsschritte (d.h. mehr als 50 mg pro Dosisreduktion) konnten nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden. Dosierungen unter 150 mg Tucatinib bzw. Placebo waren nicht erlaubt. Capecitabin: Dosisreduktion gemäß Fachinformation erlaubt Trastuzumab: Keine Dosisreduktionen vorgesehen.
i.v. = Intravenös; s.c. = Subkutan; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche			

Tabelle 4-14: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – HER2CLIMB

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Alter [Jahre]		
MW (SD)	53,8 (11,3)	54,2 (10,4)
Median	55,0	54,0
Min; Max	22; 80	25; 82
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	328 (80,0)	168 (83,2)
≥ 65	82 (20,0)	34 (16,8)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	3 (0,7)	2 (1,0)
Weiblich	407 (99,3)	200 (99,0)
Abstammung [n (%)]		
Asiatisch	18 (4,4)	5 (2,5)
Schwarz / afroamerikanisch	41 (10,0)	14 (6,9)
Weiß	287 (70,0)	157 (77,7)

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Andere	3 (0,7)	2 (1,0)
Unbekannt	61 (14,9)	24 (11,9)
Ethnie [n (%)]		
Hispanisch / lateinamerikanisch	37 (9,0)	14 (6,9)
Nicht hispanisch / lateinamerikanisch	362 (88,3)	184 (91,1)
Nicht berichtet	11 (2,7)	4 (2,0)
Region gemäß IRS [n (%)]		
USA	220 (53,7)	111 (55,0)
Kanada	26 (6,3)	12 (5,9)
Rest der Welt	164 (40,0)	79 (39,1)
ECOG-Performance-Status gemäß CRF [n (%)]		
0	204 (49,8)	94 (46,5)
1	206 (50,2)	108 (53,5)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate]		
n	391	196
MW (SD)	59,9 (43,0)	69,3 (62,2)
Median	48,1	49,1
Min; Max	7,0; 234,8	8,7; 447,5
Zeit seit Diagnose der Metastasierung [Monate]		
n	405	199
MW (SD)	32,5 (25,5)	34,6 (27,5)
Median	26,5	27,7
Min; Max	0,3; 181,3	1,0; 194,1
Krankheitsstadium bei Studieneintritt [n (%)]		
Lokal fortgeschritten inoperabel	1 (0,2)	2 (1,0)
Metastasiert	409 (99,8)	200 (99,0)
Hormonrezeptor-Status [n (%)]		
ER- und / oder PgR-positiv	243 (59,3)	127 (62,9)
ER- und PgR-negativ	161 (39,3)	75 (37,1)
Andere	6 (1,5)	0
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose [n (%)]		
0 bis III	264 (64,4)	122 (60,4)
IV	143 (34,9)	77 (38,1)
Nicht berichtet	3 (0,7)	3 (1,5)

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Metastasen-Lokalisation gemäß CRF [n (%)]		
Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Studieneintritt	198 (48,3)	93 (46,0)
Patienten mit anderen Metastasen-Lokalisationen	402 (98,0)	198 (98,0)
Lunge	200 (48,4)	100 (49,5)
Leber	137 (33,4)	78 (38,6)
Knochen	223 (54,4)	111 (55,0)
Haut oder subkutan	58 (14,1)	28 (13,9)
Charakteristika jeglicher Läsionen zu Baseline [n (%)]		
Messbare Erkrankung durch BICR bestätigt		
Ja	340 (82,9)	171 (84,7)
Nein	70 (17,1)	31 (15,3)
Messbare Erkrankung durch Prüfarzt berichtet		
Ja	357 (87,1)	173 (85,6)
Nein	53 (12,9)	29 (14,4)
Population: ITT-OS-Population N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; OS = <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; Min = Minimum; Max = Maximum; IRS = <i>Interactive Response System</i> ; ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; CRF = <i>Case Report Form</i> ; ER = <i>Estrogen Receptor</i> (Östrogen-Rezeptor); PgR = Progesteron-Rezeptor; ZNS = Zentrales Nervensystem; BICR = <i>Blinded Independent Central Review</i>		

Tabelle 4-15: Charakteristika der Hirnmetastasen zu Baseline und vorherige lokale ZNS-gerichtete Therapien bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline - HER2CLIMB

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 198	N = 93
Behandlungsstatus der Hirnmetastasen zu Baseline		
Zuvor behandelt und stabil ⁽¹⁾	80 (40,4)	37 (39,8)
Zuvor behandelt und progredient ⁽²⁾	74 (37,4)	34 (36,6)
Unbehandelt ⁽³⁾	44 (22,2)	22 (23,7)
Zeit seit erster Diagnose von Hirnmetastasen [Monate]		
n	148	68
MW (SD)	19,4 (19,7)	19,2 (18,5)
Median	15,8	14,5
Min; Max	1,1; 169,2	0,5; 99,3

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 198	N = 93
Vorherige OP zur Behandlung von Hirnmetastasen		
Ja	33 (16,7)	13 (14,0)
Nein	165 (83,3)	80 (86,0)
Zeit seit letzter OP zur Behandlung von Hirnmetastasen [Monate]		
n	33	13
MW (SD)	27,4 (31,4)	24,7 (19,6)
Median	17,7	18,5
Min; Max	2,6; 168,3	5,2; 78,4
Vorherige Radiotherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen		
Ja	140 (70,7)	64 (68,8)
Nein	58 (29,3)	29 (31,2)
Zeit seit letzter Radiotherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen [Monate]		
n	137	64
MW (SD)	10,5 (16,4)	12,1 (13,6)
Median	6,6	8,5
Min; Max	0,6; 167,2	0,8; 72,5
Art der vorherigen Radiotherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen		
Ganzhirnbestrahlung	77 (38,9)	45 (48,4)
Zielgerichtete Bestrahlung	92 (46,5)	32 (34,4)
Population: Patienten in der ITT-OS-Population mit Hirnmetastasen zu Baseline		
(1) Patienten mit Hirnmetastasen die zuvor mit OP / Radiotherapie behandelt wurden, und ohne nachfolgende Dokumentation eines Progresses		
(2) Patienten mit Hirnmetastasen, die zuvor mit OP / Radiotherapie behandelt wurden, und jeglicher Dokumentation eines Progresses von Hirnmetastasen seit der letzten OP / Radiotherapie		
(3) Patienten ohne vorherige OP / Radiotherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen		
N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum		

Tabelle 4-16: Vorherige systemische Therapien – HER2CLIMB

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
ITT-OS-Population		
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien		
n	410	202
Mittelwert (SD)	4,0 (1,8)	4,0 (1,9)
Median	4,0	4,0
Min; Max	2; 14	2; 17

HER2CLIMB ITT-OS-Population	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien in der metastasierten Situation		
n	409	202
MW (SD)	3,1 (1,6)	3,0 (1,6)
Median	3,0	3,0
Min; Max	1; 14	1; 13
Wirkstoff und Therapiesituation [n (%)]		
Pertuzumab	409 (99,8)	201 (99,5)
Nur (neo-) adjuvant	38 (9,3)	16 (7,9)
Nur metastasiert	354 (86,3)	174 (86,1)
(Neo-) adjuvant und metastasiert	17 (4,1)	11 (5,4)
Trastuzumab Emtansin	410 (100)	202 (100)
Nur (neo-) adjuvant	3 (0,7)	4 (2,0)
Nur metastasiert	406 (99,0)	198 (98,0)
(neo-) adjuvant und metastasiert	1 (0,2)	0
Trastuzumab	410 (100)	202 (100)
Nur (neo-) adjuvant	25 (6,1)	14 (6,9)
Nur metastasiert	233 (56,8)	129 (63,9)
(Neo-) adjuvant und metastasiert	152 (37,1)	59 (29,2)
Paclitaxel	181 (44,1)	88 (43,6)
Nur (neo-) adjuvant	41 (10,0)	25 (12,4)
Nur metastasiert	120 (29,3)	59 (29,2)
(Neo-) adjuvant und metastasiert	20 (4,9)	4 (2,0)
Docetaxel	312 (76,1)	152 (75,2)
Nur (neo-) adjuvant	84 (20,5)	30 (14,9)
Nur metastasiert	176 (42,9)	93 (46,0)
(Neo-) adjuvant und metastasiert	52 (12,7)	29 (14,4)
Lapatinib	24 (5,9)	10 (5,0)
Nur (neo-) adjuvant	4 (1,0)	1 (0,5)
Nur metastasiert	19 (4,6)	8 (4,0)
(neo-) adjuvant und metastasiert	1 (0,2)	1 (0,5)
Capecitabin	11 (2,7)	2 (1,0)
Nur (neo-) adjuvant	2 (0,5)	1 (0,5)
Nur metastasiert	9 (2,2)	1 (0,5)
Andere	346 (84,4)	165 (81,7)
Nur (neo-) adjuvant	92 (22,4)	37 (18,3)

HER2CLIMB ITT-OS-Population	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Nur metastasiert	137 (33,4)	65 (32,2)
(Neo-) adjuvant und metastasiert	117 (28,5)	63 (31,2)
N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum		

Tabelle 4-17: Behandlungsdauer der Studienpopulation in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

HER2CLIMB Safety-Population	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 404	N = 197
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)		
Behandlungsdauer Tucatinib oder Placebo [Monate]		
n	404	197
MW (SD)	7,6 (6,3)	5,6 (4,3)
Median	5,8	4,4
Min; Max	< 0,1; 35,1	< 0,1; 24,0
Behandlungsdauer Capecitabin [Monate]		
n	401	197
MW (SD)	7,3 (6,0)	5,4 (4,1)
Median	5,7	4,4
Min; Max	0,3; 35,4	0,3; 24,1
Behandlungsdauer Trastuzumab [Monate]		
n	403	197
MW (SD)	7,9 (6,4)	5,7 (4,3)
Median	6,0	4,6
Min; Max	0,7; 35,4	0,7; 24,3
3. Datenschnitt (29.05.2020)		
Behandlungsdauer Tucatinib oder Placebo [Monate]		
n	404	197
MW (SD)	9,3 (8,0)	6,1 (5,0)
Median	7,4	4,4
Min; Max	< 0,1; 43,6	< 0,1; 26,9
Behandlungsdauer Capecitabin [Monate]		
n	401	197
MW (SD)	8,9 (7,7)	6,0 (4,9)

HER2CLIMB Safety-Population	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 404	N = 197
Median	6,3	4,4
Min; Max	0,3; 43,8	0,3; 27,1
Anzahl Pat., die ≥ 1 Dosis Trastuzumab erhalten haben [n (%)]		
Behandlungsdauer Trastuzumab [Monate]		
n	403	197
MW (SD)	9,6 (8,0)	6,3 (5,0)
Median	7,6	4,6
Min; Max	0,7; 27,5	0,7; 27,5
Population: Safety-Population N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum		

Tabelle 4-18: Nachbeobachtungsdauer der Studienpopulation in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

HER2CLIMB	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Patientencharakteristika	N = 410	N = 202
Primärer Datenschnitt (04.09.2019)		
Nachbeobachtung für OS [Monate]		
Median [95 %-KI] ⁽¹⁾	13,8 [12,6; 14,8]	14,1 [12,7; 16,4]
Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population (1) Berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation N = Anzahl der randomisierten Patienten; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung identifizierten Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie der Phase-2 (N = 612). Primäres Ziel der Studie war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin erhalten hatten. Zentrale sekundäre Studienziele waren der Vergleich des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS), der objektiven Ansprechrate (ORR) sowie des PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline.

Fallzahlplanung

Die ursprünglich geplante Fallzahl für die Studie HER2CLIMB betrug 180 Patienten. Im November 2016 wurde die Fallzahl auf 480 Patienten erhöht, um eine ausreichende statistische Power bezogen auf PFS und die Kontrolle des Alpha-Fehlers in den aufgrund der geplanten Interimsanalysen mehrfach gepowerten zentralen Endpunkten OS und PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline sicherzustellen. Im August 2018 wurde die Fallzahl von 480 auf ca. 600 erhöht, um eine ausreichende statistische Power bezogen auf PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline sicherzustellen (siehe Anhang 4-E). Die Verblindung der Patienten, der Prüfarzte und aller an der Studiendurchführung beteiligten Personen gegenüber der Gruppenzuteilung blieb zu jedem Zeitpunkt gewährleistet. Die Anzahl der tatsächlich randomisierten Patienten betrug 612 (ITT-OS-Population).

Randomisierung

Insgesamt wurden in der Studie HER2CLIMB 612 Patienten randomisiert (410 im Interventions- und 202 im Kontrollarm) und sind damit der ITT-OS-Population zuzurechnen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 dem Interventions- und Kontrollarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorliegend, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes (ja, nein), ECOG-*Performance-Status* (0, 1) und Region (USA, Kanada, Rest der World). Um bei der ursprünglich geplanten Fallzahl von 180 Patienten eine ausreichende Anzahl an Stratifizierungsfaktoren zu ermöglichen, wurde ein dynamisches, hierarchisches Randomisierungsverfahren verwendet (siehe Anhang 4-E).

Studienmedikation

Patienten im Interventionsarm der Studie erhielten kontinuierlich 300 mg Tucatinib oral zweimal täglich, Patienten im Kontrollarm erhielten eine entsprechende Placebo-Behandlung. Patienten in beiden Behandlungsgruppen erhielten Trastuzumab in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös (i.v.) als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg KG i.v. als Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder Trastuzumab 600 mg subkutan (s.c.) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus.

Datenschnitte

Mit dem Einschluss von Patienten in die Studie HER2CLIMB wurde am 23. Februar 2016 begonnen. Der Zeitpunkt der *a priori* geplanten Analysen hing von einer vorab definierten Anzahl an Ereignissen ab. Die primäre Analyse des PFS war geplant, nachdem etwa 288 durch den unabhängigen Review bestätigte PFS-Ereignisse in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten eingetreten waren, der Datenschnitt fand am 04.09.2019 statt. Der Behandlungsunterschied im PFS¹⁷ in dieser Analyse war signifikant. Gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls wurden daher zum selben Datenschnitt Interimsanalysen für die zentralen sekundären Endpunkte OS sowie PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline durchgeführt. Da sowohl OS als auch PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen statistisch signifikant waren, wurden die Interimsanalysen als finale Analysen betrachtet. Weitere formale Analysen werden nicht durchgeführt.

Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie basierend auf den signifikanten Ergebnissen in allen alpha-kontrollierten Endpunkten (PFS, OS, PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline und ORR) entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm einen Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen.

Im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens wurden am 08.11.2019 und am 29.05.2020 zwei weitere, nicht *a priori* geplante Datenschnitte ausschließlich zu Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten wurden zu diesen Datenschnitten nicht durchgeführt.

Bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 29.05.2020 waren insgesamt 6 Patienten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm gewechselt. Die Studie wird fortgeführt. Die finalen Analysen für OS und PFS werden in Übereinkunft mit der EMA voraussichtlich im 2. Quartal 2023 vorliegen [21].

Im Dossier werden sowohl für den direkten Vergleich (Abschnitt 4.3.1.3) als auch für den indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1.3) für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse des *a priori* geplanten primären Datenschnitts vom 04.09.2019 dargestellt. Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen werden für beide Vergleiche außerdem vollständige Auswertungen des 3. Datenschnitts vom 29.05.2020 dargestellt, da dieser Datenschnitt die längste verfügbare Beobachtungsdauer abbildet. Auf die Darstellung des 2. Datenschnitts wird verzichtet, da aufgrund der zeitlichen Nähe zum primären Datenschnitt (ca. 2 Monate) kein Informationsgewinn zu erwarten ist.

Eine Übersicht der Datenschnitte der Studie HER2CLIMB und der im Dossier dargestellten Auswertungen ist in Tabelle 4-19 dargestellt.

¹⁷ Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten. Die im Dossier dargestellten Auswertungen zu PFS umfassen alle 612 randomisierten Patienten (ITT-OS-Population).

Tabelle 4-19: Matrix der Datenschnitte der Studie HER2CLIMB

Datenschnitt	Primärer Datenschnitt	2. Datenschnitt	3. Datenschnitt
Datum	04.09.2019	08.11.2019	29.05.2020
Erhobene Endpunkte			
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	●	n.d.	n.d.
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	●	n.d.	n.d.
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>	●	n.d.	n.d.
<i>OS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline</i>	●	n.d.	n.d.
<i>PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline</i>	●	n.d.	n.d.
<i>Intrakranielles PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline⁽¹⁾</i>	○	n.d.	n.d.
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS	●	n.d.	n.d.
Hospitalisierungen ⁽²⁾	●	n.d.	n.d.
Nebenwirkungen	●	○	○
Darstellung im Dossier			
HER2CLIMB	ja	nein	ja
Indirekter Vergleich HER2CLIMB / CEREBEL	ja	nein	ja
● = A priori geplante Analyse; ○ = Ungeplante, im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführte Analyse; n.d. = Analyse nicht durchgeführt			
<i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Analysen			
(1) Post-hoc definierter Endpunkt			
(2) Die Darstellung des Endpunkts erfolgt rein deskriptiv			
EQ5D-VAS = Visueller Analogskalenwert des <i>European Quality of Life Five Questionnaire Five Dimensions</i>			

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

In Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 sind die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern getrennt nach Studienarmen dargestellt. Im Interventionsarm betrug die Behandlungsdauer mit Tucatinib im Median 5,8 Monate im Vergleich zu einer Behandlungsdauer von im Median 4,4 Monaten mit Placebo im Kontrollarm (Datenschnitt vom 04.09.2019). Die mediane Beobachtungsdauer für OS betrug 13,8 Monate im Interventionsarm und 14,1 Monate im Kontrollarm (Datenschnitt vom 04.09.2019). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts betrug die mediane Behandlungsdauer mit Tucatinib 7,4 Monate und die Behandlungsdauer mit Placebo im Kontrollarm 4,4 Monate.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis erfasst.

Patientencharakteristika

Demographische Baseline-Werte

Die demographischen Merkmale der Patienten sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Zu Baseline waren die Patienten im Tucatinib-Arm im Mittel [SD] 53,8 [11,3] Jahre alt und im Kontrollarm im Mittel [SD] 54,2 [10,4] Jahre alt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (Tucatinib-Arm: 80,0 % / Vergleichsarm: 83,2 %) war jünger als 65 Jahre. Mit 99,3 bzw. 99,0 % war der weitaus überwiegende Teil der Patienten weiblich, insgesamt wurden lediglich fünf männliche Patienten in die Studie eingeschlossen, drei im Interventions- und zwei im Kontrollarm. Die Patienten in der Studie waren von ihrer Abstammung her überwiegend weiß (70 % / 77,7 %). Schwarzer (10,0 % / 6,9 %) oder asiatischer Herkunft (4,4 % / 2,5 %) waren nur wenige Patienten. 60 % bzw. 60,9 % der Patienten wurden in nordamerikanischen Studienzentren behandelt, die übrigen Patienten in Zentren im Rest der Welt, d.h. in Ländern der EU, in der Schweiz, Israel und Australien. Bei etwa der Hälfte der Patienten (49,8 % / 46,5 %) wurde in der Baseline-Erhebung ein ECOG-Performance-Status (PS) von 0 bestimmt, bei der anderen Hälfte lag der ECOG-PS bei 1.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

Die krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Zu Baseline waren bei den Patienten im Mittel [SD] 59,9 [43,0] Monate im Tucatinib-Arm bzw. 69,3 [62,2] Monate im Kontrollarm seit Erstdiagnose des Brustkrebses vergangen. Bei 59,3 % (Tucatinib-Arm) bzw. 62,9 % (Kontrollarm) der Patienten lag Hormonrezeptor (HR)- positiver (definiert als Östrogen [ER]- und/oder Progesteronrezeptor [PgR]-positiv) Brustkrebs und bei 39,3 % bzw. 37,1 % der Patienten HR-negativer Brustkrebs vor. Nahezu alle Patienten befanden sich im metastasierten Stadium (99,8 % / 99,0 %), lediglich ein bzw. zwei Patienten waren zu Baseline an Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium erkrankt. Seit der Diagnose der Metastasierung waren im Mittel [SD] 32,5 [25,5] bzw. 34,6 [27,5] Monate vergangen. Häufige nicht-ZNS Metastasen-Lokalisationen waren Knochen (54,4 % / 55 %), Lunge (48,4 % / 49,5 %) und Leber (33,4 % / 38,6 %). Bei 82,9 % bzw. 84,7 % der Patienten lag zu Baseline eine messbare Erkrankung, basierend auf der Bewertung des unabhängigen Reviews vor.

Im Rahmen des Screenings wurden alle Patienten einer Kontrastmittel-MRT-Untersuchung des Gehirns unterzogen. Mit 48,3 % im Tucatinib-Arm bzw. 46,0 % im Kontrollarm lagen bei etwa der Hälfte der Patienten Hirnmetastasen zu Baseline oder in der medizinischen Vorgeschichte vor (siehe Tabelle 4-15).

Bei der Mehrheit dieser Patienten (59,6 % bzw. 59,1 %) waren die Hirnmetastasen zuvor chirurgisch oder mittels Radiotherapie behandelt worden und stabil, d. h. es lag keine Dokumentation eines nachfolgenden Progresses vor. Zuvor behandelte und progrediente Hirnmetastasen lagen bei 18,2 % bzw. 17,2 % der Patienten vor, unbehandelte Hirnmetastasen bei

22,2 % bzw. 23,7 %. Seit der ersten Diagnose der Hirnmetastasen waren im Mittel [SD] 19,4 [19,7] bzw. 19,2 [18,5] Monate vergangen.

Vorherige systemische Therapien

Zu Baseline hatten die Patienten der Studie HER2CLIMB unabhängig von der Therapie-situation im Tucatinib-Arm im Mittel [SD] 4,0 [1,8] und im Kontrollarm 4,0 [1,9] systemische Therapieregime zur Behandlung des Brustkrebses erhalten (siehe Tabelle 4-16).

Die Anzahl der systemischen vorherigen Therapieregime in der metastasierten Situation betrug im Mittel [SD] 3,1 [1,6] im Tucatinib-Arm bzw. 3,0 [1,6] im Kontrollarm. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin erhalten und nahezu alle Patienten (99,8 % bzw. 99,5 %) Pertuzumab. Eine vorherige Therapie mit Paclitaxel hatten 44,1 % bzw. 43,6 % der Patienten erhalten, Docetaxel 76,1 % bzw. 75,2 %. Der Anteil der Patienten, die zuvor Lapatinib erhalten hatten, lag bei 5,9 % bzw. 5,0 %. Capecitabin hatten 2,7 % bzw. 1,0 % der Patienten erhalten.

Fazit zu Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv der Studie HER2CLIMB mehrheitlich umfasst weibliche Patienten mit Brustkrebs im metastasierten Stadium. Alle Patienten waren zu Baseline bereits mehrfach mit HER2-gerichteten Therapien behandelt worden. Hirnmetastasen zu Baseline oder in der Vorgeschichte lagen bei etwa 50 % der Patienten vor. Insgesamt zeigen sich bezüglich der untersuchten Baseline-Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Verteilung der Merkmale zwischen den Behandlungsgruppen ist daher nicht zu erwarten.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der zulassungskonformen Anwendung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und der dem Versorgungsalltag entsprechenden Anwendung des Komparators Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin sowie der zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib, d. h. bei Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, existiert keine allgemeine Standardtherapie. Der Komparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin stellt eine der Therapieoptionen dar, die für Patienten mit 2 oder mehr gegen HER2 gerichteten Vortherapien in den relevanten Leitlinien empfohlen werden [4, 7].

Laut einer aktuellen Auswertung des in Deutschland ansässigen PRAEGNANT-Registers (N = 85) ist der Komparator der Studie HER2CLIMB, Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie (hier: Capecitabin) eine der am häufigsten eingesetzten Therapieregime bei Patienten, die wie die Patienten in der Studie HER2CLIMB bereits Trastuzumab Emtansin erhalten haben [30].

Ein Vergleich der Patientencharakteristika der Studie HER2CLIMB und des von Laakmann et al. untersuchten Patientenkollektivs des PRAEGNANT-Registers zeigt eine gute Übereinstimmung der demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale (Tabelle 4-20). Die Patienten beider Studien waren etwa gleich alt und wiesen mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

In der Studie HER2CLIMB liegt der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline mit 47,5 % vs. 38,8 % höher als in der untersuchten Population des PRAEGNANT-Registers. Dieser Unterschied ist mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der Screening-Untersuchung für die Studie HER2CLIMB alle Patienten einer Kontrastmittel-MRT-Untersuchung des Gehirns unterzogen wurden. Es ist anzunehmen, dass bei dieser Untersuchung auch zuvor asymptomatische Hirnmetastasen diagnostiziert wurden. Im Rahmen der PRAEGNANT-Studie erfolgt dagegen keine routinemäßige MRT-Untersuchung.

Der Anteil der Patienten mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung war in HER2CLIMB mit 60,5 % etwas kleiner als im untersuchten Kollektiv des PRAEGNANT-Registers (69,1 %). Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Tabelle 4-20: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten in der Studie HER2CLIMB und der Studienpopulation einer aktuellen Auswertung des PRAEGNANT-Registers

Studie	PRAEGNANT ⁽²⁾	HER2CLIMB ⁽¹⁾
Patientencharakteristika	N = 85	N = 612
Alter [Jahre]		
MW (SD)	56,9 (12,8)	54,0 (11,0)
EGOG-Performance-Status [n (%)]		
0	39 (48,4)	298 (48,7)
1	34 (42,5)	314 (51,3)
≥ 2	7 (8,2)	0
unbekannt	5 (6,3)	0
Hormonrezeptor-Status [n (%)]		
Positiv ⁽³⁾	56 (69,1)	370 (60,5)
Negativ ⁽⁴⁾	25 (30,9)	236 (38,6)
Andere oder unbekannt	4 (4,7)	6 (1,0)
Patienten mit Hirnmetastasen [n (%)]		
Patienten mit Hirnmetastasen ⁽⁵⁾	33 (38,8)	291 (47,5)
Population: ITT-OS-Population		
(1) Quelle: Laakmann et al. (2020) [30]		
(2) In HER2CLIMB definiert als ER- und /oder PgR-positiv		
(3) In HER2CLIMB definiert als ER- und PgR-negativ		
(4) In HER2CLIMB definiert als Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline.		

Studie	PRAEGNANT ⁽²⁾	HER2CLIMB ⁽¹⁾
Patientencharakteristika	N = 85	N = 612
N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; OS = <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ER = <i>Estrogen Receptor</i> (Östrogen-Rezeptor); PgR = Progesteron-Rezeptor Quelle: Laakmann et al. (2020) [30].		

Die Studie HER2CLIMB wurde international und multizentrisch, einschließlich an Zentren in Europa und in Deutschland durchgeführt. In der Subgruppenanalyse nach Region zeigten sich keine Hinweise auf eine abweichende Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zwischen den an der Studie beteiligten Regionen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt ist von einer guten Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HER2CLIMB	ja	ja	ja / nein ⁽¹⁾	ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	niedrig
<p>(1) Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) basierend auf den signifikanten Ergebnissen für den primären Endpunkt PFS und die zentralen sekundären Endpunkte (OS und PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen und ORR) entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm den Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen.</p> <p>PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); ORR = Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie HER2CLIMB adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. HER2CLIMB wurde doppelblind durchgeführt, d. h. sowohl Behandler als auch Patienten waren gegenüber der Gruppenzuteilung

verblindet. Im Anschluss an die primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) wurde die Studie basierend auf den signifikanten Ergebnissen für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm den Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen. Eine mögliche subjektive Berichterstattung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung wird in der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Es sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie HER2CLIMB wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	HER2CLIMB
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS)	ja
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
Objektive Ansprechrates (ORR)	ja
OS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	ja
PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	ja
Intrakranielles PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ⁽¹⁾	ja
Morbidität	
Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS	ja
Hospitalisierungen ⁽²⁾	ja
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
Schwerwiegende UE (SUE)	ja
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	ja
Therapieabbrüche wegen UE	ja
UE von spezifischem Interesse (UESI) ⁽³⁾	ja
<i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Analysen	
(1) Post-hoc definierter Endpunkt	
(2) Die Darstellung des Endpunkts erfolgt rein deskriptiv	
(3) Als UESI waren folgende Ereignisse a priori definiert: „Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden“; „Systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte“ und „Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen ist“	

EQ5D-VAS = Visueller Analogskalenwert des *European Quality of Life Five Questionnaire Five Dimensions*; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

4.3.1.3.1 Endpunkte – HER2CLIMB

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des dokumentierten Progresses (basierend auf der Bewertung des unabhängigen Reviews mittels RECIST1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und bei denen kein Progress eingetreten war, wurden zum Datum der letzten Bewertung des Tumors zensiert, bei der ein CR, PR, nicht-CR/nicht-PR oder stabile Erkrankung (SD) festgestellt wurde.</p> <p>Intrakranielles PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des dokumentierten Progresses im Gehirn basierend auf der Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST1.1 oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>zuerst eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und bei denen kein Progress im Gehirn eingetreten ist zum Datum der letzten Bewertung des Tumors zensiert, bei der ein CR, PR, nicht-CR/nicht-PR oder stabile Erkrankung (SD) festgestellt wurde</p> <p>Objektives Ansprechen ist definiert als das Erreichen eines bestätigten vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß unabhängigem Review als bestes Ansprechen insgesamt. Es gehen nur Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews in die Analyse ein. Es gehen nur Bewertungen vor dem ersten bestätigten Progress oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie in die Analyse ein. Die Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten bestätigten Ansprechen und dem ersten bestätigten Progress.</p> <p>Die Analysen basieren auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die ergänzenden Analysen für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline beziehen alle Patienten in der ITT-Population mit ein, bei denen zu Baseline Hirnmetastasen (aktuell oder in der Vorgeschichte) oder eindeutige Hirnläsionen im Screening-MRT vorlagen.</p> <p>Analysezeitpunkt war der Datenschnitt für die primäre Analyse (04.09.2019).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS bzw. PFS und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 %-KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: OS (S. 88) • Ergänzende Analysen <ol style="list-style-type: none"> 1. PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews (S. 90) 2. ORR gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews (S. 93) 3. OS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (S. 95) 4. PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (S. 97) 5. ZNS-PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (S. 99)
<p>OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); ITT = <i>Intent-to-treat</i>; ORR = Objective Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>); RECIST = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>; MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie; ZNS = Zentrales Nervensystem</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, wurden diese in beiden Behandlungsarmen erfasst und ausgewertet. Der Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie erhielten, war im Interventionsarm geringer als im Kontrollarm (69,2 % vs. 79,4 %). Dieser Unterschied ist konsistent mit einem geringeren Anteil an Patienten im Tucatinib-Arm, welche die Studienmedikation, d. h. Tucatinib oder Placebo, aufgrund eines Progresses der Primärerkrankung abbrechen (Tucatinib 70,6 % für vs. Placebo 78,8 %). Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung führen. Die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens ist daher nicht eingeschränkt.

Cross-over war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. Erst im Anschluss an die primäre Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019) wurde die Studie basierend auf den signifikanten Ergebnissen zur Wirksamkeit von Tucatinib entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm den Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen. Für die derzeit einzige vorliegende OS-Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) ist der Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm demnach nicht relevant.

Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-25: Systemische Folgetherapien nach Behandlungsarm in der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Folgetherapie	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape
ITT-OS-Population	N = 410	N = 202
	n (%)	n (%)
Patienten, die Tucatinib bzw. Placebo abgebrochen oder nie erhalten haben	292 (71,2)	175 (86,6)
Patienten mit mind. einer systemischen antineoplastischen Folgetherapie ⁽¹⁾	202 (69,2)	139 (79,4)
Patienten mit mind. einer HER2-gerichteten Folgetherapie ⁽¹⁾	164 (56,2)	119 (68,0)
<i>Antikörper</i>	146 (50,0)	100 (57,1)
Trastuzumab	141 (48,3)	97 (55,4)
Pertuzumab	11 (3,8)	10 (5,7)
Magretuximab	5 (1,7)	4 (2,3)
ZW25	2 (0,7)	2 (1,1)
MCLA-128	0	1 (0,6)
<i>Tyrosinkinase-Inhibitoren</i>	49 (16,8)	42 (24,0)
Lapatinib	37 (12,7)	32 (18,3)
Neratinib	11 (3,8)	11 (6,3)
Poziotinib	1 (0,3)	0
Pyrotinib	1 (0,3)	0
<i>Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</i>	11 (3,8)	15 (8,6)
Trastuzumab Emtansin	5 (1,7)	5 (2,9)
DS-820-1A	4 (1,4)	6 (3,4)
SYD985	3 (1,0)	3 (1,7)
DHES0815A	0	2 (1,1)
Patienten mit mind. einer Folgetherapie mit hormoneller Therapie oder CDK-Inhibitor ⁽¹⁾	30 (10,3)	17 (9,7)
Patienten mit mind. einer Folgetherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor ⁽¹⁾	10 (3,4)	3 (1,7)
Datenschnitt: 04.09.2019; Population: ITT-OS-Population		
(1) Anteile bezogen auf Patienten, die Tucatinib bzw. Placebo abgebrochen oder nie erhalten haben		
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; CDK = <i>Cyclin-dependent Kinase</i> ; PD-1 = <i>Programmed Cell Death Protein 1</i> ; PDL-1 = PD-1 Ligand 1		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse: Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ^(3, 4)
410	130 (31,7)	280 (68,3)	21,9 [18,3; 31,0]	202	85 (42,1)	117 (57,9)	17,4 [13,6; 19,9]	0,662 [0,501; 0,875]	0,0048

Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(4) Berechnet mittels Re-Randomisierungsverfahren (nach Rosenberger und Lachin, 2002)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,662; 95 %-KI: [0,501; 0,875]) (Tabelle 4-26). Damit wird das Sterberisiko durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 34 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 21,9 Monate [95 %-KI: 18,3; 31,0] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 17,4 Monaten [95 %-KI: 13,6; 19,9] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane Überleben unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 4,5 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten zu 12 Monaten und 24 Monaten bestätigen den Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (Tabelle 4-27). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergrößert sich dabei über die Zeit. Die 24-Monats-Überlebensrate liegt mit 44,9 % [95 %-KI: 36,6; 52,8] im Tucatinib-Arm gegenüber 26,6 % [95 %-KI: 15,7; 38,7] im Kontrollarm fast doppelt so hoch.

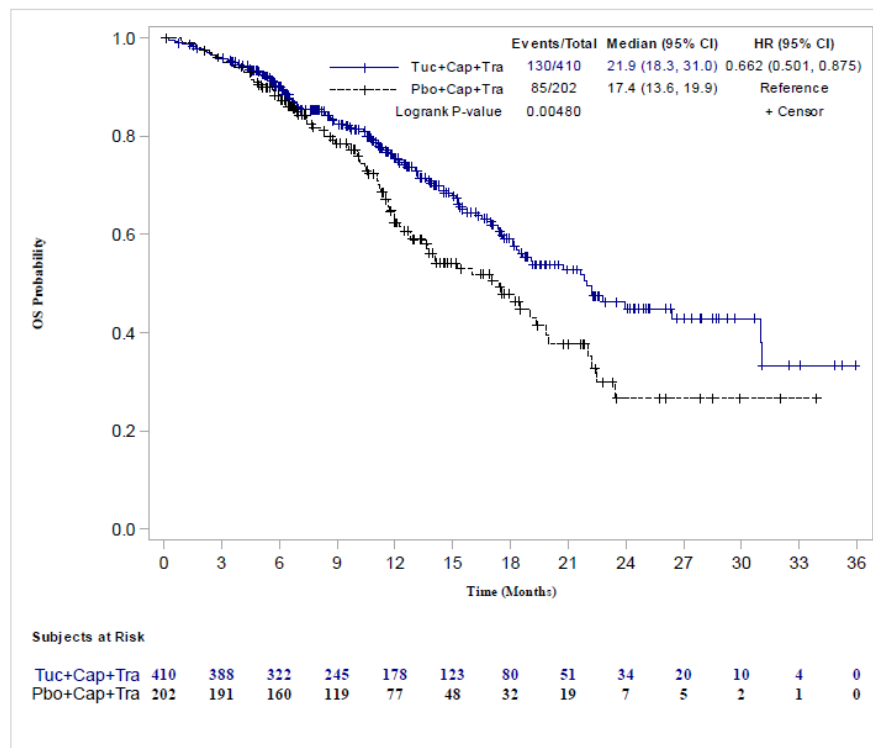


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Überlebensraten aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Erhebungszeitpunkt	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape
	N = 410	N = 202
	Überlebensrate in % [95 %-KI] ⁽¹⁾	Überlebensrate in % [95 %-KI] ⁽¹⁾
12 Monate	75,5 [70,4; 79,9]	62,4 [54,1; 69,5]
24 Monate	44,9 [36,6; 52,8]	26,6 [15,7; 38,7]

Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population
 (1) Überlebensrate berechnet nach Kaplan-Meier. 95 %-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994).
 Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl der randomisierten Patienten; KI = Konfidenzintervall

Ergänzende Analyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
410	198 (48,3)	212 (51,7)	8,1 [7,6; 9,6]	202	112 (55,4)	90 (44,6)	5,5 [4,3; 6,9]	0,535 [0,420; 0,682]	< 0,0001

Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population
 (2) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)
 (3) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)
 (4) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)
 Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Für das BICR-bestätigte progressionsfreie Überleben zeigt sich zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,535; 95 %-KI: [0,420; 0,682] (Tabelle 4-28). Damit wird das Risiko für Progression oder Tod durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 46 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 8,1 Monate [95 %-KI: 7,6; 9,6] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 5,5 Monaten [95 %-KI: 4,3 6,9] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane progressionsfreie Überleben unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 2,6 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Die Kaplan-Meier-Kurve für PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

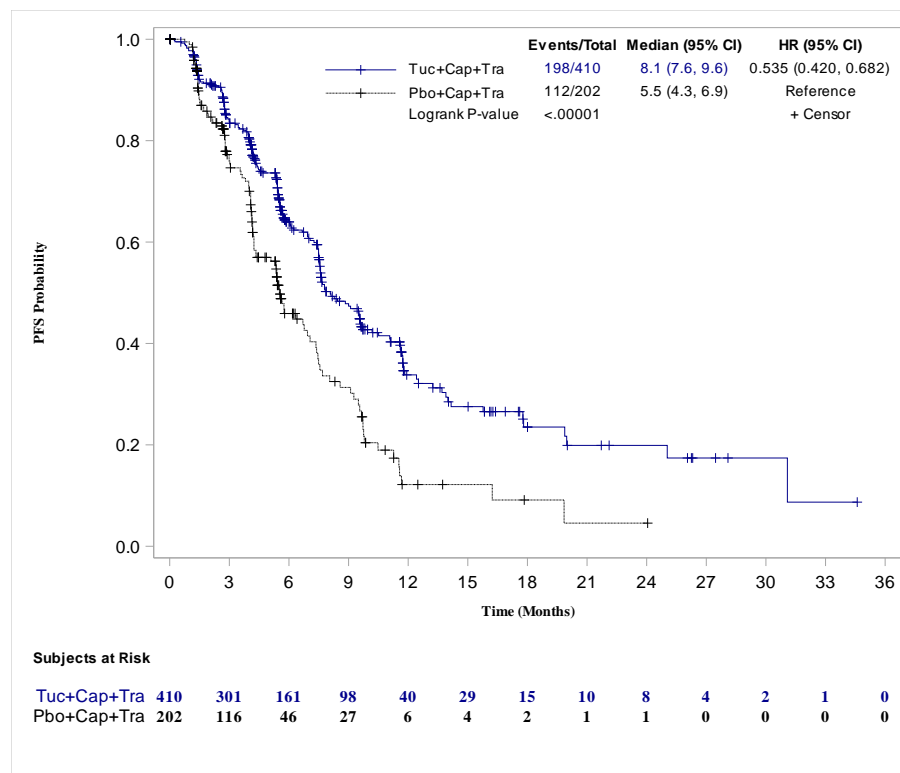


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für objektives Therapieansprechen gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape
Patienten in der ITT-OS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline	N = 340	N = 171
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾		
Komplettes Ansprechen (CR)	3 (0,9)	2 (1,2)
Partielles Ansprechen (PR)	135 (39,7)	37 (21,6)
Stabile Erkrankung (SD)	155 (45,6)	100 (58,5)
Progrediente Erkrankung (PD)	27 (7,9)	24 (14,0)
Nicht bestimmbar	0	1 (0,6)
Nicht verfügbar ⁽²⁾	20 (5,9)	7 (4,1)
Objektive Ansprechrate (ORR)⁽³⁾	138 / 340 (40,6)	39 / 171 (22,8)
95 %-KI ⁽⁴⁾	[35,3; 46,0]	[16,7; 29,8]
p-Wert für ORR ⁽⁵⁾	< 0,0001	
RR [95 %-KI]; p-Wert	1,78 (1,24; 2,32); < 0,0001	
OR [95 %-KI]; p-Wert	2,31 (1,52; 3,51); < 0,0001	
RD [95 % KI]; p-Wert	0,18 (0,10; 0,26); < 0,0001	
Dauer des bestätigten objektiven Ansprechens (DOR) [Monate]		
Median [95 %-KI] ⁽⁶⁾	8,3 [6,2; 9,7]	6,3 [5,8; 8,9]
Min; Max	1,3+; 16,7	1,4+; 22,8+
Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten in der ITT-OS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline gemäß unabhängigem Review		
(1) Bestes Ansprechen basierend auf der Bewertung des unabhängigen Reviews gemäß RECIST1.1		
(2) Patienten ohne post-Baseline Bestimmung des Ansprechens		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- (3) Objektives Ansprechen definiert als komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR)
- (4) Clopper-Pearson-Methode (1934)
- (5) Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG-PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)
- (6) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl der randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß BICR zu Baseline; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; BICR = *Blinded Independent Central Review*; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; Min = Minimum; Max = Maximum; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; + = Der beobachtete Wert stammt von einem zensierten Patienten.

In beiden Studienarmen lag bei über 80 % der Patienten zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews vor (340/410 Patienten [82,9 %] im Tucatinib-Arm bzw. 171/202 Patienten [84,7 %] im Kontrollarm) (Tabelle 4-29). Unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zeigen zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 138/340 Patienten (40,6 %) mit messbarer Erkrankung zu Baseline ein Therapieansprechen gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews, während unter Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin der Anteil mit 39/171 Patienten (22,8 %) etwa halb so groß ist.

Für alle analysierten Effektmaße ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der objektiven Ansprechrate zugunsten der Tucatinib-Kombination (RR = 1,78 [95 %-KI: 1,24; 2,32]; OR = 2,31 [95 %-KI: 1,52; 3,51]; RD = 0,18 [0,10; 0,26]). Ein partielles Ansprechen zeigen 135 der Patienten (39,7 %) im Tucatinib-Arm vs. 37 Patienten (21,6 %) im Kontrollarm.

Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens beträgt bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 8,3 Monate [95 %-KI: 6,2; 9,7] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 6,3 Monaten [95 %-KI: 5,8; 8,9] im Kontrollarm.

Somit unterstützt die Analyse des durch den unabhängigen Review bestätigten objektiven Therapieansprechens den Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin beim Gesamtüberleben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse 3: Gesamtüberleben für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
198	68 (34,3)	130 (65,7)	18,1 [15,5; N.A.]	93	46 (49,5)	47 (50,5)	12,0 [11,2; 15,2]	0,583 [0,398; 0,853]	0,0050

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten in der ITT-OS-Population mit Hirnmetastasen zu Baseline

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Bei 198/410 (48,3 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 93/202 (46,0 %) der Patienten im Kontrollarm lagen zu Baseline Hirnmetastasen, entweder aktuell oder in der Vorgeschichte vor. Bei einem relevanten Anteil dieser Patienten waren die Hirnmetastasen zu Baseline „aktiv“, d. h. entweder unbehandelt (66/291 Patienten d. h. 22,7 %) oder zuvor behandelt worden und progredient (52/291 Patienten d. h. 17,9 %) (Tabelle 4-15).

Für das Gesamtüberleben zeigt sich für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,583; 95 %-KI: [0,398; 0,853]) (Tabelle 4-30). Damit wird das Sterberisiko für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 42 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit beträgt 18,1 Monate [95 %-KI: 15,5; N.A.] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 12,0 Monaten [95 %-KI: 11,2; 15,2] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane Überleben für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 6,1 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

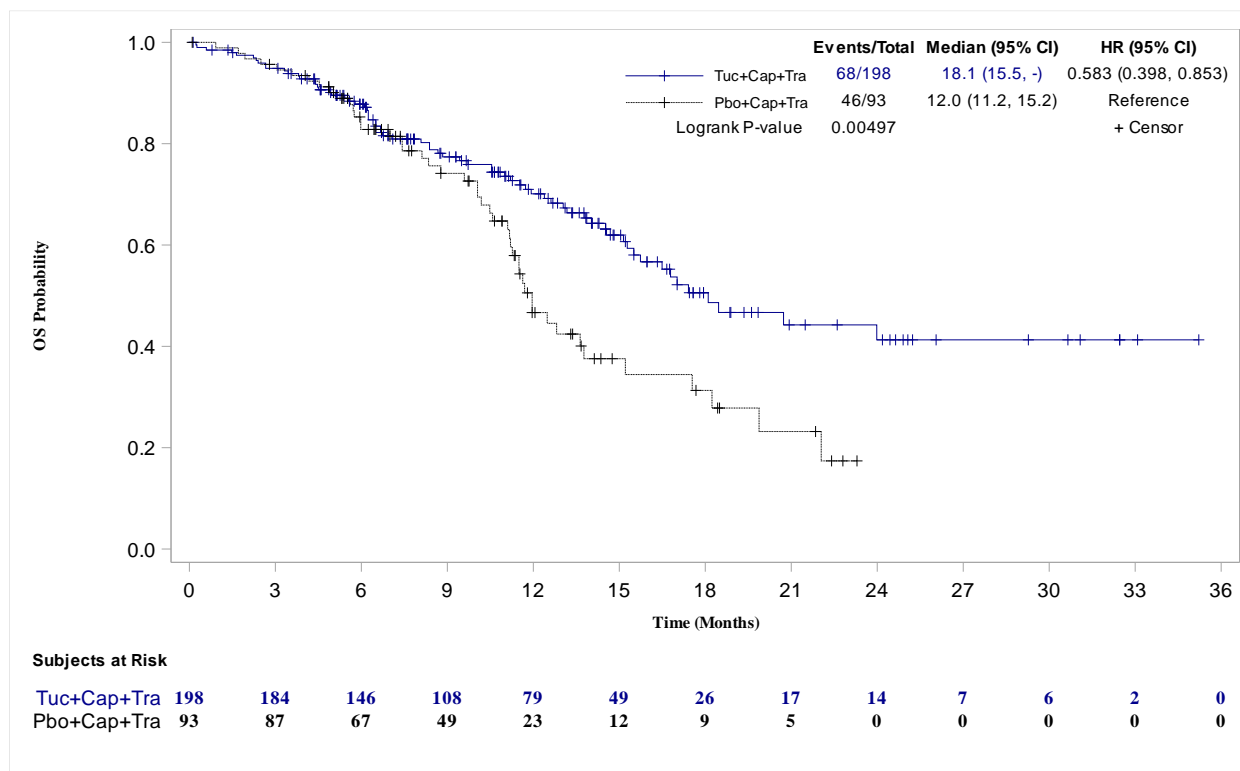


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse 4: PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ^(3, 4)
198	106 (53,5)	92 (46,5)	7,6 [6,2; 9,5]	93	51 (54,8)	42 (45,2)	5,4 [4,1; 5,7]	0,483 [0,339; 0,689]	< 0,0001

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten in der ITT-OS-Population mit Hirnmetastasen zu Baseline

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(4) Berechnet mittels Re-Randomisierungsverfahren (nach Rosenberger und Lachin, 2002)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Für das progressionsfreie Überleben gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews zeigt sich für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,483; 95 %-KI: [0,339; 0,689]) (Tabelle 4-31). Damit wird das Risiko für Progression oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Hirnmetastasen durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 52 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Das mediane PFS beträgt 7,6 Monate [95 %-KI: 6,2; 9,5] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 5,4 Monaten [95 %-KI: 4,1; 5,7] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 2,2 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Die Kaplan-Meier-Kurve für PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

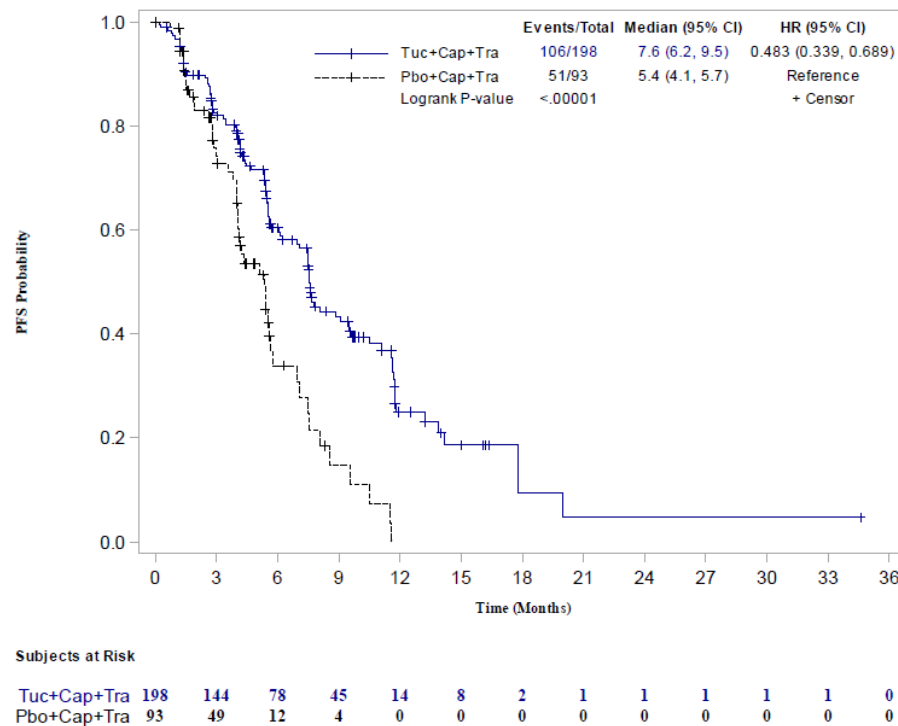


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse 5: Intrakranielles PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Tabelle 4-32: Ergebnisse für intrakranielles PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus der Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes ZNS-PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes ZNS-PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
198	71 (35,9)	127 (64,1)	9,9 [8,0; 13,9]	93	46 (49,5)	47 (50,5)	4,2 [3,6; 5,7]	0,322 [0,216; 0,479]	< 0,0001

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline in der ITT-OS-Population

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; IRS; BICR = *Blinded Independent Central Review*

Für das intrakranielle PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes zeigt sich bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,322; 95 %-KI: [0,216; 0,479]) (Tabelle 4-32). Damit wird das Risiko für einen Progress im Gehirn oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 68 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit ohne Progression im Gehirn beträgt 9,9 Monate [95 %-KI: 8;0; 13,9] im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 4,2 Monaten [95 %-KI: 3,6; 5,7] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 5,7 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ZNS-Progress oder dem Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

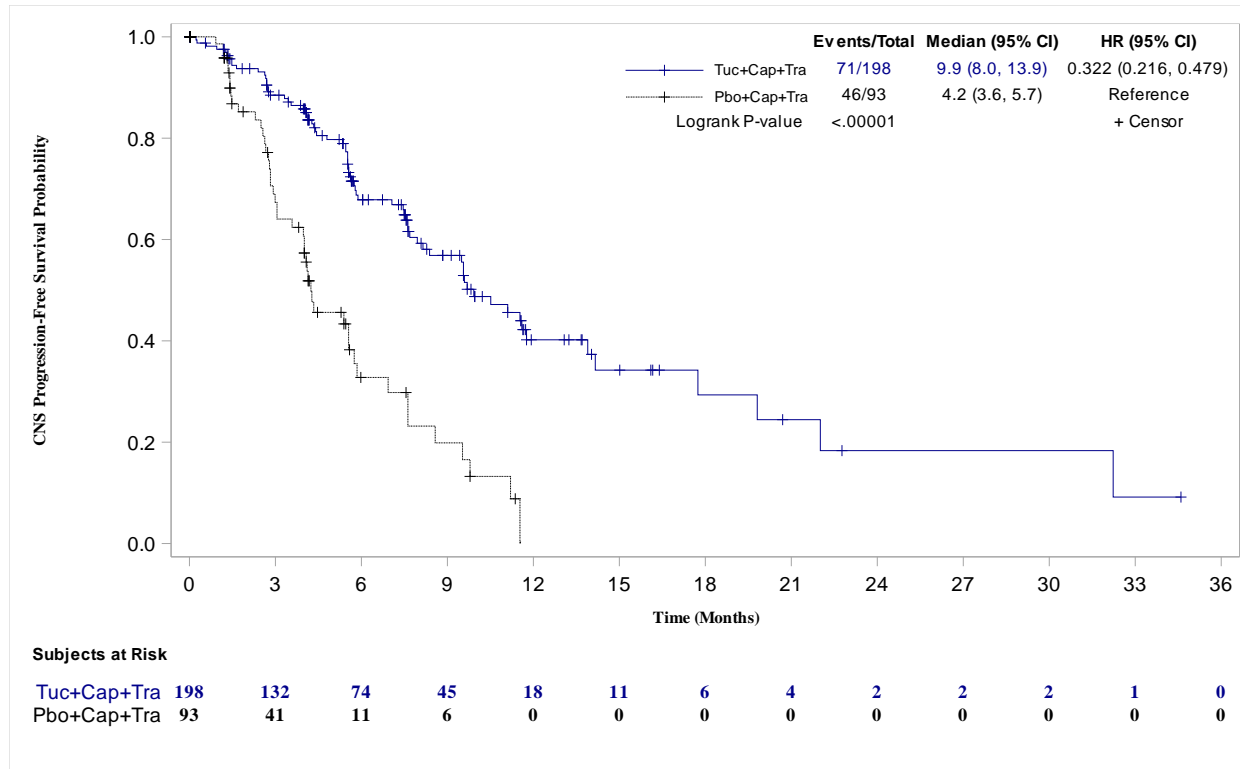


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für intrakranielles PFS gemäß Prüfarzt für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Fazit zum Gesamtüberleben

Zusammenfassend wird bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, das Sterberisiko durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bezogen auf die Gesamtpopulation um etwa 34 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt. So wurde durch die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin eine Verlängerung des medianen Überlebens um 4,5 Monate erreicht.

Statistisch signifikante Vorteile sowohl bezogen auf das PFS als auch die objektive Ansprechrates und eine mit 44,9 % vs. 26,6 % deutlich erhöhte 24-Monats-Überlebensrate bestätigen den Behandlungsvorteil zugunsten von Tucatinib in der Gesamtpopulation.

Bei etwa der Hälfte der Patienten in der Studie HER2CLIMB lagen zu Baseline Hirnmetastasen vor. Die aufgrund der außerordentlichen klinischen Relevanz dieser Population dargestellten Analysen bestätigen die in der Gesamtpopulation beobachteten Vorteile zugunsten von Tucatinib. So wurde durch die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline eine Reduktion des Sterberisikos um etwa 42 % erzielt, die mit einer Verlängerung des medianen Überlebens um 6,1 Monate gegenüber der Kontrolle einhergeht. Sowohl für das PFS unabhängig von der Stelle, an der der erste Progress auftrat als auch für den Endpunkt intrakranielle PFS, der speziell die Zeit bis zur Progression im Gehirn misst, sind statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zu verzeichnen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Auf der VAS von 0 bis 100 bewerten Patienten die Frage nach ihrem Gesundheitszustand, wobei 0 dem <i>schlechtesten</i> vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht. Die EQ-5D-VAS wurde an Tag 1 des ersten Zyklus, dann zu jedem zweiten Zyklus (Zyklen 3 bis 9) und danach jedem dritten Zyklus (beginnend mit Zyklus 12) sowie bei der <i>Follow-Up</i>-Visite 30 Tage nach Ende der Behandlung erhoben.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes wurde für das vorliegende Dossier analysiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 bzw. mindestens 10 Punkte (validierte MID). Patienten ohne Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte wurden zensiert.</p> <p>Die Analyse beruht auf der ITT-Population. Der EQ-5D-Fragebogen wurde mit Protokoll Version 7 vom 30. August 2017 in die Studie aufgenommen. Daher konnten lediglich Patienten, die Protokoll Version 7 oder einer späteren Version zustimmten, in der Analyse des EQ-5D berücksichtigt werden. Im Tucatinib-Arm lag für 217/410 Patienten in der ITT-Population (52,9 %) ein gültiger Baseline-Wert vor und im Kontrollarm für 112 /202 Patienten (55,4 %).</p> <p>Analysezeitpunkt war der Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 % KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG-PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: Zeit bis zur Verschlechterung der EQ5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (validierte MID); (S. 105) • Sensitivitätsanalyse: Veränderung der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf einschließlich Therapieeffekt über den gesamten Studienverlauf (MMRM) (S. 110)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; VAS = Visuelle Analogskala; MID = Minimaler relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*); MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS in HER2CLIMB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die EQ-5D-VAS ist ein validiertes Instrument für die Erhebung des Gesundheitszustands und die MID für die im Dossier dargestellte Analyse ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der Fragebogen EQ-5D wurde mit Protokoll Version 7.0 vom 30.08.2017 und damit nach Beginn des Einschlusses von Patienten in die Studie als Endpunkt aufgenommen. In beiden Behandlungsarmen konnten daher mehr als 40 % der Patienten in der ITT-OS-Population nicht in die Analyse mit eingehen. Der Anteil der Patienten mit gültigem Baseline-Wert bezogen auf die ITT-OS-Population war mit 52,9 % der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 55,4 % im Kontrollarm

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Nichtberücksichtigung von Patienten in der Analyse beruht weder auf Protokollverletzungen noch auf Lost-to-follow-up Patienten. Alle Patienten, die in die Analyse gingen, wurden entsprechend ihrer Gruppeneinteilung berücksichtigt. Somit kann das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

Die Berücksichtigungsanteile für die EQ-5D-VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ5D-VAS wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-35: Berücksichtigungsanteile für die EQ5D-VAS aus Studie HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Rücklaufquoten EQ-5D-VAS	Tuca+Tras+Cape N = 410		Tras+Cape N = 202	
	Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	Anzahl und Anteil der Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)	Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	Anzahl und Anteil der Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)
Studienbeginn (Zyklus 1)	217	217 (100)	112	112 (100)
Zyklus 3	194	183 (94,3)	95	91 (95,8)
Zyklus 5	171	157 (91,8)	75	70 (93,3)
Zyklus 7	150	134 (89,3)	63	54 (85,7)
Zyklus 9	100	90 (90,0)	46	39 (84,8)
Zyklus 12	63	52 (82,5)	23	21 (91,3)
Zyklus 15	39	35 (89,7)	14	12 (85,7)
Zyklus 18	22	20 (90,0)	3	3 (100)
Zyklus 21	10	10 (100)	0	0 (N.A.)
Zyklus 24	4	3 (75,0)	0	0 (N.A.)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Rücklaufquoten EQ-5D-VAS	Tuca+Tras+Cape N = 410		Tras+Cape N = 202	
	Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	Anzahl und Anteil der Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)	Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	Anzahl und Anteil der Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)
Zyklus 27	1	1 (100)	0	0 (N.A)
30-Tage-Flollow-up	105	76 (72,4)	67	45 (N.A)

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten in der ITT-OS-Population mit Baseline-Wert für EQ5D-VAS

(1) Der EQ-5D-Fragebogen wurde mit Protokoll Version 7 vom 30. August 2017 in die Studie aufgenommen. Demnach konnten nur Patienten, die Protokoll Version 7 oder einer späteren Version zustimmten, in der Analyse des EQ5D-VAS berücksichtigt werden (217 Patienten im Tucatinib-Arm und 112 Patienten im Kontrollarm).

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; EQ5D-5L = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level*; VAS = Visuelle Analogskala; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl auswertbarer Patienten; N.A.= Nicht berechenbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Zeit bis zur Verschlechterung der EQ5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

EQ-5D-VAS	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechte rung in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechte rung in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
MID 7	217	73 (33,6)	144 (66,4)	N.A. [7,6; N.A.]	112	42 (37,5)	70 (62,5)	5,8 [4,3; N.A.]	0,807 [0,552; 1,181]	0,2605
MID 10	217	71 (32,7)	146 (67,3)	N.A. [7,7; N.A.]	112	40 (35,7)	72 (64,3)	6,7 [4,3; N.A.]	0,822 [0,558; 1,212]	0,3126

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten mit Baseline Wert für EQ5D-VAS in der ITT-OS-Population

- (1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)
- (2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) gemäß IRS
- (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) gemäß IRS

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; EQ5D-VAS = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*-Visuelle Analogskala ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; IRS = *Interactive Response System*; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ5D-VAS um 7 bzw. 10 Punkte zeigt zum dargestellten Datenschnitt für beide MIDs einen numerischen Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (MID 7: HR = 0,807 [95 %-KI: 0,552; 1,181] bzw. MID 10: HR = 0,822 [95 %-KI: 0,558; 1,212]) (Tabelle 4-36). Damit zeigt sich unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ein Trend für eine Reduktion des Risikos für eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels EQ-5D-VAS im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ5D-VAS um 7 bzw. 10 Punkte sind in Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 dargestellt.

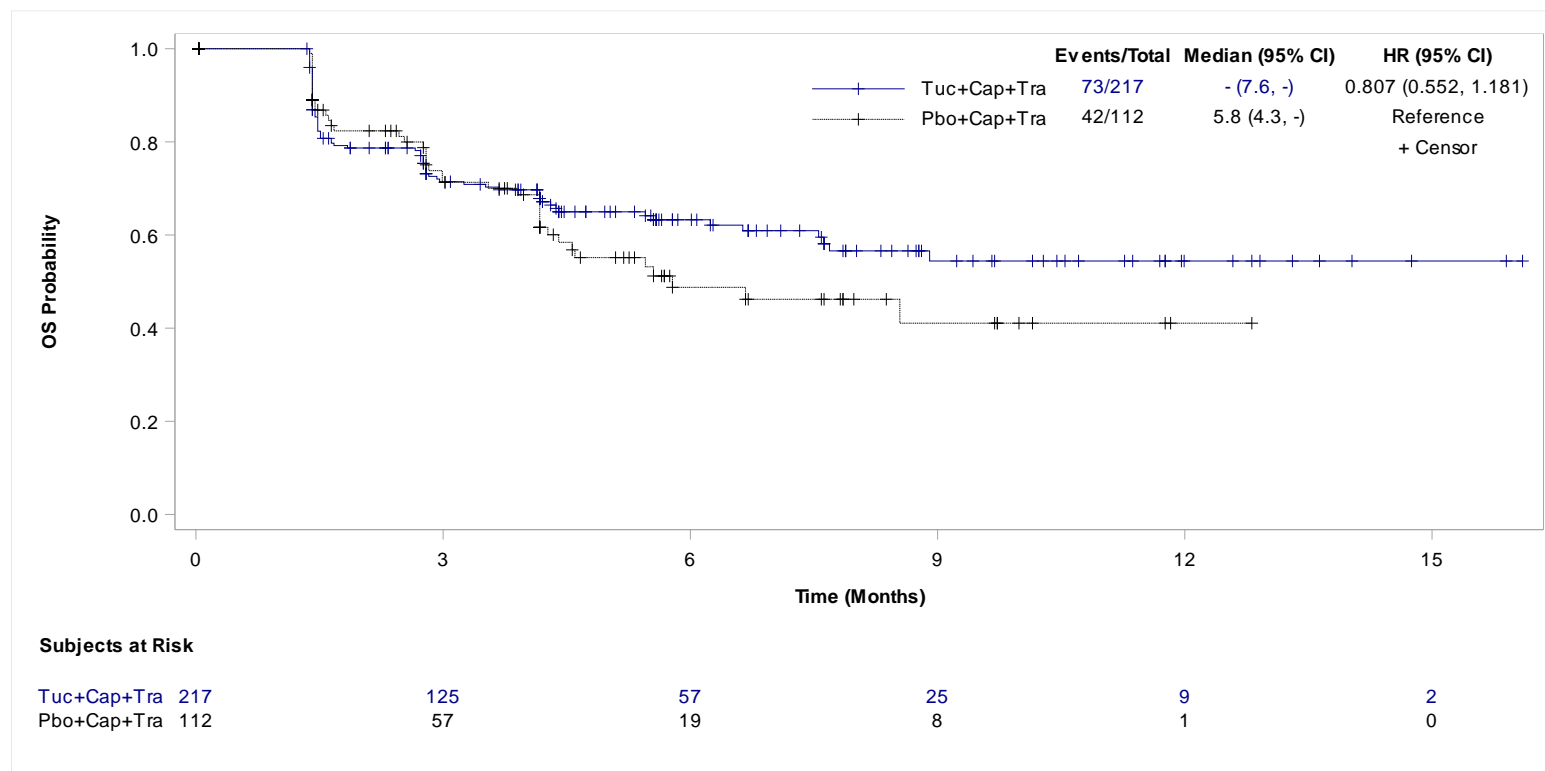


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

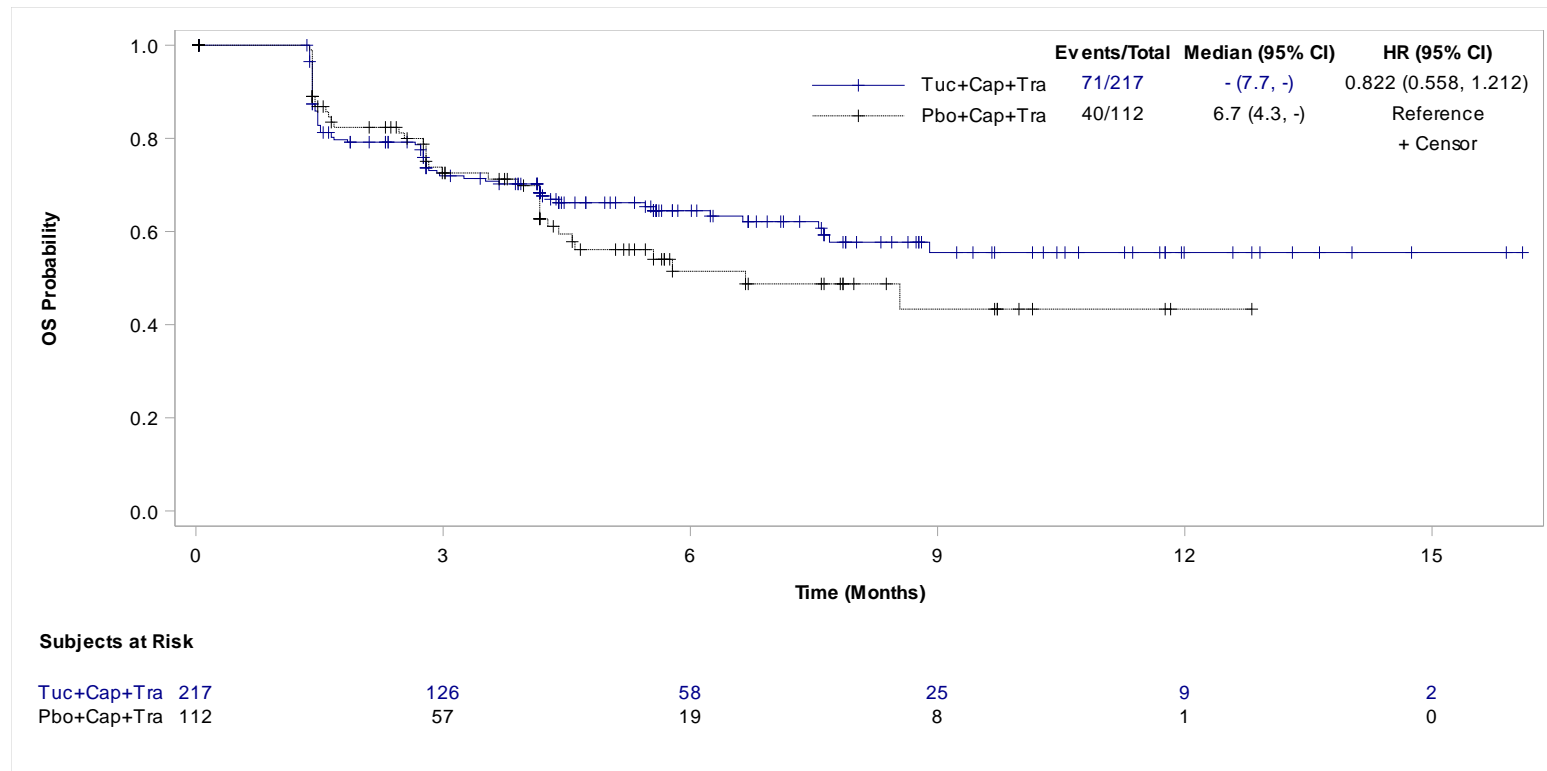


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 10 Punkte aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Sensitivitätsanalyse: Änderung der EQ5D-VAS über den Beobachtungszeitraum

Im Folgenden sind die Mittelwerte für den EQ5D-VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 4-3) einschließlich graphischer Darstellung sowie dem Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum (siehe Abbildung 4-9) dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Mittelwerte für den EQ5D-VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten zum Zeitpunkt der primären Analyse

	Tuca+Tras+Cape N = 410		Tras+Cape N = 202	
	Anzahl der Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	MW (SD)	Anzahl Patienten mit EQ5D-VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾	MW (SD)
Studienbeginn (Zyklus 1)	217	71,7 (19,0)	112 (100)	72,4 (21,6)
Zyklus 3	183	71,8 (19,9)	91 (95,8)	76,7 (16,9)
Zyklus 5	157	75,2 (19,3)	70 (93,3)	78,3 (16,3)
Zyklus 7	134	77,7 (17,8)	54 (85,7)	73,4 (19,9)
Zyklus 9	90	79,1 (15,3)	39 (84,8)	78,8 (19,2)
Zyklus 12	52	77,8 (14,7)	21 (91,3)	82,8 (11,3)
Zyklus 15	35	76,3 (14,6)	12 (85,7)	82,5 (10,4)
Zyklus 18	20	81,1 (13,1)	3 (100)	90,0 (10,0)
Zyklus 21	10	83,5 (12,5)	0 (N.A.)	N.A.
Zyklus 24	3	85,0 (5,0)	0 (N.A.)	N.A.
Zyklus 27	1	95,0 (N.A.)	0 (N.A.)	N.A.
30-Tage-Flollow-up	76	68,2 (25,6)	45 (N.A.)	68,6 (23,7)

Datenschnitt: 04.09.2019; Population: Patienten mit Baseline-Wert für EQ5D-VAS in der ITT-OS-Population

(1) Der EQ5D-5L-Fragebogen wurde mit Protokoll Version 7 vom 30. August 2017 in die Studie aufgenommen. Demnach konnten nur Patienten, die Protokoll Version 7 oder einer späteren Version zustimmten, in der Analyse des EQ5D VAS berücksichtigt werden (217 Patienten im Tucatinib-Arm und 112 Patienten im Kontrollarm).

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; EQ5D-5L = *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level*; VAS = Visuelle Analogskala; N = Anzahl randomisierter Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

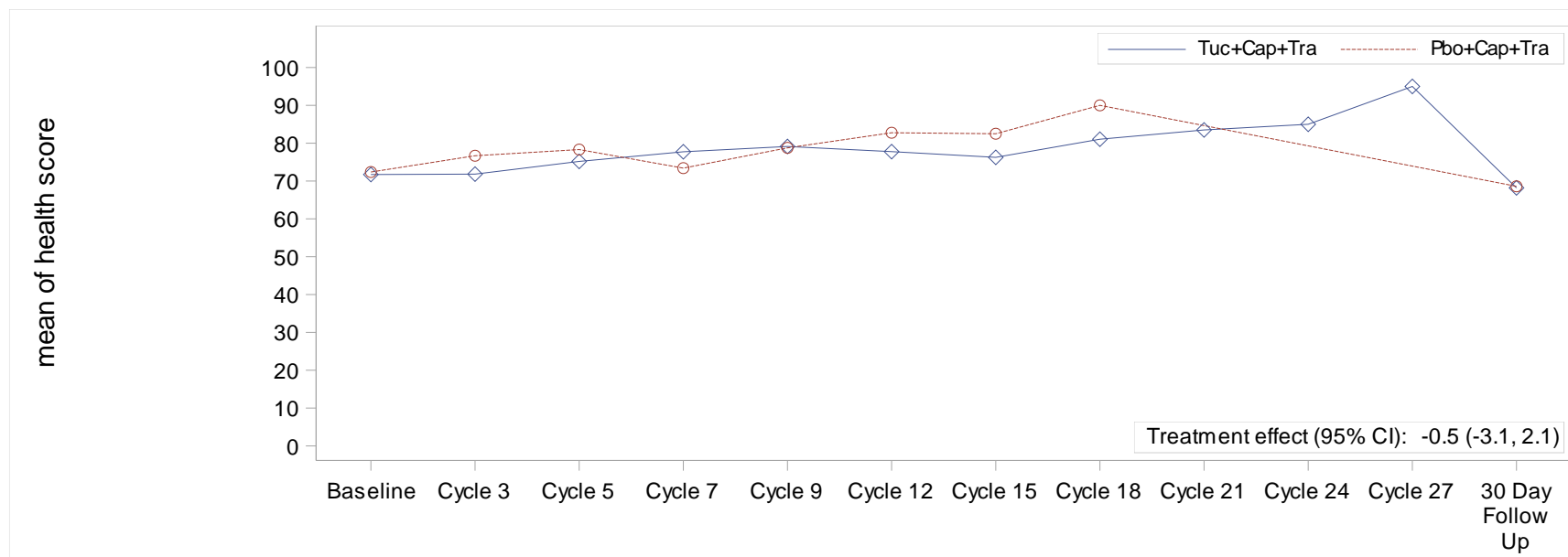


Abbildung 4-9: Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse
Treatment Effect = Behandlungseffekt (Mittelwertdifferenz) über den Beobachtungszeitraum berechnet mittels MMRM (*Mixed-Effects Model with Repeated Measures*) mit Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt und Baseline-Wert als feste Effekte und Interaktionsterm für Behandlung und Erhebungszeitpunkt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind in Abbildung 4-9 dargestellt. In beiden Behandlungsarmen bleibt der Gesundheitszustand gemessen an den Mittelwerten der EQ-5D-VAS von Baseline bis Zyklus 18 relativ konstant. Bezogen auf den Behandlungseffekt über Zeit zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Mittelwertdifferenz = -0,5 [95 %-KI: -3,1; 2,1]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Hospitalisierungen wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis aufgezeichnet. Patiententjahre wurden für jeden Patienten berechnet als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo der Trastuzumab oder Capecitabin) bis 37 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Analysezeitpunkt war der Datenschnitt für die primäre Analyse (04.09.2019).</p> <p>Die Darstellung erfolgt gemäß der im Studienprotokoll geplanten Analyse rein deskriptiv, anhand von Mittelwert einschließlich Standardabweichung und 95 %-KI sowie Median, Minimum und Maximum.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz von Hospitalisierungen pro Patiententjahr • Gesamtdauer der Hospitalisierungen (in Tagen) pro Patiententjahr • Anzahl der Hospitalisierungen pro Studienarm einschließlich Grund für die Hospitalisierung • Anzahl der Besuche in der Notaufnahme pro Patiententjahr
KI = Konfidenzintervall; ITT = Intent-to-treat	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierungen in HER2CLIMB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung beobachtet werden. Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ ist somit als hoch anzusehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape
	N = 404	N = 197
Kumulative Inzidenz von Hospitalisierungen pro Patientenjahr⁽¹⁾		
n	404	197
MW (SD)	0,9 (2,7)	1,1 (2,6)
Median	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 37,5	0,0; 23,1
95 %-KI	0,6; 1,1	0,7; 1,4
Gesamtlänge der Hospitalisierungen (in Tagen) pro Patientenjahr⁽¹⁾		
n	94	51
MW (SD)	25,0 (31,4)	32,4 (49,9)
Median	12,3	16,1
Min; Max	1,4; 178,7	0,9; 263,5
95 %-KI	18,5; 31,4	18,4; 46,5
Gesamtzahl der Hospitalisierungen pro Studienarm		
Anzahl insgesamt	143	75
Grund für die Hospitalisierung		
UE	124 (86,7)	64 (85,3)
Geplante Hospitalisierung (außer wegen UE)	10 (7,0)	6 (8,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape
	N = 404	N = 197
Ambulante OP	3 (2,1)	0
Andere	6 (4,2)	65 (6,7)
Besuche in der Notaufnahme pro Patientenjahr⁽¹⁾		
n	52	29
MW (SD)	3,1 (2,4)	3,3 (2,6)
Median	2,2	2,7
Min; Max	0,3; 10,0	0,9; 11,6
95 %-KI	2,4; 3,8	2,3; 4,3
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population		
(1) Patientenjahr berechnet jeden Patienten berechnet als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 37 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis.		
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; KI = Konfidenzintervall; UE = Unerwünschtes Ereignis		

Die kumulative Inzidenz von Hospitalisierungen pro Patientenjahr (Mittelwert [SD]) war zum Zeitpunkt der primären Analyse mit 0,9 [2,7] im Tucatinib-Arm bzw. 1,1 [2,6] im Kontrollarm zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-40). Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 12,3 Tage im Tucatinib-Arm vs. 16,1 Tage im Kontrollarm. Der häufigste Grund für Hospitalisierungen waren in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse, wobei der Anteil der Hospitalisierungen aufgrund von UE mit 86,7 % aller Hospitalisierungen im Tucatinib-Arm und 85,3 % im Kontrollarm zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war. Ebenso war die Anzahl der Besuche in der Notaufnahme pro Patientenjahr zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Hospitalisierungen aufgrund von UE, und damit der weitaus überwiegende Teil aller dokumentierten Hospitalisierungen in der Studie HER2CLIMB, wurden per Definition als schwerwiegendes UE erfasst. Die vollständige Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt SUE erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 und die Darstellung der Subgruppenanalysen für SUE in Abschnitt 4.3.1.3.2. Um Doppelbewertungen zu vermeiden, wurde auf weitere Analysen sowie die Darstellung von Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierungen verzichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt Hospitalisierungen liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte zu Nebenwirkungen

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Es wurden alle UE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eingetreten war, wurden zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis oder dem spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass sie noch am Leben waren, zensiert (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die nach Entblindung der Studie im Anschluss an die primäre Analyse vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechselten, wurden ebenfalls 30 Tage nach der letzten Placebo-Dosis zensiert, d. h. Ereignisse, die nach dem Wechsel in den Tucatinib-Arm (+30 Tage) auftraten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>In den Analysen wurden alle UE berücksichtigt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zur Therapie hergestellt werden konnte.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020) kodiert.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Auswertung der Gesamtrate wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Ereignisse, die potenziell einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, durchgeführt. Hierzu wurden im ersten Schritt alle berichteten UE auf PT-Ebene selektiert, die der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zuzuordnen sind. Im zweiten Schritt wurden von diesen PT solche identifiziert, die dem <i>High Level Term</i> (HLT) „Onkologische Komplikationen und Notfälle“ zuzuordnen sind. Die im zweiten Schritt identifizierten PT („Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“) wurden ausgeschlossen und in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Dargestellte Analysezeitpunkte sind der primäre Datenschnitt (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 %-KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse 1: Gesamtrate der UE (S. 118) • Sensitivitätsanalyse: Gesamtrate der UE ohne potenziell progressionsbedingte Ereignisse (Anhang 4-G) • Hauptanalyse 2: UE nach SOC und PT (jegliche UE ab Inzidenzen von mindestens 10 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm); (S. 122) • Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Abklingen der Ereignisse von Diarrhoe (PT)
<p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); ITT = <i>Intent-to-treat</i>; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i></p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in HER2CLIMB

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	Ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie anschließend entblindet, d. h. Patienten und Prüfarzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation. OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progressive-free Survival</i>); ORR; = Objektive Ansprechrte (<i>Objective Response Rate</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) auftraten, werden somit nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse 1: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)									
404	401 (99,3)	3 (0,7)	4,0 [4,0; 5,0]	197	191 (97,0)	6 (3,0)	8,0 [6,0; 10,0]	1,548 [1,290; 1,858]	< 0,0001
3. Datenschnitt (29.05.2020)									
404	401 (99,3)	3 (0,7)	4,0 [3,0; 5,0]	197	191 (97,0)	6 (3,0)	8,0 [6,0; 10,0]	1,552 [1,293; 1,862]	< 0,0001
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population									
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).									
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein nicht-stratifiziertes Cox-Modell berechnet									
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)									
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis = KI: Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) war bei 401 Patienten (99,3 %) im Tucatinib-Arm bzw. 197 Patienten (97 %) im Kontrollarm mindestens ein UE aufgetreten (Tabelle 4-43). Daraus ergibt sich bei einem HR von 1,548 [95 %-KI: 1,290; 1,858] ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin. Gemäß Kaplan-Meier-Schätzer betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE im Tucatinib-Arm 4 Tage und im Kontrollarm 8 Tage (Abbildung 4-10).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020) ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

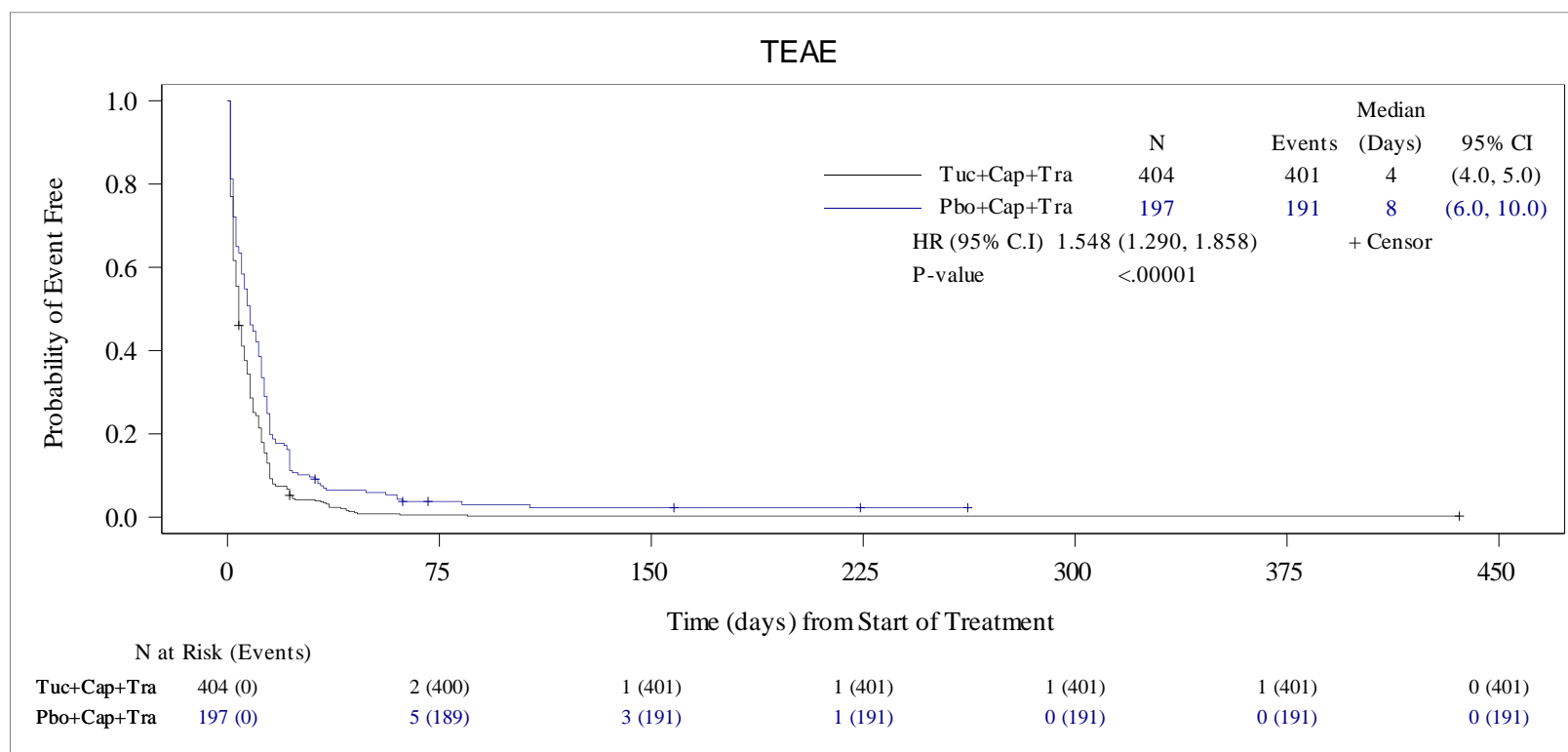


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

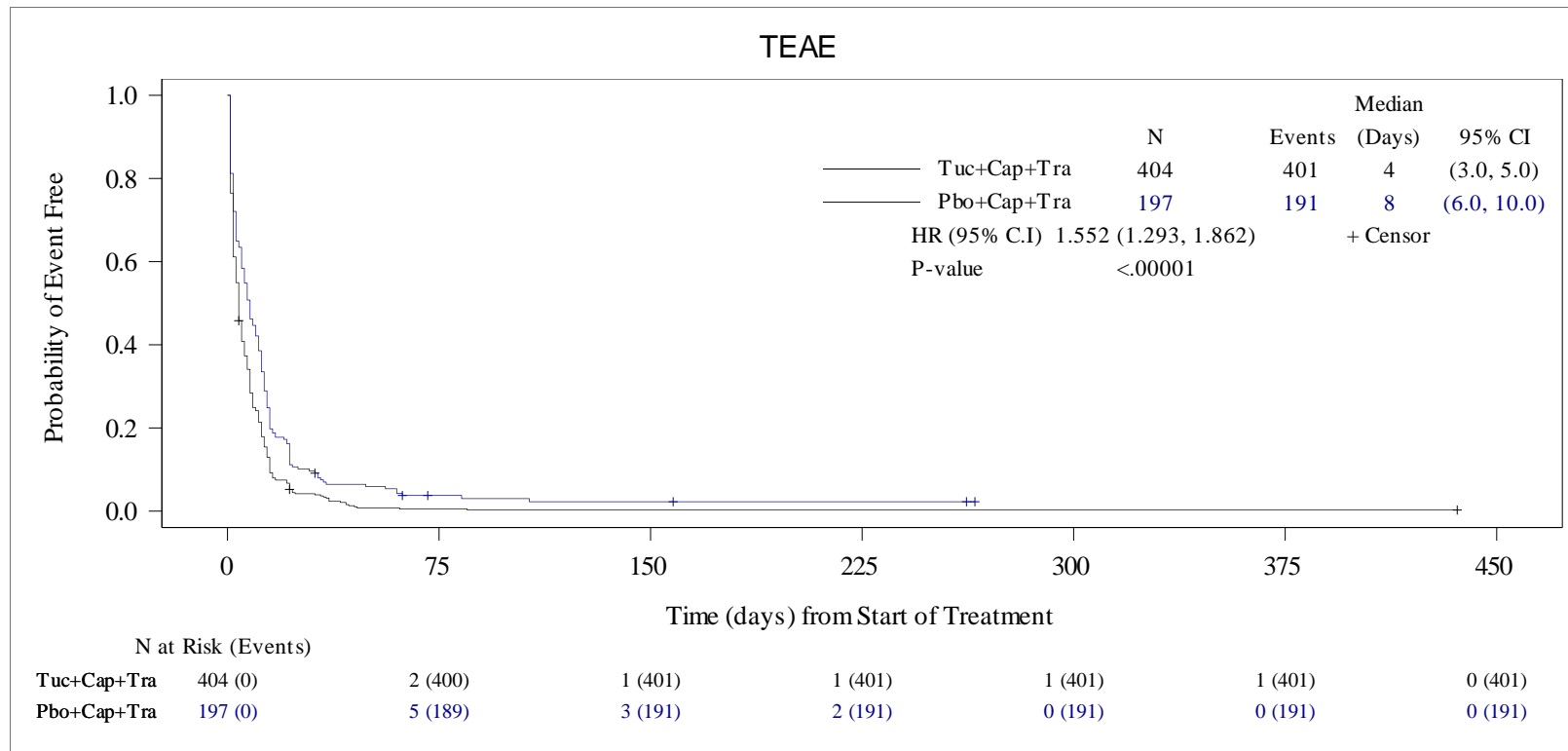


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020)

Sensitivitätsanalyse: Gesamtrate der UE ohne potenziell progressionsbedingte Ereignisse

Ereignisse, die mit einem Progress des Brustkrebses in Verbindung stehen, wurden bereits über den Endpunkt PFS erfasst. Um Doppelbewertungen zu vermeiden, blieben diese Ereignisse in der vorliegenden Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind sowohl zum Datenschnitt der primären Analyse als auch zum 3. Datenschnitt hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE und der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE konsistent mit der der Hauptanalyse. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für beide Datenschnitte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Hauptanalyse 2: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts zeigt sich für den Großteil der aufgetretenen UE auf Ebene der SOC und PT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-44).

Bezüglich der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (HR [95 %-KI]: 1,906 [95 %-KI: 1,567; 2,305]); „Untersuchungen“ (HR = 1,880 [95 %-KI: 1,441; 2,452]) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (HR = 1,516 [95 %-KI: 1,156; 1,989]) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Der Unterschied hinsichtlich der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ spiegelt sich auf PT-Ebene vor allem in statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich der UE „Diarrhoe“ (HR = 2,394 [95 %-KI: 1,916; 2,992]), „Übelkeit“ (HR = 1,502 [95 %-KI: 1,172; 1,925]) und „Stomatitis“ (HR = 1,867 [95 %-KI: 1,226; 2,841]) wider.

Die Unterschiede in der SOC „Untersuchungen“ lassen sich zu einem großen Anteil durch statistisch signifikante Unterschiede in den PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (HR = 1,923 [95 %-KI: 1,203; 3,074]), „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (HR = 3,129 [95 %-KI: 1,740; 5,626]), „Bilirubin im Blut erhöht“ (HR = 1,840 [95 %-KI: 1,122; 3,018]), „Kreatinin im Blut erhöht“ (HR = 9,066 [95 %-KI: 2,835; 28,992]) und „Gewicht erniedrigt“ (HR = 2,333 [95 %-KI: 1,218; 4,472]) erklären. Bei diesen PT handelt es sich um Laborparameter bzw. physiologische Messwerte und damit um nicht per se patientenrelevante Ereignisse.

In der SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ zeigt sich auf PT-Ebene lediglich für das UE „Hyperglykämie“ (HR = 3,554 [95 %-KI: 1,066; 11,850]) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Tucatinib. Da die obere Grenze des 95 %-KI nahe bei 1,0 liegt wird das Ausmaß des Effektes jedoch als geringfügig eingeschätzt.

Für einzelne PT in weiteren SOC zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: Für das PT „Pleuraerguss“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tucatinib (HR = 0,349 [95 %-KI: 0,144; 0,844]) und in den PT „Arthralgie“ (HR = 2,865 [95 %-KI: 1,414; 5,804]), „Muskelspasmen“ (HR = 3,309 [95 %-KI: 1,293; 8,468]); Epistaxis (HR = 2,262 [95 %-KI: 1,140; 4,488]) ein signifikanter Nachteil.

Bezüglich des PT „Obstipation“ ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin (HR = 0,638 [95 %-KI: 0,423; 0,962]). Da die obere Grenze des 95 %-KI nahe bei 1,0 liegt wird das Ausmaß des Effektes jedoch als geringfügig eingeschätzt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (HR = 1,329 [95 %-KI: 1,001; 1,763]) sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 2,116 [95 %-KI: 1,025; 4,369]) ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib. Allerdings stellen auch diese nur einen Effekt mit geringfügigem Ausmaß dar. Weitere signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib mit geringfügigem Ausmaß zeigen sich in den PT „Anämie“ (HR = 1,631 [1,023; 2,599]), „Erbrechen“ (HR = 1,490 [95 %-KI: 1,079; 2,057]), „Dysgeusie“ (HR = 2,699 [95 %-KI: 1,040; 7,004]) und „palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom“ (HR = 1,282 [95 %-KI: 1,019; 1,614]).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurde für UE der SOC „Erkrankungen der Nieren und der Harnwege“ kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festgestellt. (Tabelle 4-45). Darüber hinaus ergeben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der primären Analyse.

Die Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	382 (94,6)	162 (82,2)	1,906 [1,567; 2,305]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	327 (80,9)	105 (53,3)	2,394 [1,916; 2,992]	< 0,0001
PT: Übelkeit	236 (58,4)	86 (43,7)	1,502 [1,172; 1,925]	0,0013
PT: Erbrechen	145 (35,9)	50 (25,4)	1,490 [1,079; 2,057]	0,0155
PT: Stomatitis	103 (25,5)	28 (14,2)	1,867 [1,226; 2,841]	0,0036
PT: Abdominalschmerz	59 (14,6)	31 (15,7)	0,871 [0,562; 1,351]	0,5375
PT: Obstipation	59 (14,6)	39 (19,8)	0,638 [0,423; 0,962]	0,0321
PT: Dyspepsie	43 (10,6)	19 (9,6)	1,070 [0,622; 1,841]	0,8073
PT: Schmerzen Oberbauch	29 (7,2)	18 (9,1)	0,716 [0,396; 1,297]	0,2707
PT: Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	23 (5,7)	6 (3,0)	1,757 [0,713; 4,328]	0,2207
PT: Bauch aufgetrieben	22 (5,4)	9 (4,6)	1,176 [0,538; 2,572]	0,6843

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Mundtrockenheit	21 (5,2)	5 (2,5)	1,940 [0,729; 5,159]	0,1844
PT: Flatulenz	15 (3,7)	6 (3,0)	1,201 [0,466; 3,097]	0,7040
PT: Hämorrhoiden	11 (2,7)	1 (0,5)	5,009 [0,646; 38,844]	0,1232
PT: Mundulzeration	10 (2,5)	4 (2,0)	1,075 [0,336; 3,442]	0,9031
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	306 (75,7)	142 (72,1)	1,096 [0,896; 1,341]	0,3742
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	256 (63,4)	104 (52,8)	1,282 [1,019; 1,614]	0,0342
PT: Trockene Haut	38 (9,4)	18 (9,1)	0,960 [0,546; 1,688]	0,8865
PT: Hyperpigmentation der Haut	34 (8,4)	11 (5,6)	1,540 [0,780; 3,042]	0,2137
PT: Ausschlag makulopapulös	27 (6,7)	10 (5,1)	1,241 [0,597; 2,576]	0,5632
PT: Puritus	23 (5,7)	12 (6,1)	0,831 [0,411; 1,681]	0,6071
PT: Alopezie	19 (4,7)	7 (3,6)	1,168 [0,489; 2,785]	0,7269
PT: Onychomadesis	17 (4,2)	4 (2,0)	1,664 [0,557; 4,971]	0,3620
PT: Dermatitis akneiform	12 (3,0)	3 (1,5)	1,916 [0,540; 6,797]	0,3141
PT: Onychoklasie	11 (2,7)	6 (3,0)	0,788 [0,291; 2,134]	0,6390
PT: Ausschlag	11 (2,7)	7 (3,6)	0,711 [0,275; 1,837]	0,4815
PT: Erythem	10 (2,5)	5 (2,5)	0,870 [0,296; 2,555]	0,8000
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	252 (62,4)	120 (60,9)	1,039 [0,834; 1,295]	0,7324
PT: Fatigue	182 (45,0)	85 (43,1)	1,007 [0,776; 1,306]	0,9595
PT: Peripheres Ödem	42 (10,4)	20 (10,2)	0,879 [0,511; 1,511]	0,6405
PT: Asthenie	29 (7,2)	15 (7,6)	0,881 [0,470; 1,651]	0,6922

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Fieber	21 (5,2)	8 (4,1)	1,184 [0,524; 2,677]	0,6847
PT: Schüttelfrost	16 (4,0)	9 (4,6)	0,760 [0,333; 1,734]	0,5143
PT: Grippeähnliche Erkrankung	16 (4,0)	5 (2,5)	1,416 [0,517; 3,874]	0,4984
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	15 (3,7)	3 (1,5)	1,898 [0,542; 6,646]	0,3162
SOC: Untersuchungen	241 (59,7)	71 (36,0)	1,880 [1,441; 2,452]	< 0,0001
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	86 (21,3)	22 (11,2)	1,923 [1,203; 3,074]	0,0063
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	81 (20,0)	13 (6,6)	3,129 [1,740; 5,626]	0,0001
PT: Bilirubin im Blut erhöht	75 (18,6)	20 (10,2)	1,840 [1,122; 3,018]	0,0156
PT: Kreatinin im Blut erhöht	56 (13,9)	3 (1,5)	9,066 [2,835; 28,992]	0,0002
PT: Gewicht erniedrigt	54 (13,4)	11 (5,6)	2,333 [1,218; 4,472]	0,0107
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	25 (6,2)	6 (3,0)	1,909 [0,778; 4,681]	0,1579
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	19 (4,7)	5 (2,5)	1,783 [0,665; 4,779]	0,2504
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (4,5)	5 (2,5)	1,639 [0,608; 4,420]	0,3288
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	18 (4,5)	10 (5,1)	0,826 [0,381; 1,793]	0,6293
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (2,7)	7 (3,6)	0,733 [0,284; 1,894]	0,5220
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	206 (51,0)	80 (40,6)	1,260 [0,971; 1,636]	0,0824
PT: Harnwegsinfektion	43 (10,6)	15 (7,6)	1,262 [0,696; 2,288]	0,4432
PT: Infektion der oberen Atemwege	38 (9,4)	15 (7,6)	1,018 [0,555; 1,865]	0,9550
PT: Nasopharyngitis	20 (5,0)	12 (6,1)	0,656 [0,316; 1,360]	0,2568
PT: Paronychie	20 (5,0)	3 (1,5)	3,010 [0,894; 10,138]	0,0753

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
PT: Nagelinfektion	13 (3,2)	3 (1,5)	1,817 [0,516; 6,400]	0,3526
PT: Sinusitis	13 (3,2)	6 (3,0)	0,882 [0,334; 2,330]	0,7994
PT: Infektion lokalisiert	11 (2,7)	2 (1,0)	2,359 [0,522; 10,658]	0,2648
PT: Oraler Herpes	11 (2,7)	3 (1,5)	1,566 [0,435; 5,646]	0,4927
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	204 (50,5)	71 (36,0)	1,516 [1,156; 1,989]	0,0027
PT: Verminderter Appetit	100 (24,8)	39 (19,8)	1,259 [0,868; 1,826]	0,2252
PT: Hypokaliämie	64 (15,8)	24 (12,2)	1,222 [0,763; 1,957]	0,4050
PT: Hypomagnesiämie	35 (8,7)	9 (4,6)	1,815 [0,871; 3,780]	0,1115
PT: Dehydratation	31 (7,7)	10 (5,1)	1,451 [0,708; 2,973]	0,3089
PT: Hypophosphatämie	25 (6,2)	10 (5,1)	1,080 [0,513; 2,270]	0,8399
PT: Hyperglykämie	23 (5,7)	3 (1,5)	3,554 [1,066; 11,850]	0,0391
PT: Hyponatriämie	16 (4,0)	6 (3,0)	1,086 [0,422; 2,795]	0,8647
PT: Hypokalzämie	13 (3,2)	8 (4,1)	0,717 [0,296; 1,738]	0,4610
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	191 (47,3)	86 (43,7)	1,030 [0,796; 1,333]	0,8200
PT: Kopfschmerzen	87 (21,5)	40 (20,3)	0,947 [0,649; 1,382]	0,7787
PT: Periphere sensorische Neuropathie	47 (11,6)	12 (6,1)	1,857 [0,981; 3,517]	0,0573
PT: Schwindelgefühl	45 (11,1)	27 (13,7)	0,691 [0,425; 1,121]	0,1346
PT: Dysgeusie	30 (7,4)	5 (2,5)	2,699 [1,040; 7,004]	0,0413
PT: Paraesthesie	20 (5,0)	8 (4,1)	1,090 [0,477; 2,489]	0,8382
PT: Krampfanfall	11 (2,7)	2 (1,0)	1,953 [0,429; 8,897]	0,3870
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	183 (45,3)	67 (34,0)	1,329 [1,001; 1,763]	0,0490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
PT: Arthralgie	59 (14,6)	9 (4,6)	2,865 [1,414; 5,804]	0,0035
PT: Rückenschmerzen	45 (11,1)	23 (11,7)	0,766 [0,457; 1,285]	0,3127
PT: Schmerz in den Extremitäten	42 (10,4)	17 (8,6)	1,084 [0,613; 1,919]	0,7811
PT: Muskelspasmen	38 (9,4)	5 (2,5)	3,309 [1,293; 8,468]	0,0126
PT: Myalgie	26 (6,4)	9 (4,6)	1,275 [0,594; 2,738]	0,5327
PT: Muskuläre Schwäche	17 (4,2)	7 (3,6)	1,048 [0,434; 2,532]	0,9175
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17 (4,2)	7 (3,6)	0,973 [0,401; 2,362]	0,9513
PT: Knochenschmerzen	16 (4,0)	3 (1,5)	1,999 [0,578; 6,910]	0,2737
PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (3,7)	7 (3,6)	0,948 [0,385; 2,334]	0,9071
PT: Nackenschmerzen	11 (2,7)	3 (1,5)	1,322 [0,364; 4,807]	0,6713
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	171 (42,3)	73 (37,1)	1,107 [0,840; 1,459]	0,4693
PT: Husten	57 (14,1)	23 (11,7)	1,062 [0,651; 1,733]	0,8089
PT: Dyspnoe	48 (11,9)	23 (11,7)	0,924 [0,559; 1,527]	0,7567
PT: Epistaxis	47 (11,6)	10 (5,1)	2,262 [1,140; 4,488]	0,0195
PT: Schmerzen im Oropharynx	25 (6,2)	8 (4,1)	1,331 [0,598; 2,964]	0,4834
PT: Rhinorrhoe	21 (5,2)	5 (2,5)	1,901 [0,716; 5,047]	0,1970
PT: Nasenverstopfung	16 (4,0)	6 (3,0)	1,099 [0,428; 2,822]	0,8437
PT: Lungenembolie	13 (3,2)	5 (2,5)	0,947 [0,328; 2,729]	0,9190
PT: Pleuraerguss	10 (2,5)	11 (5,6)	0,349 [0,144; 0,844]	0,0195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	119 (29,5)	48 (24,4)	1,162 [0,829; 1,627]	0,3838
PT: Anämie	80 (19,8)	23 (11,7)	1,631 [1,023; 2,599]	0,0399
PT: Neutropenie	32 (7,9)	17 (8,6)	0,908 [0,503; 1,639]	0,7495
PT: Thrombozytopenie	25 (6,2)	11 (5,6)	1,051 [0,514; 2,149]	0,8908
PT: Leukopenie	10 (2,5)	7(3,6)	0,591 [0,223; 1,567]	0,2907
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	70 (17,3)	27 (13,7)	1,010 [0,641; 1,592]	0,9659
PT: Sturz	24 (5,9)	8 (4,1)	1,139 [0,504; 2,573]	0,7537
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	69 (17,1)	37 (18,8)	0,740 [0,493; 1,113]	0,1485
PT: Schlaflosigkeit	33 (8,2)	17 (8,6)	0,825 [0,455; 1,469]	0,5273
PT: Depression	17 (4,2)	1 (0,5)	6,718 [0,892; 50,613]	0,0645
PT: Angst	10 (2,5)	9 (4,6)	0,428 [0,172; 1,065]	0,0680
SOC: Augenerkrankungen	65 (16,1)	31 (15,7)	0,828 [0,536; 1,279]	0,3948
PT: Trockenes Auge	22 (5,4)	9 (4,6)	1,050 [0,480; 2,298]	0,9023
PT: Sehen verschwommen	13 (3,2)	8 (4,1)	0,611 [0,249; 1,500]	0,2823
PT: Tränensekretion verstärkt	12 (3,0)	5 (2,5)	1,004 [0,352; 2,867]	0,9940
SOC: Gefäßerkrankungen	64 (15,8)	21 (10,7)	1,387 [0,844; 2,281]	0,1970
PT: Hypertonie	18 (4,5)	9 (4,6)	0,852 [0,381; 1,907]	0,6972
PT: Hitzewallung	17 (4,2)	6 (3,0)	1,303 [0,513; 3,308]	0,5778
PT: Hypotonie	10 (2,5)	1 (0,5)	4,851 [0,621; 37,902]	0,1322

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	41 (10,1)	12 (6,1)	1,597 [0,836; 3,047]	0,1561
PT: Hyperbilirubinaemie	26 (6,4)	8 (4,1)	1,531 [0,691; 3,389]	0,2938
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (9,9)	9 (4,6)	2,116 [1,025; 4,369]	0,0428
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	30 (7,4)	11 (5,6)	1,234 [0,613; 2,483]	0,5552
SOC: Herzerkrankungen	24 (5,9)	15 (7,6)	0,660 [0,342; 1,272]	0,2140
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (5,2)	12 (6,1)	0,717 [0,348; 1,476]	0,3668
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	12 (3,0)	6 (3,0)	0,722 [0,268; 1,946]	0,5197
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (2,7)	4 (2,0)	1,097 [0,345; 3,487]	0,8755
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population (1) Jegliche UE ab Inzidenzen von $\geq 10\%$ bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mind. einem Behandlungsarm; MedDRA Version 22.0 (2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet. (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape: Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	382 (94,6)	164 (83,2)	1,913 [1,582; 2,312]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	331 (81,9)	106 (53,8)	2,426 [1,943; 3,029]	< 0,0001
PT: Übelkeit	241 (59,7)	88 (44,7)	1,493 [1,168; 1,909]	0,0014
PT: Erbrechen	149 (36,9)	51 (25,9)	1,481 [1,076; 2,038]	0,0161
PT: Stomatitis	105 (26,0)	28 (14,2)	1,903 [1,252; 2,893]	0,0026
PT: Abdominalschmerz	66 (16,3)	32 (16,2)	0,895 [0,584; 1,372]	0,6121
PT: Obstipation	66 (16,3)	42 (21,3)	0,610 [0,410; 0,907]	0,0147
PT: Dyspepsie	44 (10,9)	19 (9,6)	1,059 [0,615; 1,822]	0,8371
PT: Schmerzen Oberbauch	33 (8,2)	17 (8,6)	0,831 [0,459; 1,503]	0,5399
PT: Gastro-ösophagale Refluxkrankheit	24 (5,9)	7 (3,6)	1,543 [0,660; 3,607]	0,3169
PT: Bauch aufgetrieben	26 (6,4)	10 (5,1)	1,136 [0,542; 2,382]	0,7348
PT: Mundtrockenheit	22 (5,4)	5 (2,5)	1,988 [0,750; 5,269]	0,1671
PT: Flatulenz	17 (4,2)	6 (3,0)	1,240 [0,484; 3,177]	0,6535
PT: Zahnschmerz	13 (3,2)	5 (2,5)	0,939 [0,331; 2,661]	0,9057
PT: Hämorrhoiden	11 (2,7)	1 (0,5)	5,024 [0,648; 38,955]	0,1225
PT: Mundulzeration	11 (2,7)	4 (2,0)	1,193 [0,378; 3,760]	0,7637
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	313 (77,5)	144 (73,1)	1,071 [0,877; 1,308]	0,5018
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	262 (64,9)	105 (53,3)	1,280 [1,019; 1,609]	0,0342
PT: Trockene Haut	41 (10,1)	18 (9,1)	1,026 [0,587; 1,792]	0,9286

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
3. Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Puritus	36 (8,9)	182 (92,4)	0,949 [0,515; 1,750]	0,8672
PT: Hyperpigmentation der Haut	34 (8,4)	11 (5,6)	1,539 [0,779; 3,041]	0,2143
PT: Ausschlag makulopapulös	30 (7,4)	10 (5,1)	1,305 [0,633; 2,689]	0,4708
PT: Alopezie	23 (5,7)	7 (3,6)	1,375 [0,588; 3,212]	0,4623
PT: Onychomadesis	17 (4,2)	4 (2,0)	1,660 [0,556; 4,957]	0,3641
PT: Dermatitis akneiform	12 (3,0)	3 (1,5)	1,920 [0,541; 6,808]	0,3127
PT: Erythem	12 (3,0)	5 (2,5)	1,053 [0,370; 2,998]	0,9223
PT: Onychoklasie	12 (3,0)	7 (3,6)	0,710 [0,279; 1,810]	0,4737
PT: Eingewachsener Nagel	10 (2,5)	3 (1,5)	1,265 [0,345; 4,644]	0,7232
PT: Makulöser Ausschlag	10 (2,5)	3 (1,5)	1,159 [0,312; 4,303]	0,8256
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	258 (63,9)	122 (61,9)	1,035 [0,832; 1,287]	0,7604
PT: Fatigue	192 (47,5)	87 (44,2)	1,029 [0,797; 1,328]	0,8291
PT: Peripheres Ödem	43 (10,6)	20 (10,2)	0,898 [0,525; 1,538]	0,6964
PT: Asthenie	32 (7,9)	15 (7,6)	0,947 [0,510; 1,757]	0,8623
PT: Fieber	25 (6,2)	9 (4,6)	1,258 [0,583; 2,712]	0,5585
PT: Schüttelfrost	18 (4,5)	9 (4,6)	0,851 [0,380; 1,907]	0,6948
PT: Grippeähnliche Erkrankung	21 (5,2)	6 (3,0)	1,362 [0,545; 3,405]	0,5087
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	15 (3,7)	3 (1,5)	1,848 [0,526; 6,486]	0,3380
PT: Schmerz	12 (3,0)	2 (1,0)	2,007 [0,439; 9,176]	0,3689
SOC: Untersuchungen	254 (62,9)	74 (37,6)	1,896 [1,462; 2,460]	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	89 (22,0)	22 (11,2)	1,973 [1,236; 3,150]	0,0044
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	85 (21,0)	13 (6,6)	3,237 [1,803; 5,810]	< 0,0001
PT: Bilirubin im Blut erhöht	80 (19,8)	21 (10,7)	1,810 [1,118; 2,931]	0,0158
PT: Kreatinin im Blut erhöht	62 (15,3)	3 (1,5)	9,533 [2,987; 30,420]	0,0001
PT: Gewicht erniedrigt	62 (15,3)	12 (6,1)	2,361 [1,268; 4,394]	0,0067
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	29 (7,2)	6 (3,0)	2,165 [0,894; 5,242]	0,0869
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	22 (5,4)	5 (2,5)	1,954 [0,738; 5,176]	0,1775
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (5,0)	6 (3,0)	1,405 [0,561; 3,518]	0,4672
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	20 (5,0)	10 (5,1)	0,865 [0,403; 1,859]	0,7109
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (3,2)	7 (3,6)	0,842 [0,335; 2,115]	0,7150
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	218 (54,0)	87 (44,2)	1,215 [0,944; 1,563]	0,1300
PT: Harnwegsinfektion	44 (10,9)	16 (8,1)	1,215 [0,681; 2,166]	0,5096
PT: Infektion der oberen Atemwege	42 (10,4)	16 (8,1)	0,967 [0,538; 1,739]	0,9105
PT: Nasopharyngitis	21 (5,2)	14 (7,1)	0,550 [0,275; 1,102]	0,0916
PT: Paronychie	21 (5,2)	3 (1,5)	3,078 [0,917; 10,336]	0,0689
PT: Nagelinfektion	14 (3,5)	3 (1,5)	1,943 [0,557; 6,779]	0,2977
PT: Pneumonie	14 (3,5)	7 (3,6)	0,739 [0,293; 1,867]	0,5224
PT: Sinusitis	14 (3,5)	7 (3,6)	0,774 [0,310; 1,930]	0,5826
PT: Infektion lokalisiert	12 (3,0)	2 (1,0)	2,460 [0,549; 11,029]	0,2395
PT: Oraler Herpes	12 (3,0)	3 (1,5)	1,580 [0,440; 5,674]	0,4834
PT: Influenza	10 (2,5)	10 (5,1)	0,382 [0,158; 0,924]	0,0327

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
3. Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212 (52,5)	74 (37,6)	1,487 [1,139; 1,940]	0,0035
PT: Verminderter Appetit	104 (25,7)	41 (20,8)	1,225 [0,851; 1,763]	0,2742
PT: Hypokaliämie	67 (16,6)	25 (12,7)	1,194 [0,752; 1,849]	0,4530
PT: Hypomagnesiämie	36 (8,9)	10 (5,1)	1,624 [0,803; 3,282]	0,1770
PT: Dehydratation	32 (7,9)	10 (5,1)	1,428 [0,696; 2,928]	0,3314
PT: Hypophosphatämie	29 (7,2)	10 (5,1)	1,175 [0,566; 2,438]	0,6647
PT: Hyperglykämie	23 (5,7)	3 (1,5)	3,556 [1,066; 11,855]	0,0390
PT: Hyponatriämie	16 (4,0)	6 (3,0)	1,061 [0,411; 2,738]	0,90020
PT: Hypokalzämie	14 (3,5)	8 (4,1)	0,757 [0,315; 1,815]	0,5322
PT: Hyperurikämie	10 (2,5)	3 (1,5)	1,269 [0,346; 4,655]	0,7194
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	202 (50,0)	89 (45,2)	1,016 [0,789; 1,309]	0,9007
PT: Kopfschmerzen	94 (76,7)	40 (20,3)	0,983 [0,676; 1,429]	0,9280
PT: Schwindelgefühl	51 (12,6)	27 (13,7)	0,747 [0,465; 1,200]	0,2275
PT: Periphere sensorische Neuropathie	51 (12,6)	12 (6,1)	1,947 [1,034; 3,669]	0,0391
PT: Dysgeusie	33 (8,2)	6 (3,0)	2,470 [1,029; 5,931]	0,0430
PT: Paraesthesie	23 (5,7)	10 (5,1)	0,891 [0,418; 1,900]	0,7655
PT: Krampfanfall	14 (3,5)	2 (1,0)	2,290 [0,514; 10,200]	0,2769
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	197 (48,8)	69 (35,0)	1,364 (1,033; 1,801]	0,0285
PT: Arthralgie	64 (15,8)	12 (6,1)	2,161 [1,158; 4,030]	0,0154
PT: Rückenschmerzen	53 (13,1)	25 (12,7)	0,784 [0,481; 1,279]	0,3296
PT: Schmerz in den Extremitäten	47 (11,6)	17 (8,6)	1,161 [0,661; 2,039]	0,6023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
3. Datenschnitt				
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Muskelspasmen	43 (10,6)	6 (3,0)	2,865 [1,208; 6,798]	0,0169
PT: Myalgie	31 (7,7)	10 (5,1)	1,291 [0,629; 2,651]	0,4862
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20 (5,0)	9 (4,6)	0,820 [0,370; 1,818]	0,6258
PT: Muskuläre Schwäche	19 (4,7)	7 (3,6)	1,125 [0,471; 2,684]	0,7911
PT: Knochenschmerzen	16 (4,0)	4 (2,0)	1,416 [0,469; 4,280]	0,5372
PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	18 (4,5)	7 (3,6)	1,047 [0,432; 2,537]	0,9184
PT: Nackenschmerzen	12 (3,0)	5 (2,5)	0,851 [0,296; 2,451]	0,7653
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	187 (46,3)	75 (38,1)	1,146 [0,875; 1,502]	0,3222
PT: Husten	62 (15,3)	24 (12,2)	1,064 [0,660; 1,715]	0,8004
PT: Dyspnoe	52 (12,9)	25 (12,7)	0,871 [0,537; 1,413]	0,5763
PT: Epistaxis	50 (12,4)	10 (5,1)	2,330 [1,177; 4,612]	0,0151
PT: Schmerzen im Oropharynx	30 (7,4)	9 (4,6)	1,355 [0,641; 2,866]	0,4267
PT: Rhinorrhoe	27 (6,7)	6 (3,0)	1,834 [0,751; 4,481]	0,1834
PT: Nasenverstopfung	18 (4,5)	6 (3,0)	1,166 [0,460; 2,955]	0,7461
PT: Lungenembolie	13 (3,2)	5 (2,5)	0,937 [0,324; 2,706]	0,9036
PT: Pleuraerguss	10 (2,5)	11 (5,6)	0,342 [0,141; 0,827]	0,0173
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	129 (31,9)	49 (24,9)	1,198 [0,860; 1,670]	0,2847
PT: Anämie	86 (21,3)	24 (12,2)	1,649 [1,046; 2,601]	0,0313
PT: Neutropenie	35 (8,7)	17 (8,6)	0,952 [0,530; 1,708]	0,8685

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		
PT: Thrombozytopenie	26 (6,4)	11 (5,6)	1,089 [0,535; 2,216]	0,8149
PT: Leukopenie	11 (2,7)	7 (3,6)	0,601 [0,229; 1,580]	0,3020
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81 (20,0)	30 (15,2)	1,003 [0,653; 1,540]	0,9901
PT: Sturz	28 (6,9)	9 (4,6)	1,043 [0,484; 2,250]	0,9137
PT: Kontusion	11 (2,7)	6 (3,0)	0,714 [0,261; 1,949]	0,5108
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	80 (19,8)	37 (18,8)	0,825 [0,554; 1,227]	0,3422
PT: Schlaflosigkeit	39 (9,7)	17 (8,6)	0,919 [0,514; 1,644]	0,7771
PT: Depression	17 (4,2)	1 (0,5)	6,594 [0,874; 49,720]	0,0673
PT: Angst	15 (3,7)	9 (4,6)	0,611 [0,265; 1,412]	0,2493
SOC: Augenerkrankungen	71 (17,6)	31 (15,7)	0,853 [0,555; 1,312]	0,4703
PT: Trockenes Auge	22 (5,4)	9 (4,6)	1,042 [0,477; 2,277]	0,9179
PT: Sehen verschwommen	15 (3,7)	8 (4,1)	0,684 [0,285; 1,639]	0,3939
PT: Tränensekretion verstärkt	17 (4,2)	6 (3,0)	1,069 [0,418; 2,731]	0,8891
SOC: Gefäßerkrankungen	67 (16,6)	23 (11,7)	1,306 [0,810; 2,105]	0,2735
PT: Hypertonie	18 (4,5)	10 (5,1)	0,734 [0,336; 1,603]	0,4378
PT: Hitzewallung	17 (4,2)	6 (3,0)	1,299 [0,512; 3,297]	0,5825
PT: Hypotonie	12 (3,0)	2 (1,0)	2,556 [0,568; 11,506]	0,2214
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	45 (11,1)	11 (5,6)	1,807 [0,929; 3,513]	0,0811
PT: Hyperbilirubinämie	28 (6,9)	8 (4,1)	1,575 [0,715; 3,470]	0,2595
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (10,4)	11 (5,6)	1,736 [0,891; 3,383]	0,1050

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	32 (7,9)	12 (6,1)	1,190 [0,609; 2,325]	0,6102
SOC: Herzerkrankungen	27 (6,7)	15 (7,6)	0,706 [0,371; 1,344]	0,2892
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26 (6,4)	12 (6,1)	0,792 [0,392; 1,601]	0,5159
PT: Vertigo	11 (2,7)	5 (2,5)	0,796 [0,273; 2,320]	0,6765
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	12 (3,0)	6 (3,0)	0,714 [0,265; 1,923]	0,5055
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (2,7)	4 (2,0)	1,086 [0,341; 3,459]	0,8892
Datenschnitt: 29.05.2020; Safety-Population (1) Jegliche UE ab Inzidenzen von mindestens 10 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm; MedDRA Version 23.0 (2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet. (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab = Cape: Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Abklingen der Diarrhoe (jegliche UE)

Tabelle 4-46: Zeit bis zum Abklingen von Ereignissen des PT Diarrhoe (jegliche UE) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

PT: Diarrhoe (jegliche UE)	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
Patienten mit Ereignis, n (%)	327 (80,9)	105 (53,3)
Anzahl Ereignisse insgesamt	721	182
Anzahl abgeklungener Ereignisse, n (%)	574 (79,6)	153 (84,1)
Zeit bis zum Abklingen [Tage]		
n	574	153
MW (SD)	37,0 (67,6)	19,3 (34,2)
Median	8,0	6,0
Min; Max	1; 548	1; 284
Safety-Population; Datenschnitt: 04.09.2019		
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab = Cape: Capecitabin; UE = Unerwünschtes Ereignis; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum		

In Tabelle 4-46 ist die Zeit bis zum Abklingen von jeglichen UE des PT „Diarrhoe“ dargestellt. Für 79,6 % der aufgetretenen Ereignisse im Tucatinib-Arm bzw. 84,1 % der Ereignisse im Kontrollarm wurde ein Abklingen dokumentiert. Bezogen auf den Mittelwert [SD] war die Zeit bis zum Abklingen im Tucatinib-Arm mit 37,0 [67,6] Tagen länger als im Kontrollarm mit 19,3 [34,2] Tagen. Mit 8,0 Tagen (Median) im Tucatinib-Arm im Vergleich zu 6,0 Tagen im Kontrollarm, dauerten die Ereignisse unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin 2 Tage länger an, als im Kontrollarm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Hauptanalyse

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Ein SUE war definiert als ein UE, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte • lebensbedrohlich war (definiert durch das unmittelbare Risiko, dass das Ereignis zum Tod führen konnte. Die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machte (Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie / ein Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als UE, das die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, aber das den Patienten gefährdet hat oder medizinische oder chirurgische Interventionen erforderte, um eines der genannten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden <p>Die Definition der UE ist in Tabelle 4-41 dargestellt.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	<p>Es wurden alle SUE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eingetreten war, wurden zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis oder dem spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass sie noch am Leben waren zensiert (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die nach Entblindung der Studie im Anschluss an die primäre Analyse vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechselten wurden ebenfalls 30 Tage nach der letzten Placebo-Dosis zensiert, d. h. Ereignisse, die nach dem Wechsel in den Tucatinib-Arm (+30 Tage) auftraten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>SUE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt vom 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 kodiert (Datenschnitt vom 29.05.2020).</p> <p>Für die Auswertung der Gesamtrate wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Ereignisse, die potenziell einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, durchgeführt. Hierzu wurden im ersten Schritt alle berichteten SUE auf PT-Ebene selektiert, die der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zuzuordnen sind. Im zweiten Schritt wurden von diesen PT solche identifiziert, die dem <i>High Level Term</i> (HLT) „Onkologische Komplikationen und Notfälle“ zuzuordnen sind. Die im zweiten Schritt identifizierten PT („Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“) wurden ausgeschlossen und in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Dargestellte Analysezeitpunkte sind der Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 % KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse 1: Gesamtrate der SUE (S. 140) • Sensitivitätsanalyse: Gesamtrate der SUE ohne Berücksichtigung potenziell progressionsbedingter Ereignisse (Anhang 4-G) • Hauptanalyse 2: SUE nach SOC und PT; SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens 1 Behandlungsarm; (S. 144)
	<p>SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; KI = Konfidenzintervall; HR = <i>Hazard Ratio</i>; ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status</i></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in HER2CLIMB

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	Ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
<p>(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie anschließend entblindet, d. h. Patienten und Prüfarzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation.</p> <p>OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progressive-free Survival</i>); ORR; = Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) auftraten, werden somit nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse: Gesamtrate der schwerwiegenden UE

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)									
404	104 (25,7)	300 (74,3)	942,0 [651,0; N.A.]	197	53 (26,9)	144 (73,1)	N.A. [336,0; N.A.]	0,813 [0,581; 1,138]	0,2270
3. Datenschnitt (29.05.2020)									
404	118 (29,2)	286 (70,8)	942,0 [577,0; N.A.]	197	58 (29,4)	139 (70,6)	N.A. [336,0; N.A.]	0,782 [0,567; 1,078]	0,1339
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population									
(1) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.									
(2) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)									
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht									

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) ist bei einem HR von 0,813 [95 %-KI: 0,581; 1,138] ein numerischer Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin hinsichtlich des Risikos, ein SUE zu erleiden, festzustellen (Tabelle 4-49). Bis zu diesem Zeitpunkt war bei 104/404 (25,7 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 53/197 (26,9 %) der Patienten im Kontrollarm mindestens ein SUE aufgetreten.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts ergeben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Gesamtrate der SUE. Bei einem HR von 0,782 [95 %-KI: 0,567; 1,078] zeigt sich auch nach der längeren Beobachtungsdauer ein numerischer Vorteil zugunsten von Tucatinib.

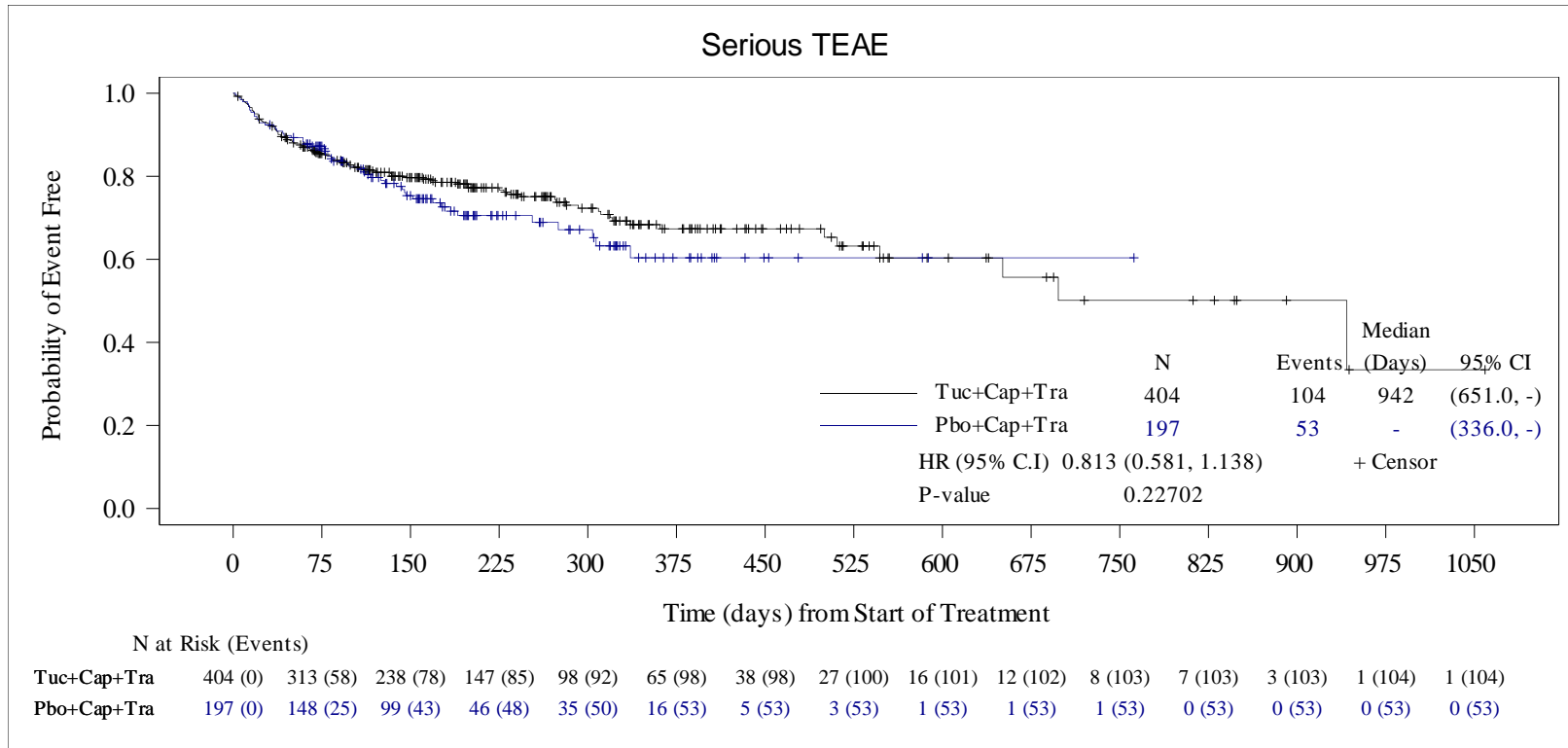


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der SUE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)

Hauptanalyse 2: Schwerwiegende UE nach SOC und PT

In Tabelle 4-50 sind die SUE aufgeschlüsselt nach SOC und PT zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) dargestellt. Für keins der von $\geq 5\%$ der Patienten bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm berichteten SUE nach SOC und PT wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die in beiden Behandlungsarmen am häufigsten berichteten SUE waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (SOC), die bei 30/404 (7,4 %) der Patienten der im Tucatinib-Arm bzw. 14/197 (7,1 %) der Patienten im Kontrollarm auftraten. Auf Ebene der PT traten die SUE „Diarrhoe“ bei 16/404 (4,0 %) der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 7/197 (3,6 %) der Patienten im Kontrollarm und „Erbrechen“ bei 10/404 (2,5 %) der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 5/197 (2,5 %) der Patienten im Kontrollarm am häufigsten auf.

Weitere SUE, die zum Zeitpunkt der primären Analyse bei $\geq 5\%$ der Patienten bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, sind den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei 5,2 % der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 5,6 % im Kontrollarm auftraten, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (4,7 % bzw. 7,6 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (4,0 % bzw. 5,1 %) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (2,7 % bzw. 2,5 %) zugeordnet.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020) ist bei einem HR von 0,497 ein statistisch signifikanter Vorteil für Tucatinib bezogen auf SUE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ festzustellen (Tabelle 4-51). Das Ausmaß des Effekts wird allerdings als geringfügig eingestuft, da die obere Grenze des 95 %-KI nahe bei 1,0 liegt. Darüber hinaus zeigen sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der primären Analyse.

Die Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

SUE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Primäre Analyse N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽²⁾
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	30 (7,4)	14 (7,1)	1,038 [0,549; 1,961]	0,9095
PT: Diarrhoe	16 (4,0)	7 (3,6)	1,090 [0,448; 2,652]	0,8493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽¹⁾	p-Wert⁽²⁾
PT: Erbrechen	10 (2,5)	5 (2,5)	0,955 [0,326; 2,794]	0,9327
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (5,2)	11 (5,6)	0,837 [0,400; 1,755]	0,6384
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (4,7)	15 (7,6)	0,533 [0,268; 1,061]	0,0732
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	16 (4,0)	10 (5,1)	0,618 [0,278; 1,375]	0,2384
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (2,7)	5 (2,5)	1,031 [0,358; 2,970]	0,9551
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population				
(1) Jegliche SUE ab Inzidenzen von Jegliche UE ab Inzidenzen von $\geq 5\%$ bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mind. einem Behandlungsarm; MedDRA Version 22.0				
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.				
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)				
N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Tabelle 4-51: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts

SUE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽¹⁾	p-Wert⁽²⁾
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (7,7)	15 (7,6)	0,969 [0,521; 1,801]	0,9197
PT: Diarrhoe	17 (4,2)	7 (3,6)	1,140 [0,472; 2,753]	0,7706
PT: Erbrechen	11 (2,7)	5 (2,5)	1,033 [0,359; 2,976]	0,9516

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽²⁾
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (5,7)	12 (6,1)	0,798 [0,392; 1,625]	0,5346
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (2,7)	5 (2,5)	1,029 [0,357; 2,963]	0,9583
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	18 (4,5)	11 (5,6)	0,563 [0,262; 1,213]	0,1423
PT: Krampfanfall	10 (2,5)	2 (1,0)	1,583 [0,341; 7,341]	0,5574
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (4,5)	15 (7,6)	0,497 [0,248; 0,999]	0,0496
Datenschnitt: 29.05.2020; Safety-Population (1) Jegliche SUE ab Inzidenzen von $\geq 5\%$ bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mind. einem Behandlungsarm; MedDRA Version 22.0 (2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet. (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde (HER2CLIMB). Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Schwere UE sind im vorliegenden Dossier definiert als UE vom Grad ≥ 3 gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 bewertet. Die Definition der UE ist in Tabelle 4-41 dargestellt.</p> <p>Es wurden alle UE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eingetreten war, wurden zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis oder dem spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass sie noch am Leben waren zensiert (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die nach Entblindung der Studie im Anschluss an die primäre Analyse vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechselten, wurden ebenfalls 30 Tage nach der letzten Placebo-Dosis zensiert, d. h. Ereignisse, die nach dem Wechsel in den Tucatinib-Arm (+30 Tage) auftraten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt vom 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 kodiert (Datenschnitt vom 29.05.2020).</p> <p>Für die Auswertung der Gesamtrate wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Ereignisse, die potenziell einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, durchgeführt. Hierzu wurden im ersten Schritt alle berichteten UE auf PT-Ebene selektiert, die der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zuzuordnen sind. Im zweiten Schritt wurden von diesen PT solche identifiziert, die dem <i>High Level Term</i> (HLT) „Onkologische Komplikationen und Notfälle“ zuzuordnen sind. Die im zweiten Schritt identifizierten PT („Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“) wurden ausgeschlossen und in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	<p>Dargestellte Analysezeitpunkte sind der Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020). Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 % KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse 1: Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (S. 150) • Sensitivitätsanalyse: Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung potenziell progressionsbedingter Ereignisse (Anhang 4-G) • Hauptanalyse 2: Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT; schwere UE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens 1 Behandlungsarm); (S. 154)
<p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SOC: System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); NCI-CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> des <i>National Cancer Institute</i>; ITT = <i>Intent-to-treat</i>; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in HER2CLIMB

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie anschließend entblindet, d. h. Patienten und Prüfarzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation. OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); ORR; = Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden somit nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „schwere UE“ als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse: Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)									
404	223 (55,2)	181 (44,8)	146,0 [108,0; 243,0]	197	96 (48,7)	101 (51,3)	275,0 [126,0; 318,0]	1,101 [0,865; 1,403]	0,4349
3. Datenschnitt (29.05.2020)									
404	239 (59,2)	165 (40,8)	134,0 [107,0; 215,0]	197	101 (51,3)	96 (48,7)	243,0 [123,0; 308,0]	1,110 [0,878; 1,404]	0,3833
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population									
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994).									
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.									
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)									
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N =Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status									

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts war bei 223/404 (55,2 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 96/197 (48,7 %) der Patienten im Kontrollarm mindestens ein schweres UE, definiert als CTCAE-Grad ≥ 3 , aufgetreten (Tabelle 4-54). Bei einem HR von 1,101 [95 % -KI: 0,865; 1,403] zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gemäß Kaplan-Meier-Schätzer betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE im Tucatinib-Arm 146 Tage und im Kontrollarm 275 Tage (Abbildung 4-14).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtrate der schweren UE sind in Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

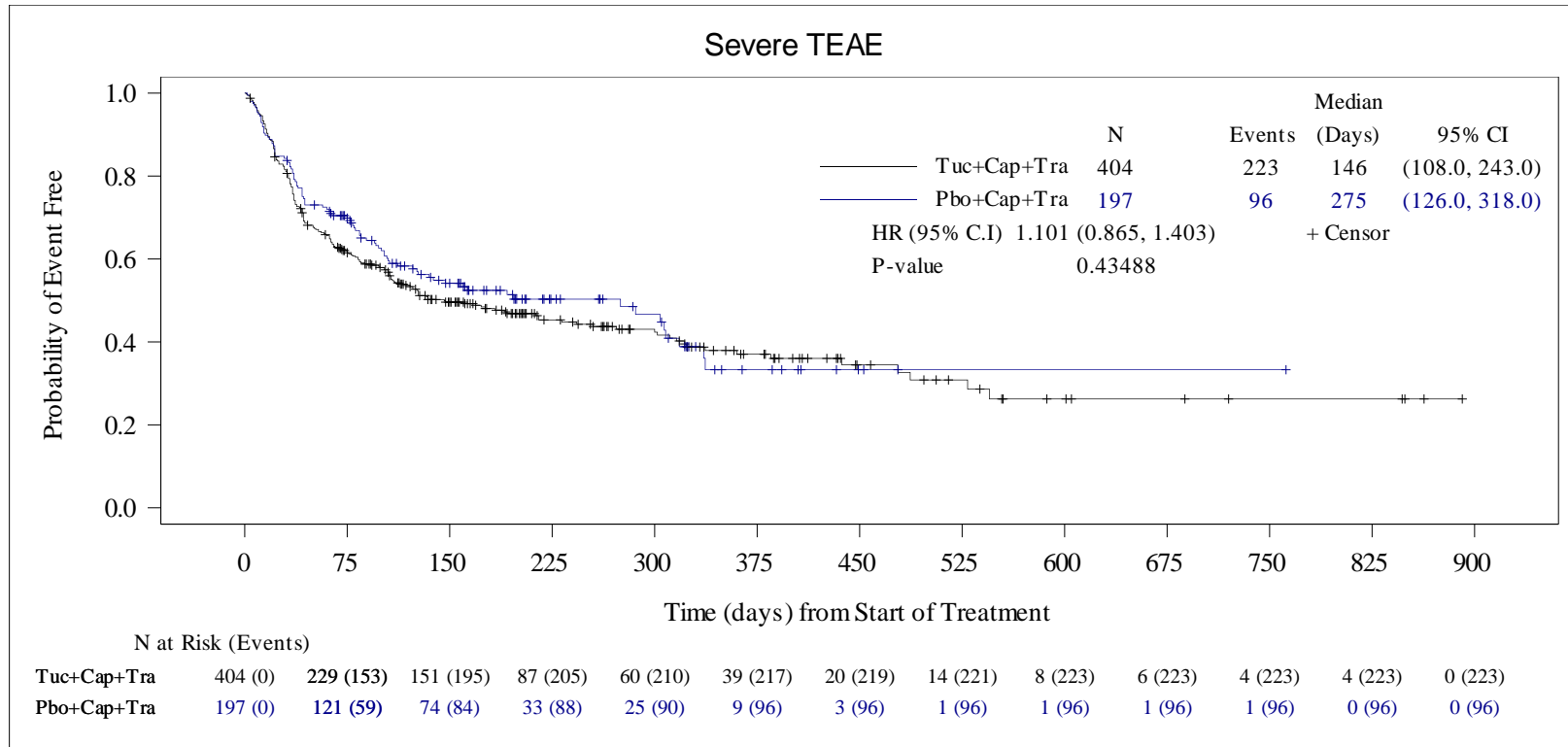


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2020)

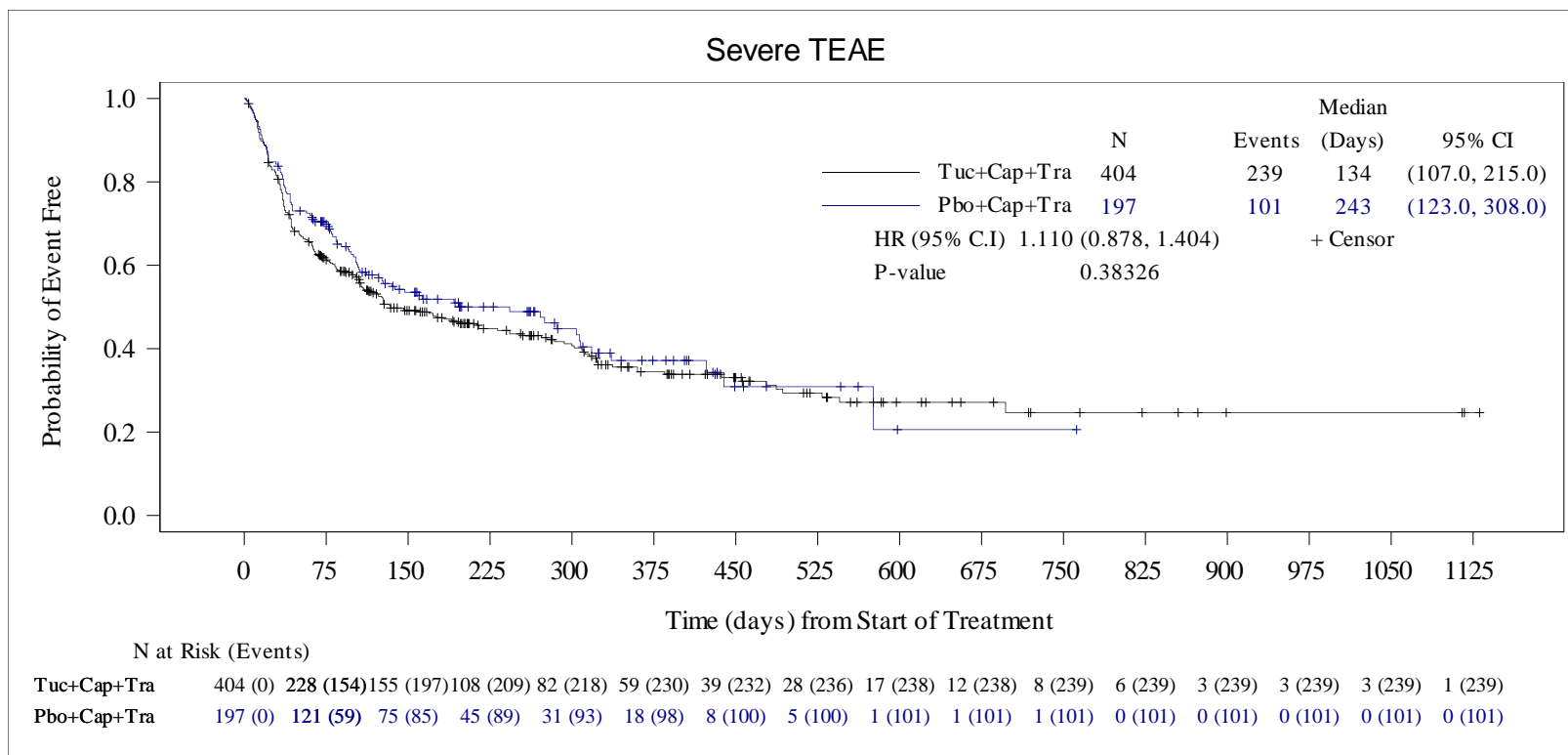


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020)

Sensitivitätsanalyse: Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne potenziell progressionsbedingte Ereignisse

Ereignisse, die mit einem Progress des Brustkrebses in Verbindung stehen, wurden bereits über den Endpunkt PFS erfasst. Um Doppelbewertungen zu vermeiden, blieben diese Ereignisse in der vorliegenden Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind sowohl zum Datenschnitt der primären Analyse als auch zum 3. Datenschnitt hinsichtlich Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE konsistent mit der der Hauptanalyse. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für beide Datenschnitte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Hauptanalyse 2: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

In Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse SUE aufgeschlüsselt nach SOC und PT zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) dargestellt. Für die meisten der von ≥ 5 % der Patienten bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm berichteten SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich schwerer UE, die der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zugeordnet sind, ist bei einem HR von 0,414 [95 %-KI: 0,194; 0,880] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin festzustellen. Für schwere UE des PT „Dyspnoe“ zeigt sich bei einem HR von 0,314 [95 %-KI: 0,120; 0,827] ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Tucatinib.

Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tucatinib bezüglich schwerer UE der SOC „Untersuchungen“ bei einem HR von 2,643 [95 %-KI: 1,244; 5,618]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich zu einem großen Anteil durch signifikante Unterschiede bezüglich der beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ erklären, die jeweils bei nur einem Patienten im Kontrollarm (0,5 %) aber bei 22/404 (5,4 %) bzw. 18/404 (4,5 %) der Patienten im Tucatinib-Arm auftraten.

Nach der längeren Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen gegenüber der primären Analyse festgestellt (Tabelle 4-56).

Die Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (21,3)	28 (14,2)	1,479 [0,964; 2,270]	0,0729
PT: Diarrhoe	52 (12,9)	17 (8,6)	1,419 [0,819; 2,459]	0,2119
PT: Übelkeit	15 (3,7)	6 (3,0)	1,187 [0,460; 3,061]	0,7229

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Erbrechen	12 (3,0)	7 (3,6)	0,821 [0,323; 2,086]	0,6790
PT: Stomatitis	10 (2,5)	1 (0,5)	4,721 [0,604; 36,898]	0,1391
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	56 (13,9)	19 (9,6)	1,319 [0,782; 2,225]	0,2995
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	53 (13,1)	18 (9,1)	1,313 [0,766; 2,251]	0,3211
SOC: Untersuchungen	46 (11,4)	8 (4,1)	2,643 [1,244; 5,618]	0,0115
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	22 (5,4)	1 (0,5)	10,615 [1,430; 78,789]	0,0209
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	18 (4,5)	1 (0,5)	8,806 [1,176; 65,943]	0,0342
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (10,1)	17 (8,6)	1,034 [0,584; 1,831]	0,9081
PT: Hypokaliämie	13 (3,2)	10 (5,1)	0,595 [0,260; 1,359]	0,2179
PT: Hypophosphatämie	11 (2,7)	4 (2,0)	1,297 [0,412; 4,075]	0,6568
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (6,7)	17 (8,6)	0,674 [0,363; 1,250]	0,2101
PT: Fatigue	19 (4,7)	8 (4,1)	1,051 [0,458; 2,412]	0,9065
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (6,7)	17 (8,6)	0,635 [0,338; 1,191]	0,1570
PT: Lungenembolie	13 (3,2)	4 (2,0)	1,196 [0,380; 3,764]	0,7597
PT: Dyspnoe	7 (1,7)	10 (5,1)	0,314 [0,120; 0,827]	0,0191
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (6,4)	19 (9,6)	0,576 [0,314; 1,055]	0,0742
PT: Anämie	15 (3,7)	5 (2,5)	1,265 [0,456; 3,511]	0,6522
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (5,9)	14 (7,1)	0,743 [0,382; 1,444]	0,3809

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	20 (5,0)	11 (5,6)	0,653 [0,306; 1,394]	0,2709
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (4,0)	13 (6,6)	0,414 [0,194; 0,880]	0,0220
SOC: Gefäßerkrankungen	14 (3,5)	6 (3,0)	1,039 [0,398; 2,711]	0,9377
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population				
(1) Jegliche schwere UE ab Inzidenzen von ≥ 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens 1 Behandlungsarm; MedDRA Version 22.0				
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.				
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)				
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (21,5)	29 (14,7)	1,420 [0,931; 2,166]	0,1035
PT: Diarrhoe	53 (13,1)	17 (8,6)	1,443 [0,834; 2,498]	0,1900
PT: Übelkeit	16 (4,0)	7 (3,6)	1,029 [0,422; 2,511]	0,9499
PT: Erbrechen	13 (3,2)	8 (4,1)	0,736 [0,304; 1,783]	0,4972
PT: Stomatitis	10 (2,5)	1 (0,5)	4,705 [0,602; 36,782]	0,1399
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	59 (14,6)	19 (9,6)	1,349 [0,802; 2,271]	0,2594

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape	Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N = 404	N = 197		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	56 (13,9)	18 (9,1)	1,346 [0,788; 2,301]	0,2767
SOC: Untersuchungen	53 (13,1)	8 (4,1)	2,895 [1,371; 6,113]	0,0053
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	23 (5,7)	1 (0,5)	10,712 [1,444; 79,444]	0,0204
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	19 (4,7)	1 (0,5)	8,926 [1,193; 66,751]	0,0330
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (10,6)	17 (8,6)	1,050 [0,595; 1,854]	0,86506
PT: Hypokaliämie	15 (3,7)	10 (5,1)	0,651 [0,290; 1,457]	0,2959
PT: Hypophosphatämie	13 (3,2)	4 (2,0)	1,432 [0,464; 4,417]	0,5317
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (8,2)	17 (8,6)	0,763 [0,420; 1,386]	0,3738
PT: Fatigue	22 (5,4)	8 (4,1)	1,148 [0,507; 2,597]	0,7405
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (6,4)	17 (8,6)	0,597 [0,316; 1,127]	0,1114
PT: Lungenembolie	13 (3,2)	4 (2,0)	1,187 [0,377; 3,744]	0,7693
PT: Dyspnoe	7 (1,7)	10 (5,1)	0,311 [0,118; 0,818]	0,0179
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (7,2)	19 (9,6)	0,633 [0,351; 1,143]	0,1296
PT: Anämie	16 (4,0)	5 (2,5)	1,293 [0,468; 3,572]	0,6205
PT: Neutropenie	11 (2,7)	9 (4,6)	0,538 [0,222; 1,302]	0,1693
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (6,9)	15 (7,6)	0,765 [0,405; 1,447]	0,4102
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	21 (5,2)	12 (6,1)	0,576 [0,277; 1,197]	0,1393
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (4,5)	13 (6,6)	0,372 [0,172; 0,802]	0,0117

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
3. Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]⁽²⁾	p-Wert⁽³⁾
SOC: Gefäßerkrankungen	14 (3,5)	7 (3,6)	0,847 [0,340; 2,113]	0,7224
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	11 (2,7)	2 (1,0)	2,017 [0,439; 9,268]	0,3673
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen	10 (2,5)	2 (1,0)	1,631 [0,352; 7,564]	0,5317
Datenschnitt: 29.05.2020; Population: Safety-Population				
(1) Jegliche schweren UE ab Inzidenzen $\geq 5\%$ bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens 1 Behandlungsarm; MedDRA Version 23.0				
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.				
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)				
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SOC = System-Organ-Klasse (System Organ Class); PT = Bevorzugter Begriff (Preferred Term)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde (HER2CLIMB). Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>In die Analyse gehen sämtliche Patienten ein, die aufgrund des Auftretens eines UE jegliche Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) vorzeitig abbrechen.</p> <p>Die Definition der UE ist in Tabelle 4-41 dargestellt. Es wurden alle UE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eingetreten war, wurden zum spätesten Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass sie noch am Leben waren zensiert.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 kodiert (Datenschnitt 29.05.2020).</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Dargestellte Analysezeitpunkte sind der primäre Datenschnitt (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 % KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: Therapieabbrüche wegen jeglicher UE (S. 162) • Hauptanalyse 2: Differenzierung nach SOC und PT (deskriptiv) (S. 165)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
UE = Unerwünschtes Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in HER2CLIMB

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	Ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie anschließend entblindet, d. h. Patienten und Prüfarzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation. OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progressive-free Survival</i>); ORR = Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden somit nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen UE“ als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse: Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)									
404	45 (11,1)	359 (88,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	19 (9,6)	178 (90,4)	554,0 [495,0; N.A.]	0,947 [0,549; 1,636]	0,8463
3. Datenschnitt (29.05.2020)									
404	48 (11,9)	356 (88,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	20 (10,2)	177 (89,8)	N.A. [554; N.A.]	0,931 [0,547; 1,584]	0,7920
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population									
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994).									
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 30 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.									
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)									
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht									

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts ergibt die Ereigniszeitanalyse der Therapieabbrüche aufgrund von UE bei einem HR von 0,947 [95 %-KI: 0,549; 1,636] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-59). Zu diesem Zeitpunkt hatten 45/404 (11,1 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 19/197 (9,6 %) der Patienten im Kontrollarm die Therapie mit jeglicher

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) vorzeitig abgebrochen. Die Daten nach der längeren Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts bestätigen dieses Ergebnis.

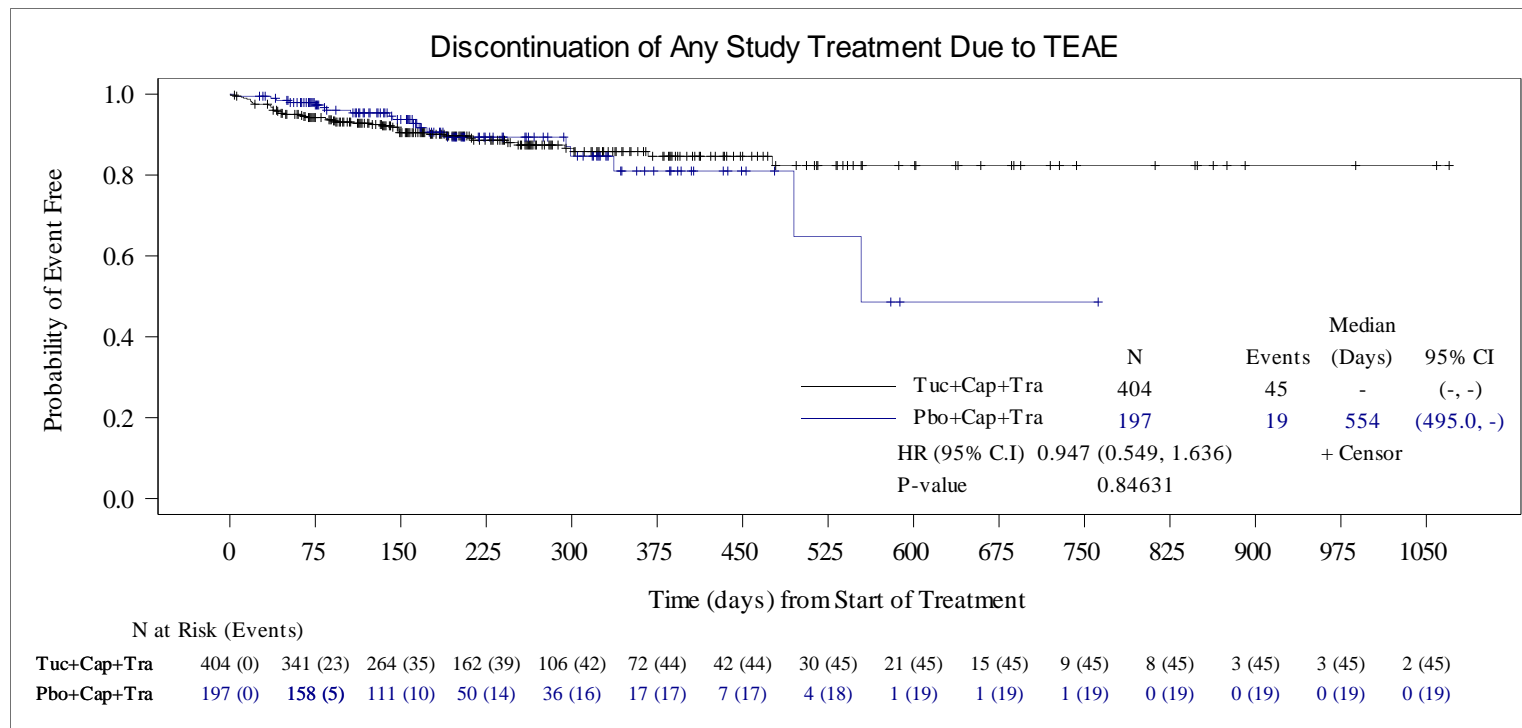


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbrüche wegen UE aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

aufgrund gastrointestinaler UE vorzeitig abbrach, ist jedoch mit 13/404 (3,2 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 2/197 (1,0 %) der Patienten im Kontrollarm in beiden Behandlungsgruppen gering.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts ergeben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
Primäre Analyse	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate	45 (11,1)	19 (9,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (3,2)	2 (1,0)
PT: Diarrhoe	8 (2,0)	2 (1,0)
PT: Erbrechen	4 (1,0)	0
PT: Übelkeit	3 (0,7)	0
PT: Gastritis	1 (0,2)	0
PT: Gastrointestinale Schmerzen	1 (0,2)	0
PT: Mundschmerzen	1 (0,2)	0
PT: Stomatitis	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (3,0)	5 (2,5)
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	9 (2,2)	4 (2,0)
PT: Dermatomyositis	1 (0,2)	0
PT: Ausschlag makulopapulös	1 (0,2)	0
PT: Urticaria	1 (0,2)	0
PT: Trockene Haut	0	1 (0,5)
SOC: Untersuchungen	8 (2,0)	3 (1,5)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (1,2)	1 (0,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (0,7)	1 (0,5)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,7)	2 (1,0)
PT: Auswurfraction verkleinert	1 (0,2)	0
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,2)	1 (0,5)
PT: Sepsis	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Nagelbettinfektion	1 (0,2)	0
PT: Candidose des Ösophagus	1 (0,2)	0
PT: Orale Candidose	1 (0,2)	0
PT: Septischer Schock	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,0)	0
PT: Respiratorische Insuffizienz	2 (0,5)	0
PT: Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0
PT: Ersticken	1 (0,2)	0
PT: Pleuraerguss	1 (0,2)	0
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,0)	1 (0,5)
PT: Dehydratation	3 (0,7)	0
PT: Verminderter Appetit	1 (0,2)	1 (0,5)
PT: Hypophosphatämie	1 (0,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,7)	4 (2,0)
PT: Fatigue	2 (0,5)	3 (1,5)
PT: Fieber	1 (0,2)	0
PT: Unwohlsein	0	1 (0,5)
PT: Multiorgandysfunktionssyndrom	0	1 (0,5)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,7)	1 (0,5)
PT: Hyperbilirubinämie	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Lebertoxizität	1 (0,2)	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,7)	0
PT: Muskuläre Schwäche	2 (0,5)	0
PT: Knochenschmerzen	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	3 (1,5)
PT: Neutropenie	2 (0,5)	0
PT: Hämolytische Anämie	0	1 (0,5)
PT: Thrombozytopenie	0	2 (1,0)
SOC: Herzerkrankungen	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Herzstillstand	1 (0,2)	0
PT: Herzinsuffizienz	1 (0,2)	1 (0,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	0
PT: Schwindelgefühl	1 (0,2)	0
PT: Periphere motorische Neuropathie	1 (0,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ Primäre Analyse	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC: Augenerkrankungen PT: Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,2) 1 (0,2)	0 0
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT: Granulom pyogen	1 (0,2) 1 (0,2)	0 0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Depressive Verstimmung	1 (0,2) 1 (0,2)	0 0
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population (1) MedDRA Version 22.0 Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)		

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate	48 (11,9)	20 (10,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe	14 (3,5) 8 (2,0)	2 (1,0) 2 (1,0)
PT: Übelkeit	4 (1,0)	0
PT: Erbrechen	4 (1,0)	0
PT: Gastritis	1 (0,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
PT: Gastrointestinale Schmerzen	1 (0,2)	0
PT: Mundschmerzen	1 (0,2)	0
PT: Stomatitis	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (3,5)	5 (2,5)
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	11 (2,7)	4 (2,0)
PT: Dermatomyositis	1 (0,2)	0
PT: Ausschlag makulopapulös	1 (0,2)	0
PT: Urticaria	1 (0,2)	0
PT: Trockene Haut	0	1 (0,5)
SOC: Untersuchungen	8 (2,0)	3 (1,5)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (1,2)	1 (0,5)
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (0,7)	1 (0,5)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,7)	2 (1,0)
PT: Auswurfraction verkleinert	1 (0,2)	0
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,2)	1 (0,5)
PT: Sepsis	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Nagelbettinfektion	1 (0,2)	0
PT: Candidose des Ösophagus	1 (0,2)	0
PT: Orale Candidose	1 (0,2)	0
PT: Septischer Schock	1 (0,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Respiratorische Insuffizienz PT: Akute respiratorische Insuffizienz PT: Ersticken PT: Pleuraerguss	4 (1,0) 2 (0,5) 1 (0,2) 1 (0,2) 1 (0,2)	0 0 0 0 0
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Dehydratation PT: Verminderter Appetit PT: Hypophosphatämie	4 (1,0) 3 (0,7) 1 (0,2) 1 (0,2)	1 (0,5) 0 1 (0,5) 0
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Fatigue PT: Fieber PT: Unwohlsein PT: Multiorgan dysfunktionssyndrom	3 (0,7) 2 (0,5) 1 (0,2) 0 0	4 (2,0) 3 (1,5) 0 1 (0,5) 1 (0,5)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen PT: Hyperbilirubinämie PT: Lebertoxizität	3 (0,7) 2 (0,5) 1 (0,2)	1 (0,5) 1 (0,5) 0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Knochenschmerzen PT: Muskuläre Schwäche	2 (0,5) 1 (0,2) 1 (0,2)	0 0 0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ⁽¹⁾ 3. Datenschnitt	Tuca+Tras+Cape N = 404	Tras+Cape N = 197
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	3 (1,5)
PT: Neutropenie	2 (0,5)	0
PT: Hämolytische Anämie	0	1 (0,5)
PT: Thrombozytopenie	0	2 (1,0)
SOC: Herzerkrankungen	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Herzstillstand	1 (0,2)	0
PT: Herzinsuffizienz	1 (0,2)	1 (0,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	1 (0,5)
PT: Schwindelgefühl	1 (0,2)	0
PT: Periphere motorische Neuropathie	1 (0,2)	0
PT: Hirnödem	0	1 (0,5)
SOC: Augenerkrankungen	1 (0,2)	0
PT: Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,2)	0
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0
PT: Granulom pyogen	1 (0,2)	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0
PT: Depressive Verstimmung	1 (0,2)	0
Datenschnitt: 29.05.2019; Population: Safety-Population		
(1) MedDRA Version 22.0		
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; SOC= System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde (HER2CLIMB). Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Folgende Ereignisse waren in der Studie HER2CLIMB vorab als UESI definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Potenziell arzneimittelbedingte Leberschäden, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das dreifache ULN erhöht und - Gesamtbilirubin auf mehr als das zweifache ULN erhöht (innerhalb von 21 Tagen der erhöhten AST- / ALT-Werte) • Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte“ definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiomyopathie (SMQ) - Herzinsuffizienz (SMQ) - Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mittels Echokardiogramm oder MUGA • „Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen ist“, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Hirnödem (PT) - Cytotoxisches Ödem (PT)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	<p>- Vasogenes Zerebralödem (PT)</p> <p>Für das über abnormale Laborparameter identifizierte UESI „Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten“ erfolgte in der Studie HER2CLIMB keine Einteilung nach SUE und CTCAE-Graden.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Dargestellte Analysezeitpunkte sind der Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 % KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: UESI unabhängig vom Schweregrad; Differenzierung nach SUE und nicht-schweren / schweren UE (CTCAE 1 oder 2 / CTCAE ≥ 3) sofern im Rahmen der Studie HER2CLIMB eine Einteilung nach CTCAE erfolgt war (S. 175)
<p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes UE; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; ULN = <i>Upper Limit of Normal</i>; SMQ = <i>Systematic MedDRA Query</i>; MUGA = <i>Multiple-gated Acquisition Scan</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse in HER2CLIMB

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie anschließend entblindet, d. h. Patienten und Prüfarzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation. OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progressive-free Survival</i>); ORR = Objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden somit nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UESI als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Hauptanalyse: UE von spezifischem Interesse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für UESI aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse und des 3. Datenschnitts

UESI	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
UESI: Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden⁽⁴⁾										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)										
Jegliches UE	404	9 (2,2)	395 (97,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	2 (1,0)	195 (99,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,098 [0,453; 9,723]	0,3435
3. Datenschnitt (29.05.2020)										
Jegliches UE	404	9 (2,2)	395 (97,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	3 (1,5)	194 (98,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,314 [0,353; 4,886]	0,6838
UESI: Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)										
Jegliches UE	404	7 (1,7)	397 (98,3)	N.A. [945,0.; N.A.]	197	4 (2,0)	193 (98,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,538 [0,149; 1,947]	0,3450

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UESI	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SUE	404	7 (1,7)	397 (98,3)	N.A. [945,0; N.A.]	197	3 (1,5)	194 (98,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,701 [0,172; 2,860]	0,6206
UE Grad 1 oder 2	404	4 (1,0)	400 (99,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	3 (1,5)	194 (98,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,425 [0,092; 1,961]	0,27270
UE Grad ≥ 3	404	3 (0,7)	401 (99,3)	N.A. [945,0; N.A.]	197	1 (0,5)	196 (99,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,923 [0,084; 10,182]	0,9478
3. Datenschnitt (29.05.2020)										
Jegliches UE	404	9 (2,2)	395 (97,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	5 (2,5)	192 (97,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,457 [0,144; 1,455]	0,1854
SUE	404	8 (2,0)	396 (98,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	4 (2,0)	193 (98,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,521 [0,147; 1,841]	0,3111
UE Grad 1 oder 2	404	5 (1,2)	399 (98,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	4 (2,0)	193 (98,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,327 [0,084; 1,275]	0,10740
UE Grad ≥ 3	404	4 (1,0)	400 (99,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	1 (0,5)	196 (99,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,094 [0,109; 10,962]	0,9392
UESI: Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)										
Jegliches UE	404	0 (0)	404 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	2 (1)	195 (99,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,000 [0,000; N.A.]	0,9972
SUE	404	0 (0)	404 (100)	-(⁵)	197	1 (0,5)	196 (99,5)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)
UE Grad 1 oder 2	404	0 (0)	404 (100)	-(⁵)	197	1 (0,5)	196 (99,5)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)
UE Grad ≥ 3	404	0 (0)	404 (100)	-(⁵)	197	1 (0,5)	196 (99,5)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UESI	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
3. Datenschnitt (29.05.2020)										
Jegliches UE	404	1 (0,2)	403 (99,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	197	3 (1,5)	194 (98,5)	N.A. [576; N.A.]	0,087 [0,009; 0,893]	0,0399
SUE	404	1 (0,2)	403 (99,8)	-(⁵)	197	2 (1,0)	195 (99,0)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)
UE Grad 1 oder 2	404	1 (0,2)	403 (99,8)	-(⁵)	197	1	196 (99,5)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)
UE Grad ≥ 3	404	0 (0)	404 (100)	-(⁵)	197	2 (1,0)	195 (99,0)	-(⁵)	-(⁵)	-(⁵)
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population (1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994). (2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Falls die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ≤ 3 betrug, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet. (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) (4) Für das über abnormale Laborparameter identifizierte UESI „Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten“ erfolgte in der Studie HER2CLIMB keine Einteilung nach SUE bzw. schweren / nicht-schweren UE nach CTCAE. (5) Nicht berechnet. Aufgrund der geringen Ereigniszahl erfolgt die Darstellung rein deskriptiv. Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>										

Die in der Studie HER2CLIMB a priori als UESI definierten Ereignisse traten insgesamt selten und mit einer zwischen den Behandlungsarmen vergleichbaren Inzidenz auf. Die Ereigniszeitanalysen zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts sowie nach der längeren Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts ergeben für keines der UESI einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-64).

Zum Zeitpunkt der primären Analyse war bei 9/404 (2,2 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und bei 2/197 (1,0 %) der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UESI „potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden“ aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 2,098 [95 %-KI: 0,453; 9,723]. Die vorab definierten Kriterien für Hy's Law (vgl. Tabelle 4-62) trafen bezogen auf den primären Datenschnitt bei einem Patienten im Tucatinib-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm zu. Bei dem betroffenen Patienten im Tucatinib-Arm normalisierten sich die Laborwerte nach einer Anpassung der Tucatinib-Dosis, wobei es sich bei der Fortführung der Therapie für 6 weitere Zyklen um eine Abweichung vom Studienprotokoll handelt.

Ein UESI „Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte“ war zum Zeitpunkt der primären Analyse bei 7/404 (1,7 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und bei 4/197 (2,0 %) im Kontrollarm aufgetreten, was einem HR von 0,538 [95 %-KI: 0,149; 1,947] entspricht. Bei nahezu allen betroffenen Patienten wurde das Ereignis als SUE eingestuft und bei drei von sieben Patienten im Tucatinib-Arm bzw. einem von vier Patienten im Kontrollarm als CTCAE-Grad ≥ 3 .

Im Tucatinib-Arm trat bis zum Zeitpunkt der primären Analyse bei keinem Patienten ein Hirnödem auf. Im Kontrollarm wurde für 2/297 (1,0 %) der Patienten das PT „Hirnödem“ dokumentiert und als UESI „Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist“ identifiziert. Bei einem Patienten wurde das Ereignis als SUE eingestuft und bei einem Patienten als „schwer“ (CTCAE-Grad ≥ 3). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts war bei einem Patienten im Tucatinib-Arm ein Hirnödem aufgetreten, das als „nicht schwer“ bewertet und als SUE eingestuft wurde und bei drei Patienten im Kontrollarm, bei zwei Patienten wurde das Ereignis als SUE dokumentiert und bei zwei Patienten als „schwer“.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Ergebnisse für UESI festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen UESI sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib zugrunde (HER2CLIMB). Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1. beschrieben. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse Ereignisse liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Fazit zu Nebenwirkungen

Zusammenfassend zeichnet sich Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin durch ein akzeptables Sicherheitsprofil aus.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben sich hauptsächlich hinsichtlich der gastrointestinalen UE unabhängig vom Schweregrad. So zeigt sich unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin eine signifikante Erhöhung des Risikos für ein UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ von etwa 1,9. Auf PT-Ebene beruht dieser Unterschied hauptsächlich auf den PT „Diarrhoe“, „Übelkeit“ und „Stomatitis“.

Bei Patienten im Tucatinib-Arm trat das UE „Diarrhoe“ bezogen auf die mediane Zeit bis zum Ereignis früher auf, als im Kontrollarm. Mit 79,6 % im Tucatinib-Arm bzw. 84,1 % im Kontrollarm, klang das UE bei der Mehrheit der Patienten ab. Die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 8 Tage (Median) im Tucatinib-Arm vs. 6 Tage im Kontrollarm und war damit unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 2 Tage länger als unter der Vergleichstherapie.

Weder bei den SUE noch bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bestätigt sich der Unterschied zuungunsten von Tucatinib hinsichtlich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse. Bei der Mehrheit der Patienten, die ein UE „Diarrhoe“ berichteten, handelte es sich um nicht-schwere UE vom CTCAE-Grad 1 (Datenschnitt 04.09.2019: 43,3 % der Ereignisse im Tucatinib-Arm bzw. 32,0 % der Ereignisse im Kontrollarm) oder CTCAE-Grad 2 (24,8 % der Ereignisse im Tucatinib-Arm bzw. 12,7 % der Ereignisse im Kontrollarm). Bei zwei Patienten im Tucatinib-Arm trat ein Ereignis von „Diarrhoe“ vom CTCAE-Grad 4 auf. Bei beiden Patienten lag zusätzlich der Verdacht auf eine Infektion vor. Einer der Patienten verstarb im weiteren Verlauf der Studie an Dehydrierung, der andere Patient an multiplem Organversagen.

Das Risiko für Therapieabbrüche jeglicher Studienmedikation, d.h. einschließlich Trastuzumab und Capecitabin war bei einem HR von 0,947 [95 %-KI: 0,549; 1,636] (Datenschnitt: 04.09.2019) zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Therapieabbrüche aufgrund UE aus der SOC „Ereignisse des Gastrointestinaltraktes“ (Datenschnitt: 04.09.2019: Tucatinib: 13/404 Patienten [3,2 %]; Kontrolle: 2/196 Patienten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

[1,0 %]) sowie des PT „Diarrhoe“ (Tucatinib: 8/404 Patienten [2,0 %]; Kontrolle: 2/197 Patienten [1,0 %] traten insgesamt selten und mit einer zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbaren Inzidenz auf.

Die Betrachtung der SUE ergab weder bezogen auf die Gesamtrate noch auf Ebene der SOC und PT signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ebenso wurde für keines der in HER2CLIMB a priori definierten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Nach der längeren Expositionszeit zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche

¹⁶ unbesetzt

- wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
 - Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
 - Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
 - Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus HER2CLIMB

Endpunktkategorie	Mortalität	Morbidität		Nebenwirkungen									
		OS	EQ5D-VAS	Hospitalisierung	UE ⁽⁴⁾		Schwere UE (Grad ≥ 3) ⁽⁴⁾		SUE ⁽⁴⁾		Therapieabbrüche. wg. UE		UESI
Datenschnitt	1. DS	1. DS	1. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS
Demographische Faktoren													
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Region (Nordamerika, Rest der Welt)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abstammung (weiß, andere)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsspezifische Faktoren													
ECOG-PS (0, 1)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HR-Status (ER- und PgR-negativ, ER- und/oder PgR-positiv)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hirnmetastasen zu Baseline ⁽¹⁾ (ja, nein)	●	○	n.d ⁽³⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>(1) Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline (ja, nein): Patienten mit behandelten oder unbehandelten <i>Target-</i> und/oder <i>Non-Target</i> Hirnparenchym-Läsionen gemäß RECIST1.1 zu Baseline oder mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder mit eindeutigen Hirnläsionen im Screening-MRT entsprechend der Angaben im eCRF, wurden der Kategorie „ja“ zugeordnet. Patienten, welche die genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden der Kategorie „nein“ zugeordnet.</p> <p>(2) Der 3. Datenschnitt erfolgte nach Aufforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Tucatinib ausschließlich für Nebenwirkungen. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität wurden zum 3. Datenschnitt somit keine Erhebungen erfasst und ausgewertet. Subgruppenanalysen liegen entsprechend ebenfalls nicht vor.</p>													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie	Mortalität	Morbidität		Nebenwirkungen									
Endpunkt	OS	EQ5D-VAS	Hospitalisierung	UE ⁽⁴⁾		Schwere UE (Grad ≥ 3) ⁽⁴⁾		SUE ⁽⁴⁾		Therapieabbrüche wg. UE		UESI	
Datenschnitt	1. DS	1. DS	1. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS	1. DS	3. DS
(3) Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierungen werden im Dossier rein deskriptiv dargestellt. Hospitalisierungen aufgrund von UE sind per Definition vom Endpunkt SUE umfasst. (4) Umfasst Subgruppenanalysen für UE / SUE / schwere UE nach SOC und PT. • = A priori geplante Subgruppenanalyse; ○ = Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d. = Subgruppenanalyse nicht durchgeführt 1. DS = Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019); 3. DS = 3. Datenschnitt (29.05.2019) OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EMA = <i>European Medicines Agency</i> ; ER = Östrogen-Rezeptor (<i>Estrogen Receptor</i>); PgR = Progesteron-Rezeptor; EQ5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i> ; VAS = Visuelle Analogskala; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes UE; UESI = UE von spezifischem Interesse; eCRF = <i>Electronic Case Report Form</i> ; RECIST = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie													

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-66 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Primäre Analyse Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG-PS	Hormonrezeptor-Status	Hirnmetastasen zu Baseline
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,4023	0,8306	0,5174	0,1152	0,0607	0,3257
Morbidität						
EQ5D-VAS (MID 7)	0,8430	0,6711	0,7342	0,8691	0,6319	0,0645
EQ5D-VAS (MID 10)	0,9955	0,8668	0,8131	0,9905	0,4628	0,0699
Datenschnitt: 04.09.2019; Fett = statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Primäre Analyse	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Region	Abstammung	ECOG-PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
(1) p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Modell. MID = <i>Minimal Important Difference</i> ; ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EQ5D-VAS = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i> -Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Primäre Analyse	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
UE						
Jegliches UE	0,3632	0,5730	0,4751	0,1097	0,3782	0,2584
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,0200	0,4095	0,3682	0,3872	0,6894	0,3181
SOC: Untersuchungen	0,2148	0,1450	0,2024	0,5688	0,2578	0,1957
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,6636	0,8127	0,6362	0,4291	0,0292	0,4934
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,1776	0,0413	0,6147	0,5927	0,5343	0,8021
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,4784	0,8955	0,5331	0,0647	0,3015	0,7673
PT: Anämie	0,5157	0,9924	0,5289	0,3490	0,1273	0,6246
PT: Diarrhoe	0,0348	0,5769	0,1769	0,8180	0,5967	0,5428

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Primäre Analyse Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
PT: Übelkeit	0,0766	0,5733	0,1458	0,7928	0,8630	0,2617
PT: Erbrechen	0,3438	0,2302	0,8524	0,4967	0,8732	0,2571
PT: Stomatitis	0,4315	0,0579	0,0967	0,3771	0,6878	0,6240
PT: Obstipation	0,3553	0,2924	0,7692	0,0608	0,8292	0,1395
PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	0,0708	0,1354	0,4411	0,2280	0,5093	0,9217
PT: Alanin- Aminotransferase erhöht	0,9794	0,2919	0,2362	0,3199	0,9495	0,1234
PT: Bilirubin im Blut erhöht	0,4446	0,3478	0,1057	0,1876	0,9077	0,6719
PT: Kreatinin im Blut erhöht	0,0348	0,7662	0,7745	0,9052	0,7688	0,3460
PT: Gewicht erniedrigt	0,2983	0,9826	0,3224	0,6839	0,2162	0,5896
PT: Hyperglykämie	0,1231	0,3720	0,5450	0,9220	0,9557	0,9879
PT: Arthralgie	0,9844	0,9019	0,4195	0,7280	0,1153	0,1885
PT: Muskelspasmen	0,8539	0,7552	0,0888	0,5853	0,9886	0,5343
PT: Dysgeusie	0,2721	0,7469	0,2864	0,4848	0,8232	0,9899
PT: Epistaxis	0,7725	0,9872	0,7575	0,2205	0,4290	0,2258
PT: Pleuraerguss	0,6657	0,9910	0,3369	0,2466	0,2304	0,1921
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie- Syndrom	0,1100	0,8163	0,8830	0,7535	0,1719	0,2776

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Primäre Analyse Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
SUE						
Jegliches SUE	0,6348	0,5434	0,7040	0,5150	0,4845	0,9133
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)						
Jegliches schweres UE	0,1074	0,6026	0,3874	0,6708	0,4935	0,6197
SOC: Untersuchungen	0,5355	0,2318	0,9580	0,5750	0,8221	0,2997
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,2894	0,8475	0,5876	0,2900	0,8471	0,8307
PT: Alanin-Amino- transferase erhöht	0,9916	0,9903	0,9906	0,9898	0,9912	0,9926
PT: Aspartat-Amino- transferase erhöht	0,9912	0,9929	0,9947	0,9901	0,9934	0,9911
PT: Dyspnoe	0,5380	0,0612	0,9283	0,4279	_(2)	0,2897
Therapieabbrüche wegen UE						
Therapieabbruch wegen jeglichem UE	0,4268	0,0552	0,8176	0,8639	0,0364	0,3369
UESI						
UESI: Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels ⁽³⁾	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)
UESI: Hirnödem ⁽⁴⁾	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)
UESI: Potenzielle arznei- mittelbedingte Leber- schäden	_(2)	_(2)	0,9949	_(2)	_(2)	_(2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Primäre Analyse Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor-Status	Hirnmetastasen zu Baseline
Datenschnitt: 04.09.2019; Safety-Population; Fett = statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert						
(1) p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Modell.						
(2) Kein Interaktions-p-Wert berechnet, da das Kriterium „mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Kategorie“ nicht erfüllt ist.						
(3) Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte						
(4) Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist						
MID = <i>Minimal Important Difference</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i> ,); ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EQ5D-VAS = Visuelle Analogskala des <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>						

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus HER2CLIMB (3. Datenschnitt)

3. Datenschnitt Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor-Status	Hirnmetastasen zu Baseline
UE						
Jegliches UE	0,3823	0,5953	0,4370	0,1008	0,3759	0,2678
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,0181	0,5286	0,3082	0,3249	0,6420	0,3764
SOC: Untersuchungen	0,3851	0,1299	0,3183	0,7232	0,2463	0,1464
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,7978	0,7699	0,5326	0,5482	0,0236	0,6310
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,2089	0,0420	0,8676	0,8604	0,7692	0,8841
PT: Anämie	0,5333	0,9995	0,4307	0,5112	0,0675	0,8490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3. Datenschnitt Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
PT: Diarrhoe	0,0342	0,5752	0,1412	0,7435	0,7733	0,5075
PT: Übelkeit	0,0653	0,7956	0,0830	0,7450	0,9491	0,2569
PT: Erbrechen	0,3064	0,2654	0,7630	0,4196	0,9045	0,1790
PT: Stomatitis	0,3804	0,0707	0,0769	0,3847	0,6804	0,5504
PT: Obstipation	0,5137	0,3273	0,5532	0,0109	0,5186	0,0488
PT: Aspartat-Amino- transferase erhöht	0,0776	0,1212	0,4175	0,1957	0,4449	0,9693
PT: Alanin-Amino- transferase erhöht	0,9794	0,2578	0,2058	0,3508	0,9356	0,1062
PT: Bilirubin im Blut erhöht	0,8602	0,5479	0,1798	0,2992	0,7045	0,5297
PT: Kreatinin im Blut erhöht	0,0333	0,8180	0,8564	0,8660	0,6635	0,3740
PT: Gewicht erniedrigt	0,2758	0,9812	0,5766	0,5173	0,1096	0,9711
PT: Hyperglykämie	0,1254	0,3607	0,5442	0,9344	0,9437	0,9880
PT: Influenza	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)
PT: Arthralgie	0,9836	0,5967	0,5205	0,4545	0,0738	0,1834
PT: Muskelspasmen	0,9392	0,6174	0,2333	0,3262	0,9883	0,3319
PT: Periphere sensorische Neuropathie	0,9827	0,4531	0,5708	0,3775	0,9608	0,9368
PT: Dysgeusie	0,2932	0,7379	0,2047	0,2740	0,7728	0,1103
PT: Epistaxis	0,7040	0,9476	0,8131	0,1776	0,4953	0,2377

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3. Datenschnitt Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
PT: Pleuraerguss	0,6035	0,9910	0,3239	0,1592	0,2207	0,1946
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie- Syndrom	0,0850	0,7660	0,8693	0,7513	0,1996	0,3111
SUE						
Jegliches SUE	0,7735	0,2882	0,5476	0,3054	0,8535	0,6289
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	0,4863	0,2842	0,1632	0,0387	0,2621	0,4301
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)						
Jegliches schweres UE	0,1334	0,8823	0,3883	0,9044	0,2517	0,7932
SOC: Untersuchungen	0,4456	0,2038	0,9937	0,6541	0,6362	0,2937
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,1918	0,6083	0,4506	0,3425	0,6630	0,8670
PT: Alanin- Aminotransferase erhöht	0,9917	0,9902	0,9904	0,9896	0,9914	0,9923
PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	0,9910	0,9927	0,9920	0,9902	0,9933	0,9912
PT: Dyspnoe	0,5484	0,0600	0,9317	0,4163	_(2)	0,2815
Therapieabbrüche wegen UE						
Therapieabbruch wegen jeglichem UE	0,3401	0,1077	0,9700	0,9391	0,0435	0,3715

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3. Datenschnitt Endpunktkategorie Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ⁽¹⁾					
	Alter	Region	Abstammung	ECOG PS	Hormonrezeptor- Status	Hirnmetastasen zu Baseline
UESI						
UESI: Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels (jegliches UE) ⁽³⁾	0,9944	_(2)	0,6592	_(2)	_(2)	0,2963
UESI: Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels (SUE) ⁽³⁾	0,9945	_(2)	0,5176	_(2)	_(2)	0,3932
UESI: Hirnödem ⁽⁴⁾	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)	_(2)
UESI: Potenzielle arznei-mittelbedingte Leberschäden	0,3756	_(2)	0,9947	_(2)	_(2)	_(2)
Datenschnitt: 29.05.2020; Fett = statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert (1) p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Modell. (2) Kein Interaktions-p-Wert berechnet, da das Kriterium „mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Kategorie“ nicht erfüllt ist. (3) Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte (4) Hirnödem, das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist MID = <i>Minimal Important Difference</i> ; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EQ5D-VAS = Visuelle Analogskala des <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Im folgenden Abschnitt erfolgt die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit negativem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) sind in Anhang 4-G dargestellt.

Da der Bewertung eine randomisierte kontrollierte Studie mit Tucatinib (HER2CLIMB) zugrunde liegt, ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

In Tabelle 4-66 ist eine Übersicht der Ergebnisse aller für die Studie HER2CLIMB durchgeführten Interaktionstests dargestellt.

Insgesamt wurden für die Subgruppenanalysen zum Datenschnitt der primären Analyse (Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67) 6 positive Interaktionstests in der Kategorie Nebenwirkungen festgestellt; für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität zeigten sich keine positiven Interaktionstest:

- Subgruppe Alter: (Tabelle 4-69)
 - SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE); Interaktion: $p = 0,0200$
 - PT: Diarrhoe (UE); Interaktion: $p = 0,0348$
 - PT: Kreatinin im Blut erhöht (UE); Interaktion: $p = 0,0348$

- Subgruppe Region (Tabelle 4-71)
 - SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE); Interaktion: $p = 0,0413$
- Subgruppe Hormonrezeptor-Status: (Tabelle 4-70)
 - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE); Interaktion: $p = 0,0292$
 - Therapieabbrüche wegen UE; Interaktion: $p = 0,0364$

Die Subgruppenanalysen für den 3. Datenschnitt, die für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen durchgeführt wurden, bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse (Tabelle 4-68). Für drei weitere Subgruppenanalysen ergeben sich positive Interaktionstests:

- Subgruppe ECOG PS: (Tabelle 4-72)
 - PT: Obstipation (UE); Interaktion: $p = 0,0109$
 - SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUE); Interaktion: $p = 0,0387$
- Subgruppe Hirnmetastasen zu Baseline (Tabelle 4-73)
 - PT: Obstipation (UE); Interaktion: $p = 0,0488$

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Alter

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB

Subgruppe Alter	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,0200)										
< 65 Jahre	322	303 (94,1)	19 (5,9)	7,0 [5,0; 8,0]	164	137 (83,5)	27 (16,5)	14,5 [11,0; 21,0]	1,685 [1,369; 2,073]	< 0,0001
≥ 65	82	79 (96,3)	3 (3,7)	7,0 [5,0; 9,0]	33	25 (75,8)	8 (24,2)	41,0 [14,0; 77,0]	3,951 [2,210; 7,062]	< 0,0001
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0181)										
< 65 Jahre	322	303 (94,1)	19 (5,9)	7,0 [5,0; 8,0]	164	139 (84,8)	25 (15,2)	15,0 [11,0; 21,0]	1,687 [1,371; 2,075]	< 0,0001
≥ 65	82	79 (96,3)	3 (3,7)	7,0 [5,0; 9,0]	33	25 (75,8)	8 (24,2)	41,0 [14,0; 77,0]	3,951 [2,210; 7,062]	< 0,0001
PT: Diarrhoe (UE)										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,03483)										
< 65 Jahre	322	256 (79,5)	66 (20,5)	16,0 [14,0; 19,0]	164	90 (54,9)	74 (45,1)	96,0 [59,0; 183,0]	2,127 [1,668; 2,713]	< 0,0001
≥ 65 Jahre	82	71 (86,6)	11 (13,4)	12,0 [10,0; 14,0]	33	15 (45,5)	18 (54,5)	129,0 [64,0; N.A.]	4,410 [2,386; 8,152]	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Alter	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0342)										
< 65 Jahre	322	260 (80,7)	62 (19,3)	16,0 [14,0; 19,0]	164	91 (55,5)	73 (44,5)	96,0 [59,0; 183,0]	2,173 [1,705; 2,770]	< 0,0001
≥ 65 Jahre	82	71 (86,6)	11 (13,4)	12,0 [10,0; 14,0]	33	15 (45,5)	18 (54,5)	129,0 [64,0; N.A.]	4,410 [2,386; 8,152]	< 0,0001
PT: Kreatinin im Blut erhöht										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,0348)										
< 65 Jahre	322	48 (14,9)	274 (85,1)	N.A. [747,0; N.A.]	164	1 (0,6)	163 (99,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	24,365 [3,360; 176,678]	0,0016
≥ 65 Jahre	82	8 (9,8)	74 (90,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	33	2 (6,1)	31 (93,9)	N.A. [356,0; N.A.]	1,531 [0,321; 7,294]	0,5931
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0333)										
< 65 Jahre	322	53 (16,5)	269 (83,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	164	1 (0,6)	163 (99,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	25,556 [3,530; 185,007]	0,0013
≥ 65 Jahre	82	9 (11,0)	73 (89,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	33	2 (6,1)	31 (93,9)	N.A. [356,0; N.A.]	1,465 [0,308, 6,978]	0,6313
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population										
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).										
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Für Subgruppen, die weniger als 10 % der Gesamtpopulation umfassten, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.										
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)										
N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; ER = <i>Estrogene Receptor</i> (Östrogen-Rezeptor); PgR = Progesteron-Rezeptor; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht										

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subgruppen nach Alter wurden zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts hinsichtlich UE in der der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin beobachtet (Tabelle 4-69). Demnach handelt es sich nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Weiterhin wurden zum Zeitpunkt der primären Analyse sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subgruppen nach Alter statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin hinsichtlich UE des PT „Diarrhoe“ festgestellt. Demnach handelt es sich nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Für UE des PT „Kreatinin im Blut erhöht“ wurde zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts im Gegensatz zu der Gesamtpopulation und der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre, für Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden beobachtet. Die Effektschätzer sowohl der Gesamtpopulation als auch der beiden Subgruppen sind gleichgerichtet, qualitative Unterschiede liegen somit nicht vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahl im Kontrollarm ist die Interpretierbarkeit des rein quantitativen Unterschieds zwischen den Subgruppen limitiert. Bei dem Laborparameter „Kreatinin im Blut erhöht“ handelt es sich zudem um ein nicht per se patientenrelevantes Ereignis, das nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird. Insgesamt handelt es sich nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen nach Alter festgestellt.

Für die Subgruppe Alter liegt demnach in der Studie HER2CLIMB keine bewertungsrelevante Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Hormonrezeptor-Status

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Hormonrezeptor-Status mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB

Subgruppe Hormon- rezeptor- Status	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,0292)										
ER- und PgR- negativ	163	78 (47,9)	85 (52,1)	399,0 [127,0; N.A.]	74	32 (43,2)	42 (56,8)	335,0 [80,0; N.A.]	1,003 [0,658; 1,531]	0,9872
ER- und/oder PgR-positiv	241	126 (52,3)	115 (47,7)	127,0 [84,0; 365,0]	123	39 (31,7)	84 (68,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,929 [1,344; 2,770]	0,0004
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0236)										
ER- und PgR- negativ	163	80 (49,1)	83 (50,9)	211,0 [127,0; N.A.]	74	33 (44,6)	41 (55,4)	333,0 [80,0; N.A.]	0,981 [0,646; 1,488]	0,9267
ER- und/oder PgR-positiv	241	132 (54,8)	109 (45,2)	127,0 [84,0; 260,0]	123	41 (33,3)	82 (66,7)	N.A. [526,0; N.A.]	1,861 [1,307; 2,649]	0,0006
Therapieabbrüche wegen UE										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,0364)										
ER- und PgR- negativ	163	23 (14,1)	140 (85,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	74	4 (5,4)	70 (94,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,490 [0,852; 7,279]	0,0956
ER- und/oder PgR-positiv	241	22 (9,1)	219 (90,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	123	15 (12,2)	108 (87,8)	554,0. [495,0; N.A.]	0,570 [0,288; 1,127]	0,1061

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Hormon- rezeptor- Status	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0435)										
ER- und PgR- negativ	163	24 (14,7)	139 (87,3)	N.A. [925,0; N.A.]	74	4 (5,4)	70 (94,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,458 [0,840; 7,189]	0,1005
ER- und/oder PgR-positiv	241	24 (10,0)	217 (90,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	123	16 (13,0)	107 (87,0)	576,0 [495,0; N.A.]	0,583 [0,304; 1,115]	0,1029
Datenschnitt: 29.05.2020; Safety-Population										
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).										
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Für Subgruppen, die weniger als 10 % der Gesamtpopulation umfassten, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.										
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)										
N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; ER = <i>Estrogene Receptor</i> (Östrogen-Rezeptor); PgR = Progesteron-Rezeptor; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht										

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation sowie der Subgruppe der Patienten mit positivem HR-Status, zeigt sich zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts in der Subgruppe der Patienten mit negativem HR-Status kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich UE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Tabelle 4-70). Eine medizinische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, ist nicht unmittelbar erkennbar. Daher wird im vorliegenden Fall nicht von einer bewertungsrelevanten Interaktion ausgegangen.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen nach HR-Status festgestellt.

Für die Subgruppe HR-Status liegt demnach in der Studie HER2CLIMB keine bewertungsrelevante Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Region

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB

Subgruppe Region	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE)										
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) (Interaktion: p = 0,0413)										
Nordamerika	241	127 (52,7)	114 (47,3)	183,0 [128,0; 257,0]	119	39 (32,8)	80 (67,2)	399,0 [215,0; N.A.]	1,613 [1,123; 2,317]	0,0097
Rest der Welt	163	56 (34,4)	107 (65,6)	N.A. [253,0; N.A.]	78	28 (35,9)	50 (64,1)	304,0 [138,0; N.A.]	0,938 [0,592; 1,484]	0,7830
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0420)										
Nordamerika	241	134 (55,6)	107 (44,4)	159,0 [127,0; 226,0]	119	40 (33,6)	79 (66,4)	399,0 [215,0; N.A.]	1,655 [1,158; 2,364]	0,0056
Rest der Welt	163	63 (38,7)	100 (61,3)	455,0 [239,0; N.A.]	78	29 (37,2)	49 (62,8)	355,0 [138,0; N.A.]	0,970 [0,620; 1,518]	0,8933
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population										
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).										
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Für Subgruppen, die weniger als 10 % der Gesamtpopulation umfassten, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.										
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).										
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation sowie der Subgruppe der Patienten, die an einem Studienzentrum in Nordamerika behandelt wurden, zeigt sich zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts in der Subgruppe der Patienten, die an einem Zentrum im Rest der Welt behandelt wurden, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich UE in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (Tabelle 4-71). Eine Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, ist nicht unmittelbar erkennbar. Daher wird im vorliegenden Fall nicht von einer bewertungsrelevanten Interaktion ausgegangen.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen nach Region festgestellt.

Für die Subgruppe Region liegt demnach in der Studie HER2CLIMB keine bewertungsrelevante Interaktion vor.

Subgruppe ECOG-PS

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach ECOG PS mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB

Subgruppe ECOG PS	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p- Wert ⁽³⁾
PT: Obstipation (UE)										
3. Datenschnitt (29.05.2020); Interaktion: p = 0,0109										
ECOG PS = 0	203	21 (10,3)	182 (89,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	91	21 (23,1)	70 (76,9)	N.A. [643,0; N.A.]	0,361 [0,193; 0,676]	0,0014
ECOG PS = 1	201	45 (22,4)	156 (77,6)	N.A. [643,0; N.A.]	106	21 (19,8)	85 (80,2)	N.A. [398,0; N.A.]	0,910 [0,537; 1,544]	0,7269
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUE)										
3. Datenschnitt (29.05.2020); Interaktion: p = 0,0387										
ECOG PS = 0	203	2 (1,0)	201 (99,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	91	6 (6,6)	85 (93,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,132 [0,027; 0,657]	0,0134

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe ECOG PS	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p- Wert ⁽³⁾
ECOG PS = 1	201	16 (8,0)	185 (92,0)	942,0 [942,0; N.A.]	106	9 (8,5)	97 (91,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,792 [0,345; 1,817]	0,5827

Datenschnitt: 29.005.2020; Population: Safety-Population

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt). Für Subgruppen, die weniger als 10 % der Gesamtpopulation umfassten, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation sowie der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Status 0, zeigt sich zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Status 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich UE des PT „Obstipation“ sowie SUE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (Tabelle 4-72). Die Effektschätzer sowohl der Gesamtpopulation als auch der beiden Subgruppen sind gleichgerichtet, qualitative Unterschiede liegen somit nicht vor. Aufgrund der überwiegend geringen Ereigniszahl in den Subgruppen ist die Interpretierbarkeit des rein quantitativen Unterschieds zwischen den Subgruppen limitiert. Eine Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, ist zudem nicht unmittelbar erkennbar. Daher wird im vorliegenden Fall nicht von einer bewertungsrelevanten Interaktion ausgegangen.

Für die Subgruppe ECOG-PS liegt demnach in der Studie HER2CLIMB keine bewertungsrelevante Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe Hirnmetastasen zu Baseline

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen zu Baseline mit positivem Interaktionstest aus HER2CLIMB

Subgruppe Hirnmetas- tasen zu Baseline	Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
PT: Obstipation (UE)										
3. Datenschnitt (29.05.2020) (Interaktion: p = 0,0488)										
ja	194	42 (21,6)	152 (78,4)	N.A. [709,0; N.A.]	91	18 (19,8)	73 (80,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,891 [0,507; 1,564]	0,6871
nein	209	24 (11,5)	185 (88,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	105	24 (22,9)	81 (77,1)	N.A. [398,0; N.A.]	0,376 [0,209; 0,676]	0,0011
Datenschnitt: 29.005.2020; Safety-Population										
(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (Collett, 1994).										
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) gemäß IRS. Für Subgruppen, die weniger als 10 % der Gesamtpopulation umfassten, wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell berechnet.										
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt) gemäß IRS										
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht										

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation sowie der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline, zeigt sich zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich UE des PT „Obstipation“ (Tabelle 4-73). Eine Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, ist nicht unmittelbar erkennbar. Daher wird im vorliegenden Fall nicht von einer bewertungsrelevanten Interaktion ausgegangen.

Für die Subgruppe Hirnmetastasen zu Baseline liegt demnach in der Studie HER2CLIMB keine bewertungsrelevante Interaktion vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studienbericht	Zusätzliche Analysen	Einträge in Studienregister	Publikationen
HRE2CLIMB	[26]	-	[22-25]	[27-29]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HER2CLIMB	ja	ja	laufend	Beginn: 02/2016 Primäre Analyse ⁽¹⁾ : Datenschnitt 04.09.2019 2. Datenschnitt ⁽²⁾ : 11/2019 3. Datenschnitt 05/2020 ⁽²⁾ laufend bis voraussichtlich 2023 [21]	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
<p>(1) Basierend auf dem Datenschnitt vom 04.09.2019 erfolgte gemäß Studienprotokoll die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS (basierend auf der Bewertung des unabhängigen Reviews) sowie Interimsanalysen für die beiden zentralen sekundären Endpunkte OS und PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (PFS_{BM}). Da OS und PFS_{BM} in der Interimsanalyse statistisch signifikant waren, wird die Analyse als final betrachtet und keine weiteren formalen Tests auf statistische Signifikanz durchgeführt.</p> <p>(2) Post-hoc im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführter Datenschnitt zu Sicherheitsendpunkten. OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS = Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-74 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-74 geben den Stand vom 01.03.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-74 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	-

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

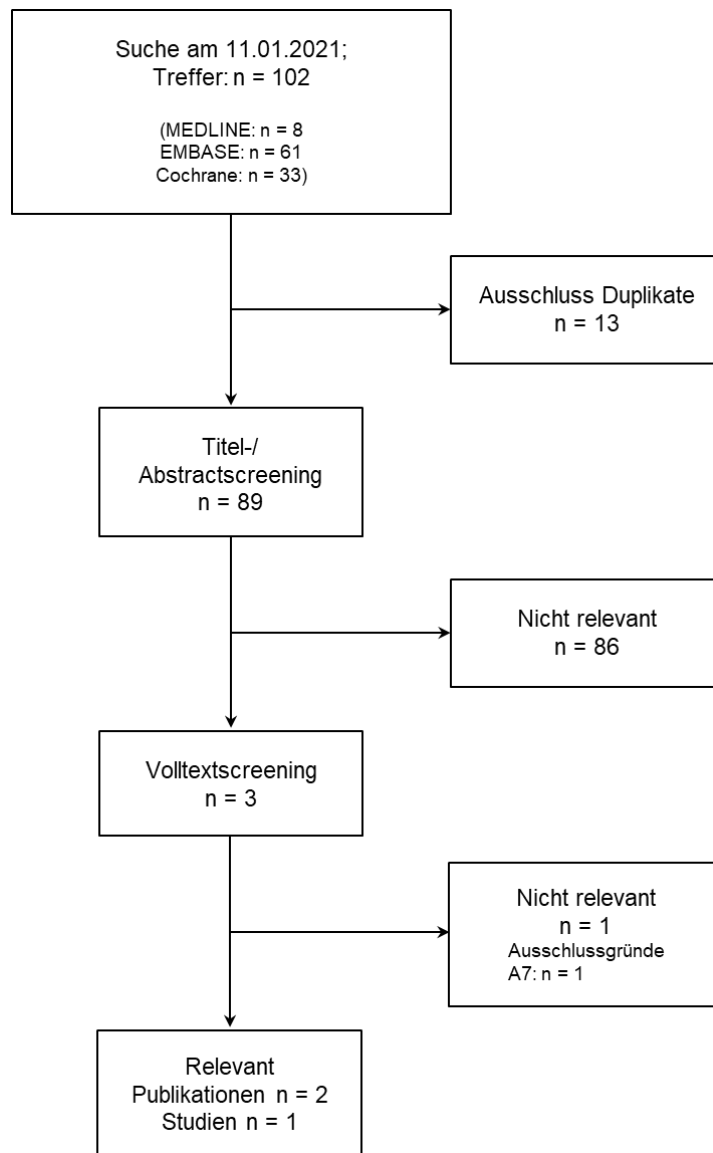
Suche nach Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

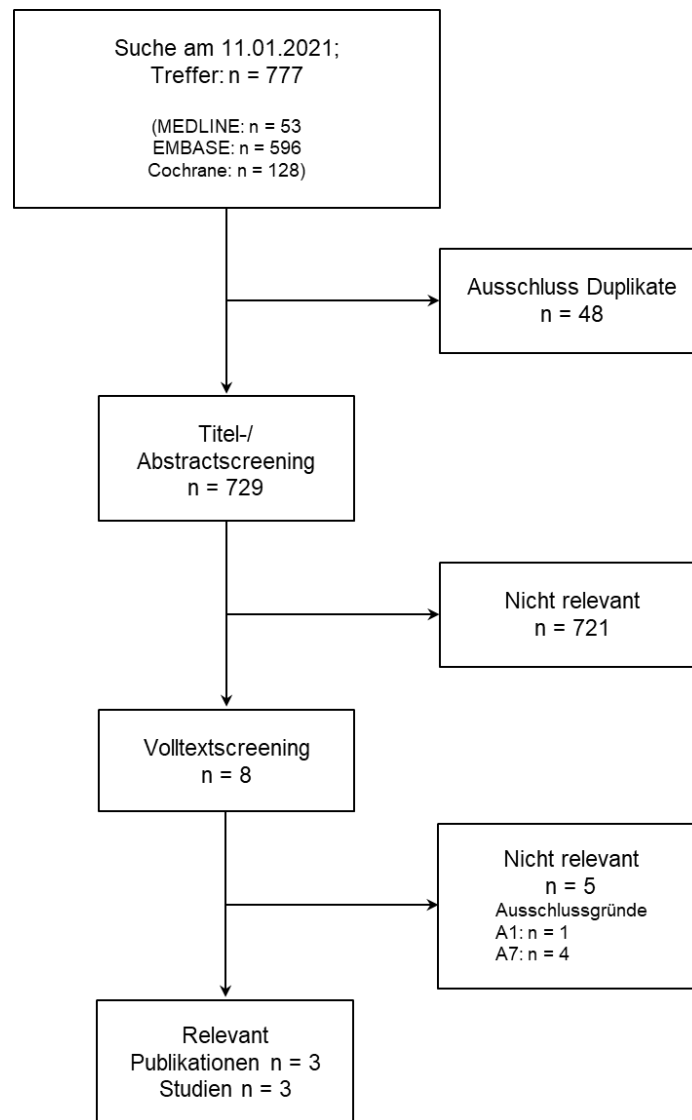
Suche nach dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Tucatinib +Trastuzumab +Capecitabin				
HER2CLIMB	clinicaltrials.gov [22] EUCTR [23] WHO ICTRP [24] AMIce [25]	ja	ja	laufend
Brückenkompator: Trastuzumab +Capecitabin				
CEREBEL	clinicaltrials.gov [31] EUCTR [32] WHO ICTRP [33] [34] AMICe [35]	nein	ja	abgebrochen
LANTERN	EUCTR [36] WHO ICTRP [37]	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 geben den Stand vom 08.01.2021 wieder.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbank identifiziert (ja/nein)
Tucatinib +Trastuzumab + Capecitabin				
keine	-	-	-	-
Brückenkompator: Trastuzumab + Capecitabin				
keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-77 geben den Stand vom 15.01.2021 wieder.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3, 4.3.2.1.1.4 und 4.3.2.1.1.5) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-78: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin						
HER2CLIMB (ONT-380-206)	ja	ja	nein	ja [26]	ja [22-25]	ja [27, 28, 38]
Brückenkomparator: Trastuzumab + Capecitabin						
CEREBEL (EGF111438)	nein	nein	ja	nein	ja [31-35]	ja [39]
ELTOP (WJOG6110B)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [40]
LANTERN	nein	nein	ja	nein	ja [36, 37]	ja [41]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Tucatinib + Trastuzumab +Capecitabin						
HER2CLIMB	RCT, doppelblind, parallel, Phsae-2	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit HER2- positivem, lokal fortgeschrittenem oder metas- tasiertem Brust- krebs; vorherige Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab- Emtansin	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (n = 410) Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (n = 202)	<u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 04.09.2019 2. Datenschnitt: 08.11.2019 (ungeplant, Anforderung der EMA) 3. Datenschnitt: 29.05.2020 (ungeplant, Anforderung der EMA) <u>Behandlungsdauer⁽¹⁾</u> <i>1. Datenschnitt</i> Tuca+Tras+Cape - Tucatinib: 5,8 Monate (median) Tras+Cape - Placebo: 4,4 Monate (median) <i>3. Datenschnitt</i> Tuca+Tras+Cape - Tucatinib: 7,4 Monate (median) Tras+Cape - Placebo: 4,4 Monate (median)	<u>155 Zentren in 15 Ländern</u> USA, Frankreich, Großbritannien, Australien, Kanada, Spanien, Dänemark, Deutschland, Israel, Belgien, Italien, Österreich, Portugal, Tschechien, Schweiz <u>Zeitraum</u> 02/2016 bis laufend	<u>Primärer EP</u> PFS in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten <u>Patientenrelevante sekundäre EP</u> OS Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Nebenwirkungen (UE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><u>Nachbeobachtung OS⁽²⁾</u> 1. Datenschnitt Tuca+Tras+Cape - 13,8 Monate (median) Tras+Cape - 14,1 Monate (median) <u>Nachbeobachtung UE</u> - 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation</p>		
Brückenkomparator: Trastuzumab +Capecitabin						
CEREBEL	RCT, offen, parallel, Phsae-3	Erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit HER2- positivem metastasiertem Brustkrebs; vorherige Therapie mit Anthrazyklin und/oder Taxan; vorherige Therapie mit Trastuzumab erlaubt	Trastuzumab + Capecitabin (n = 269) Lapatinib + Capecitabin (n = 271)	<p><u>Behandlungsdauer</u> - Lapatinib: 24 Wochen (median) <u>Beobachtungsdauer</u> Keine Angabe <u>Datenschnitt</u> 11.06.2012 (vorzeitiges Studienende)⁽³⁾</p>	<p><u>Zentren in</u> Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Polen, Russland, Spanien, Schweden, Thailand, Großbritannien, USA <u>Zeitraum</u> 04/2009 bis 06/2011</p>	<p><u>Primärer EP</u> ZNS-Metastasen als Ort des Rezidivs <u>Patientenrelevante sekundäre EP</u> OS Nebenwirkungen (UE)</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELTOP	RCT, offen, Phase-2	Erwachsene Patientinnen (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Trastuzumab + Capecitabin (n = 43) Lapatinib + Capecitabin (n = 43)	<u>Behandlungsdauer</u> Tras+Cape 5,3 Monate (median) Lapa+Cape 6,2 Monate (median) <u>Beobachtungsdauer</u> Follow-Up 44,6 Monate (median)	<u>28 Zentren in Japan</u> <u>Zeitraum</u> 05/2011 bis 12/2014	<u>Primärer EP</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre EP</u> OS Nebenwirkungen (UE)
LANTERN	RCT, offen, Phase-2	Erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs und neu diagnostizierten oder kürzlich progredienten Hirnmetastasen; vorherige Therapie mit Trastuzumab, Taxan oder Anthracyclin und lokaler Therapie zur Behandlung der Hirnmetastasen	Lapatinib + Capecitabin (n = 16) Trastuzumab + Capecitabin (n = 14)	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 Wochen randomisierte Behandlungsphase geplant <u>Mediane Behandlungsdauer</u> der Patienten, die die Behandlung vorzeitig beendeten: Lapa+Cape (N = 16); 19,4 Wochen Tras+Cape (N = 9): 21 Wochen	<u>17 Zentren in Großbritannien</u> (davon an 12 Zentren Patienten rekrutiert) <u>Zeitraum</u> 09/2011 bis 10/2013	<u>Primärer EP</u> Zeit bis zur Progression der Hirnmetastasen <u>Patientenrelevante sekundäre EP</u> OS Nebenwirkungen (UE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>(1) Safety-Population (2) ITT-OS-Population (3) Tucatinib bzw. Placebo. (4) Die Studie wurde nach einer a priori geplanten Interimsanalyse von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von 475 randomisierten Patienten auf Empfehlung des <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) am 11.06.2012 vorzeitig beendet.</p> <p>RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Plc = Placebo; Lapa = Lapatinib; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; EP = Endpunkt; OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); UE = Unerwünschtes Ereignis; EQ-5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>; EMA = <i>European Medicines Agency</i>; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quellen: Pivot et al. (2015) [39]; Takano et al. (2018) [40]; Seligmann et al. (2020) [41]</p>						

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Dosisanpassungen
Tucatinib +Trastuzumab +Capecitabin			
HER2CLIMB	<p><u>Tuca+Tras+Cape:</u> Tucatinib 300 mg oral zweimal täglich + Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. (Initialdosis), danach 6 mg/kg KG i.v. (Erhaltungsdosis) an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab 600 mg s.c. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus</p>	<p><u>Tras+Cape:</u> Placebo oral zweimal täglich + Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. (Initialdosis), danach 6 mg/kg KG i.v (Erhaltungsdosis) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab 600 mg s.c. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus</p>	<p><u>Tucatinib-bzw. Placebo:</u> Bis zu drei Dosisreduktionen in 50 mg Schritten waren erlaubt, größere Reduktionsschritte (d. h. mehr als 50 mg pro Dosisreduktion) konnten nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden. Dosierungen unter 150 mg Tucatinib bzw. Placebo waren nicht erlaubt.</p> <p><u>Capecitabin:</u> Dosisreduktion gemäß Fachinformation erlaubt</p> <p><u>Trastuzumab:</u> Keine Dosisreduktionen vorgesehen.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Brückenkompator: Trastuzumab + Capecitabin			
CEREBEL	<u>Lapa+Cape:</u> Lapatinib 1.250 mg oral einmal täglich + Capecitabin 1.000 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Tras+Cape:</u> Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. (Initialdosis), danach 6 mg/kg KG i.v (Erhaltungsdosis) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Lapatinib:</u> Dosisreduktion erlaubt <u>Capecitabin:</u> Dosisreduktion erlaubt <u>Trastuzumab:</u> Keine Dosisreduktion vorgesehen
ELTOP	<u>Lapa+Cape:</u> Lapatinib 1.250 mg oral einmal täglich + Capecitabin 1.000 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Tras+Cape:</u> Trastuzumab 4 mg/kg KG i.v. (Initialdosis) danach 2 mg/kg KG i.v (Erhaltungsdosis) an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab 8 mg/kg KG i.v. (Initialdosis), danach 6 mg/kg KG i.v (Erhaltungsdosis) einmal wöchentlich + Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	n.b.
LANTERN	<u>Lapa+Cape:</u> Lapatinib 1.250 mg oral einmal täglich + Capecitabin 1.000 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Tras+Cape:</u> Trastuzumab 6 mg/kg KG i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	n.b.
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; i.v. = Intravenös; s.c. = Subkutan; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm Quellen: Pivot et al. (2015) [39]; Takano et al. (2018) [40]; Seligmann et al. (2020) [41]			

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	HER2CLIMB	CEREBEL	ELTOP	LANTERN
Patientencharakteristika	N = 612	N = 540	N = 86	N = 30
Alter [Jahre]				
MW (SD)	54,0 (11,0)	54,6 (10,3)	n.b.	51,7 (9,5)
Median	54	55	n.b.	n.b.
Min; Max	22; 82	27; 83	34; 81	n.b.
Geschlecht [n (%)]				
Weiblich	607 (99,2)	540 (100)	86 (100)	30 (100)
Männlich	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ECOG PS [n (%)]				
0 / 1	612 (100)	521 (96,0)	84 (97,7)	27 (90,0)
2	0 (0)	14 (2,6)	2 (2,3)	3 (10,0)
Unbekannt	0 (0)	5 (1)	0 (0)	0 (0)
ECOG PS [n (%)]				
0	298 (49,0)	n.b.	54 (62,8)	13 (43,3)
1	314 (51,0)	n.b.	30 (34,9)	14 (46,7)
2	0 (0)	14 (2,6)	2 (2,3)	3 (10,0)
Unbekannt	0 (0)	5 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Abstammung [n (%)]				
Weiß	444 (72,5)	527 (97,4)	n.b.	n.b.
Schwarz / afroamerikanisch	55 (9,0)	2 (0,4)	n.b.	n.b.
Asiatisch	23 (3,8)	10 (1,9)	n.b.	n.b.
Hawaiianer oder pazifischer Insulaner	n.b.	1 (0,2)	n.b.	n.b.
Andere	5 (0,8)	n.b.	n.b.	n.b.
Unbekannt	85 (13,9)	n.b.	n.b.	n.b.
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]				
n		499		
Median	n.b.	2,8	4,1	n.b.
Min; Max	n.b.	0 – 25	0,6 – 37,3	n.b.
Zeit seit Erstdiagnose [Monate]				
n	587			
MW (SD)	63,1 (50,4)	n.b.	n.b.	n.b.
Median	48,9	n.b.	n.b.	33,3
Min; Max	7,0; 447,5	n.b.	n.b.	n.b.

Studie	HER2CLIMB	CEREBEL	ELTOP	LANTERN
Patientencharakteristika	N = 612	N = 540	N = 86	N = 30
HER2 Status [n (%)]				
IHC 3+	n.b.	458 (84,8)	n.b.	n.b.
FISH-positiv	n.b.	69 (12,8)	n.b.	n.b.
CISH-positiv	n.b.	4 (0,7)	n.b.	n.b.
SISH-positiv	n.b.	2 (0,4)	n.b.	n.b.
Nicht HER2-positiv	n.b.	7 (1,3)	n.b.	n.b.
Östrogen-Rezeptor Status [n (%)]				
Positiv	355 (58,0)	255 (47,2)	n.b.	15 (50,0)
Negativ	254 (41,5)	279 (51,7)	n.b.	n.b.
Unbekannt	3 (0,5)	6 (1,1)	n.b.	n.b.
Progesteron-Rezeptor-Status [n (%)]				
Positiv	238 (38,9)	178 (33,0)	n.b.	10 (33,3)
Negativ	353 (57,7)	331 (61,3)	n.b.	n.b.
Unbekannt	21 (3,4)	31 (5,7)	n.b.	n.b.
Hormon-Rezeptor-Status [n (%)]⁽¹⁾				
Positiv	370 (60,5)	n.b.	54 (62,8)	n.b.
Negativ	236 (38,6)	n.b.	32 (37,2)	n.b.
Andere	6 (1,0)	n.b.	0 (0)	n.b.
Hirnmetastasen [n (%)]				
Ja	291 (47,5)	n.b.	13 (15,1)	30 (100)
Nein	321 (52,5)	n.b.	73 (84,9)	0
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose [n (%)]				
0 bis III	386 (63,1)	n.b.	n.b.	n.b.
IV	220 (35,9)	96 (17,8)	n.b.	n.b.
Nicht verfügbar	6 (1,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Krankheitsstadium bei Studieneintritt [n (%)]				
Rekurrent nach primärer Operation	n.b.	n.b.	48 (55,8)	n.b.
Stadium IV	n.b.	n.b.	36 (41,9)	n.b.
Stadium IIIB/IIIC	n.b.	n.b.	2 (2,3)	n.b.
Krankheitsstadium bei Studieneintritt [n (%)]				
Lokal fortgeschritten inoperabel	3 (0,5)	n.b.	n.b.	n.b.
Metastasiert	609 (99,5)	n.b.	n.b.	n.b.

Studie	HER2CLIMB	CEREBEL	ELTOP	LANTERN
Patientencharakteristika	N = 612	N = 540	N = 86	N = 30
Vorherige Therapie [n (%)]				
Trastuzumab / kein MET	1 (0,2)	117 (21,7)	n.b.	n.b.
Trastuzumab / ≥ 1 MET	611 (99,8)	209 (38,7)	n.b.	n.b.
Kein Trastuzumab / kein MET	0	121 (22,4)	n.b.	n.b.
Kein Trastuzumab / ≥ 1 MET	0	93 (17,2)	n.b.	n.b.
Vorherige Chemotherapie [n (%)]				
Ja	n.b.	536 (99,3)	n.b.	n.b.
Adjuvant	n.b.	331 (61,3)	39 (45,3)	n.b.
Metastasiert	n.b.	260 (48,1)	47 (54,7)	n.b.
Anzahl vorheriger Therapien für metastasierte Erkrankung				
0	n.b.	238 (44,1)	n.b.	n.b.
≥ 1	n.b.	302 (55,9)	n.b.	n.b.
Anzahl vorheriger systemischer Therapien für metastasierte Erkrankung				
n	611	n.b.	n.b.	n.b.
MW (SD)	3,1 (1,6)	n.b.	n.b.	n.b.
Median	3,0	n.b.	n.b.	n.b.
Min; Max	1; 14	n.b.	n.b.	n.b.
Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regimen für metastasierende Erkrankung [n (%)]				
0	n.b.	n.b.	5 (5,8)	n.b.
1	n.b.	n.b.	61 (70,9)	n.b.
2	n.b.	n.b.	20 (23,3)	n.b.
Vorherige Trastuzumab-Therapie [n (%)]				
Ja	612 (100)	326 (60,4)	n.b.	n.b.
Adjuvant	250 (40,8)	151 (28,0)	20 (23,3)	n.b.
Metastasiert	573 (93,6)	189 (35,0)	n.b.	n.b.
Vorherige Pertuzumab-Therapie [n (%)]				
Ja	610 (99,7)	n.b.	4 (4,7)	n.b.
Nein	2 (0,3)	n.b.	82 (95,3)	n.b.
Vorherige Trastuzumab Emtansin-Therapie [n (%)]				
Ja	612 (100)	n.b.	2 (2,3)	
Nein	0 (0)	n.b.	84 (97,7)	
Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie [Monate]				
Median	n.b.	11,8	18,4	n.b.

Studie	HER2CLIMB	CEREBEL	ELTOP	LANTERN
Patientencharakteristika	N = 612	N = 540	N = 86	N = 30
Min; Max	n.b.	0,0 – 96,1	< 0,1; 157,3	n.b.
Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie für metastasierte Erkrankung [Monate]				
Median	n.b.	12,1	14,3	n.b.
Min; Max	n.b.	0,0 – 96,1	< 0,1; 157,3	n.b.
Dauer der letzten Trastuzumab-Therapie für metastasierte Erkrankung [Monate]				
Median	n.b.	10,6	n.b.	n.b.
Min; Max	n.b.	0,0 – 96,1	n.b.	n.b.
Dauer der vorangegangenen systemischen Therapie für metastasierende Erkrankung [n (%)]				
< 1 Jahr	n.b.	n.b.	26 (30,2)	n.b.
≥ 1 Jahr	n.b.	n.b.	59 (68,6)	n.b.
Unbekannt	n.b.	n.b.	1 (1,2)	n.b.
Vorherige Anthrazyklin-Therapie [n (%)]				
Ja	n.b.	472 (87,4)	n.b.	n.b.
Adjuvant	n.b.	282 (52,2)	n.b.	n.b.
Metastasiert	n.b.	111 (20,6)	n.b.	n.b.
Vorherige Taxan-Therapie [n (%)]				
Ja	n.b.	352 (65,2)	593 (96,9)	n.b.
Adjuvant	n.b.	108 (20,0)	n.b.	n.b.
Metastasiert	n.b.	196 (36,3)	n.b.	n.b.
Nein	n.b.	n.b.	19 (3,1)	n.b.
<p>(1) Hormon-Rezeptor-positiv war definiert als Expression von Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor in ≥ 1 % der Tumorzellen</p> <p>(2) n.b. = nicht berichtet; CISH = <i>Chromogenic in situ hybridization</i>; ECOG = <i>European Cooperative Oncology Group</i>; FISH = <i>Fluorescence in situ hybridization</i>; HER2 = <i>Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</i>; IHC = <i>Immunohistochemistry</i>; MET = <i>Metastasiert</i>; SISH = <i>Silver in situ hybridization</i>; MW = <i>Mittelwert</i>; SD = <i>Standardabweichung</i></p> <p>Quellen: Pivot et al. (2015) [39]; Takano et al. (2018) [40]; Seligmann et al. (2020) [41]</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d. h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Studie HER2CLIMB

Die Studie HER2CLIMB wurde als randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie der Phase-2 durchgeführt. Primäres Studienziel war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (*Progression-free Survival*, PFS) unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin vs. Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasierten Brustkrebs, die zuvor Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin erhalten hatten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen (Tuca+Tras+Cape bzw. Tras+Cape) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorliegend, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes (ja, nein), ECOG-*Performance-Status* (0, 1) und Region (USA, Kanada, Rest der World). Insgesamt wurden in der Studie 612 Patienten randomisiert (410 im Tuca+Tras+Cape- und 202 im Tras+Cape-Arm). Die Studie wurde multizentrisch und international an 155 Zentren in den USA, Kanada, Europa, Israel und Australien durchgeführt.

Studie CEREBEL

Bei der Studie CEREBEL handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und internationale Studie der Phase-3. Primäres Studienziel war der Vergleich der Inzidenz von ZNS-Metastasen als Stelle der ersten Progression unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen (Lapa+Cape bzw. Tras+Cape) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Trastuzumab (ja vs. nein) sowie Anzahl der vorherigen Therapielinien in der metastasierten Situation (0, ≥ 1). Insgesamt wurden in der Studie 540 Patienten randomisiert (271 im Lapa+Cape-Arm und 260 im Tras+Cape-Arm). Die Studie wurde multizentrisch in Europa, den USA und Asien durchgeführt.

Studie ELTOP

Die Studie ELTOP wurde als randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase-2 durchgeführt. Primäres Studienziel war der Vergleich des PFS unter Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasierten Brustkrebs.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen (Tras+Cape bzw. Lapa+Cape) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum, Hormonrezeptor-Status,

Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime zur Behandlung der metastasierten Erkrankung ($\leq 1, 2$) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja, nein).

Insgesamt wurden in der Studie 86 Patienten randomisiert (43 im Tras+Cape-Arm und 43 im Lapa+Cape-Arm). Die Studie wurde an 28 Zentren ausschließlich in Japan durchgeführt.

Studie LANTERN

Die Studie LANTERN ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase-2. Primäres Studienziel war der Vergleich der Zeit bis zur Progression der Hirnmetastasen unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit HER2-positivem, metastasierten Brustkrebs und neu diagnostizierten oder kürzlich progredienten Hirnmetastasen. Die vorherige Therapie musste Trastuzumab, ein Taxan oder Anthracyclin sowie lokale Therapie zur Behandlung der Hirnmetastasen umfasst haben.

Insgesamt wurden in der Studie 30 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert (16 im Lapa+Cape-Arm und 14 im Tras+Cape-Arm). Die Patienten wurden an 12 Zentren in Großbritannien rekrutiert.

Intervention

Studie HER2CLIMB

Patienten im Tuca+Tras+Cape-Arm erhielten kontinuierlich 300 mg Tucatinib oral zweimal täglich, Patienten im Tras+Cape-Arm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung eine entsprechende Placebo-Behandlung. Patienten in beiden Behandlungsgruppen erhielten Trastuzumab in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös (i.v.) als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg KG i.v. als Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder Trastuzumab 600 mg subkutan (s.c.) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus.

Studie CEREBEL

Patienten im Lapa+Cape-Arm erhielten kontinuierlich 1.250 mg Lapatinib oral einmal täglich sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus. Patienten im Tras+Cape-Arm erhielten Trastuzumab in einer Dosierung von 8 mg/kg KG i.v. als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg KG i.v. als Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus.

Studie ELTOP

Patienten im Lapa+Cape-Arm erhielten kontinuierlich 1.250 mg Lapatinib oral einmal täglich sowie Capecitabin in einer Dosierung von 2.000 mg/m² KOF oral täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus. Patienten im Tras+Cape-Arm erhielten Trastuzumab entweder in einem 3-wöchentlichen Dosierungsschema (8 mg/kg KG i.v. als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg KG i.v. als Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus) oder als einmal wöchentliches

Dosierungsschema (4 mg/kg KG i.v. als Initialdosis, gefolgt von 2 mg/kg KG i.v. einmal wöchentlich als Erhaltungsdosis) jeweils in Kombination mit Capecitabin in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus.

Studie Lantern

Patienten im Lapa+Cape-Arm erhielten kontinuierlich 1.250 mg Lapatinib oral einmal täglich sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus. Patienten im Tras+Cape-Arm erhielten Trastuzumab in einer Dosierung von 6 mg/kg KG i.v an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus sowie Capecitabin in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie HER2CLIMB

Datenschnitte

Mit dem Einschluss von Patienten in die Studie HER2CLIMB wurde am 23. Februar 2016 begonnen. Der Zeitpunkt der *a priori* geplanten Analysen hing von einer vorab definierten Anzahl an Ereignissen ab. Die primäre Analyse des PFS war geplant, nachdem etwa 288 durch den unabhängigen Review bestätigte PFS-Ereignisse in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten eingetreten waren, der Datenschnitt fand am 04.09.2019 statt. Der Behandlungsunterschied im PFS¹⁹ in dieser Analyse war signifikant. Gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls wurden daher zum selben Datenschnitt Interimsanalysen für die zentralen sekundären Endpunkte OS sowie PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline durchgeführt. Da sowohl OS als auch PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen statistisch signifikant waren, wurden die Interimsanalysen als finale Analysen betrachtet. Weitere formale Analysen werden nicht durchgeführt.

Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie basierend auf den signifikanten Ergebnissen in allen alpha-kontrollierten Endpunkten (PFS, OS, PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline und ORR) entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm einen Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen.

Im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens wurden am 08.11.2019 und am 29.05.2020 zwei weitere, nicht *a priori* geplante Datenschnitte zu Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Daten zu Wirksamkeitsendpunkten wurden zu diesen Datenschnitten nicht ausgewertet.

Die Studie wird fortgeführt. Die finalen Analysen für OS und PFS werden in Absprache mit der EMA voraussichtlich im 2. Quartal 2023 vorliegen.

¹⁹ Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war PFS gemäß Bewertung des unabhängigen Reviews in der Teilpopulation der ersten 480 randomisierten Patienten. Die im Dossier dargestellten Auswertungen zu PFS umfassen alle 612 randomisierten Patienten (ITT-OS-Population).

Im Dossier werden sowohl für den direkten Vergleich (Abschnitt 4.3.1.3) als auch für den indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1.3) für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse des a priori geplanten primären Datenschnitts vom 04.09.2019 dargestellt. Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen werden für beide Vergleiche außerdem vollständige Auswertungen des 3. Datenschnitts vom 29.05.2020 dargestellt, da dieser Datenschnitt die längste verfügbare Beobachtungsdauer abbildet. Auf die Darstellung des 2. Datenschnitts wird verzichtet, da aufgrund der zeitlichen Nähe zum primären Datenschnitt (ca. 2 Monate) kein Informationsgewinn zu erwarten ist.

Eine Übersicht der Datenschnitte der Studie HER2CLIMB sowie der im Dossier dargestellten Auswertungen ist in Tabelle 4-19 dargestellt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Im Tuca+Tras+Cape-Arm betrug die median Behandlungsdauer mit Tucatinib 5,8 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten Placebo-Behandlung im Tras+Cape-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer für OS betrug 13,8 Monate im Tuca+Tras+Cape-Arm und 14,1 Monate im Tras+Cape-Arm (Datenschnitt vom 04.09.2019). Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis aufgezeichnet.

Studie CEREBEL

Mit Einschluss von Patienten in die Studie CEREBEL wurde am 14.04.2009 begonnen. Nach einer a priori geplanten Interimsanalyse von Wirksamkeits- Sicherheitsendpunkte an 475 randomisierten Patienten wurde die Studie auf Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) am 11.06.2011 vorzeitig beendet. Die mediane Behandlungsdauer mit Lapatinib betrug 24 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden ab der Randomisierung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben [39].

Studie ELTOP

In die Studie ELTOP wurden zwischen Mai 2011 und Dezember 2014 Patienten eingeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,3 Monate im Tras+Cape-Arm und 6,2 Monate im Lapa+Cape-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 44,6 Monate [40].

Studie LANTERN

Mit der Rekrutierung in die Studie LANTERN wurde im September 2011 begonnen. Im Oktober 2013 wurde die Aufnahme von Patienten mit Ablauf der geplanten 2-jährigen Randomisierungsphase aufgrund der limitierten Rekrutierung von insgesamt nur 30 statt der geplanten 130 Patienten beendet.

Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Danach konnte die Behandlung bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Bei den 16/16 Patienten im Lapa+Cape-Arm, welche die Therapie während der Studie beendeten, betrug die mediane Behandlungsdauer 19,4 Wochen. Bei den 9/14 Patienten im Tras+Cape-Arm, welche

die Therapie während der Studie abbrechen, betrug die mediane Behandlungsdauer 21 Wochen [41].

Patientencharakteristika

Studie HER2CLIMB

Zu Baseline waren die Patienten der Studie HER2CLIMB im Mittel [SD] 54,0 [11,0] Jahre alt. Mit 99,2 % war der weitaus überwiegende Teil der Patienten weiblich, es wurden lediglich fünf männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten in der Studie waren von ihrer Abstammung her überwiegend weiß (72,5 %). Schwarz (9,0 %) oder asiatisch (3,8 %) waren nur wenige Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten (49,0 %) wurde in der Baseline-Erhebung eine ECOG-PS von 0 bestimmt, bei der anderen Hälfte lag der ECOG-PS bei 1.

Zu Baseline waren bei den Patienten mit im Mittel [SD] 63,1 [50,4] Monaten etwa 5 Jahre seit der Erstdiagnose des Brustkrebses vergangen. Bei 60,5 % der Patienten lag Hormonrezeptor (HR)-positiver (definiert als Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiv) Brustkrebs und bei 38,9 % der Patienten HR-negativer Brustkrebs vor.

Nahezu alle Patienten befanden sich im metastasierten Stadium (99,5 %). Im Rahmen des Screenings wurden alle Patienten einer Kontrastmittel-MRT-Untersuchung des Gehirns unterzogen. Mit 47,5 % lagen bei etwa der Hälfte der Patienten Hirnmetastasen zu Baseline oder in der medizinischen Vorgeschichte vor.

Zu Baseline hatten die Patienten der Studie HER2CLIMB im Mittel [SD] 3,1 [1,6] systemische Therapieregime in der metastasierten Situation erhalten. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin erhalten (jeweils 100 %) und nahezu alle Patienten Pertuzumab (99,7 %).

Studie CEREBEL

Zu Baseline waren die Patienten der Studie CEREBEL im Mittel [SD] 54,6 [10,3] Jahre alt. Es wurden ausschließlich weibliche Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die Patienten in der Studie waren von ihrer Abstammung her überwiegend weiß (97,4 %). Schwarz (0,4 %) oder asiatisch (1,9 %) waren nur sehr wenige Patienten. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (96,0 %) wurde in der Baseline-Erhebung ein ECOG-PS von 0 oder 1 bestimmt, ein ECOG-PS von 2 lag bei lediglich 2,6 % der Patienten vor.

Zu Baseline waren bei den Patienten 2,8 Jahre (Median) seit der Erstdiagnose des Brustkrebses vergangen. Bei 47,2 % der Patienten lag ein positiver Östrogenrezeptor-Status vor, ein negativer Östrogen-Rezeptor-Status lag bei 51,7 % der Patienten vor. Ein positiver Progesteron-Rezeptor-Status lag bei 33,0 % der Patienten vor, ein negativer Progesteron-Rezeptor-Status bei 61,3 % der Patienten.

Laut Einschlusskriterien wurden Patienten mit Brustkrebs im metastasierten Stadium in die Studie aufgenommen, bei 17,8 % der Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vorgelegen (Stadium IV).

Zu Baseline hatten 56 % der Patienten in der Studie CEREBEL mindestens eine vorherige Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten. Eine vorherige Trastuzumab-Therapie hatten unabhängig von der Therapiesituation insgesamt 55,9 % der Patienten erhalten. 28,0 % der Patienten hatten Trastuzumab in der adjuvanten Situation und 35,0 % in der metastasierten Situation verabreicht bekommen.

Studie ELTOP

Zu Baseline waren die Patienten der Studie ELTOP im Median 57 Jahre (Tras+Cape-Arm) bzw. 59 Jahre (Lapa+Cape-Arm) alt. Hinsichtlich der Abstammung der Patienten liegen keine Angaben vor, allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich an Zentren in Japan durchgeführt wurde. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (97,7 %) wurde in der Baseline-Erhebung ein ECOG-*Performance-Status* (PS) von 0 oder 1 bestimmt, ein ECOG-PS von 2 lag bei lediglich 2,3 % der Patienten vor.

Zu Baseline waren bei den Patienten 4,1 Jahre (Median) seit der Erstdiagnose des Brustkrebs vergangen. Ein positiver Hormon-Rezeptor-Status, definiert als Expression des Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptors in ≥ 1 % der Tumorzellen, lag bei 62,8 % der Patienten vor, ein negativer Hormonrezeptor-Status bei 37,2 % der Patienten.

Zu Baseline wurde das Krankheitsstadium bei 55,8 % der Patienten der Studie ELTOP mit „rekurrent nach primärer Operation“ dokumentiert. 41,9 % der Patienten befanden sich zu Baseline im metastasierten Stadium IV und 2,3 % im Stadium IIIB/IIIC. Hirnmetastasen lagen bei 15,1 % der Patienten vor.

Laut Einschlusskriterien wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die eine vorherige Taxan-Therapie erhalten hatten und bei denen unter einer Trastuzumab-haltigen Therapie ein Progress eingetreten war. 23 % der Patienten hatten Trastuzumab im (neo-) adjuvanten Setting erhalten, Angaben zum Anteil der Patienten mit einer Trastuzumab-haltigen Therapie im metastasierten Setting liegen aus der Publikation von Takano et al. [40] nicht vor. Pertuzumab hatten lediglich 4,7 % der Patienten erhalten, Trastuzumab-Emtansin nur 2,3 % der Patienten.

Studie LANTERN

Zu Baseline waren die Patienten der Studie LANTERN im Mittel [SD] 51,7 [9,46] Jahre alt. Es wurden ausschließlich weibliche Patientinnen in die Studie aufgenommen. Bei der Mehrheit der Patienten wurde zu Baseline ein ECOG-PS von 0 (43,3 %) oder 1 (46,7 %) bestimmt, ein ECOG-PS von 2 lag bei 10,0 % der Patienten vor.

Zu Baseline waren bei den Patienten 33,3 Monate (Median) seit der Erstdiagnose des Brustkrebs vergangen. Bei 50,0 % der Patienten lag ein positiver Östrogenrezeptor-Status vor, ein positiver Progesteron-Rezeptor-Status lag bei 33,3 % der Patienten vor.

Vergleichbarkeit der Studien HER2CLIMB und CEREBEL

Sowohl die Studie HER2CLIMB als auch die Studie CEREBEL wurden als randomisierte, kontrollierte Studien multizentrisch und international, einschließlich an Zentren in Europa und

in Deutschland durchgeführt. Mit 612 (HER2CLIMB) bzw. 540 randomisierten Patienten (CEREBEL) sind die Studien hinsichtlich der Patientenzahl vergleichbar.

Die Studienpopulation beider Studien umfasste Patienten mit HER2-positivem metastasiertem und/oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebs, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten hatten. Hinsichtlich der demographischen Charakteristika der Patienten waren die Studien HER2CLIMB und CEREBEL vergleichbar: In beide Studien wurden überwiegend weibliche Patienten im Alter von etwa 54 Jahren eingeschlossen, die von ihrer Abstammung her mehrheitlich weiß bzw. kaukasisch waren. Bei nahezu allen Patienten beider Studien lag zu Baseline ein ECOG PS von 0 oder 1 vor. Nahezu alle Patienten der Studie HER2CLIMB befanden sich zu Baseline im metastasierten Stadium der Brustkrebserkrankung, für die Studie CEREBEL war das Vorliegen von „metastasiertem Brustkrebs“ ein Einschlusskriterium.

Unterschiede zwischen den beiden Studien fallen vor allem hinsichtlich der Anzahl der HER2-gerichteten Vortherapien auf. Während nahezu alle Patienten in HER2CLIMB entsprechend der Einschlusskriterien Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin erhalten hatten, waren in der Studie CEREBEL etwa 60 % der Patienten mit Trastuzumab vorbehandelt. Hierbei ist festzuhalten, dass im Zeitraum der Durchführung der Studie CEREBEL (2009 bis 2011) weder Pertuzumab noch Trastuzumab Emtansin verfügbar waren. Die Erstzulassung sowohl von Pertuzumab als auch von Trastuzumab Emtansin in der EU erfolgte erst im Jahr 2013 [5-7].

Die unterschiedliche Vorbehandlung der Patienten führt zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. So war im Tras+Cape-Arm der Studie CEREBEL ein medianes OS von 27,3 Monaten [95%-KI: 1,04; 1,64] festzustellen, im Tras+Cape-Arm der Studie HER2CLIMB betrug das mediane OS dagegen 17,4 Monate [95 %-KI: 13,6; 19,9]. Unter der Annahme, dass Patienten in einer früheren Therapiesituation mehr von einer neuen Therapie profitieren, als die therapieerfahreneren Patienten in HER2CLIMB ist tendenziell von einer Verzerrung zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin auszugehen. Da beide Studien randomisiert durchgeführt wurden und für das OS der relative Behandlungseffekt (HR) herangezogen wird, ist jedoch insgesamt von einer guten Ergebnissicherheit auszugehen.

Die Studie HER2CLIMB wurde doppel-blind, die Studie CEREBEL offen durchgeführt. Bei der Bewertung der Sicherheitsendpunkte ist somit von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit der offen durchgeführten Studie CEREBEL auszugehen, so dass Effekte dann als relevant zu klassifizieren sind, wenn der Effekt sehr stark ist.

Insgesamt werden die Studien HER2CLIMB sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte als auch hinsichtlich der Patientencharakteristika als ausreichend vergleichbar eingeschätzt.

Vergleichbarkeit der Studien HER2CLIMB und ELTOP

Sowohl HER2CLIMB als auch ELTOP wurden als RCT durchgeführt. In beide Studien wurden Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs

aufgenommen. Im Gegensatz zur international, einschließlich an Zentren in Europa und Deutschland durchgeführten Studie HER2CLIMB, wurde ELTOP ausschließlich an Zentren in Japan durchgeführt. Ein weiterer relevanter Unterschied besteht in der Anzahl der randomisierten Patienten: Während die Studie HER2CLIMB insgesamt 612 Patienten umfasste, wurden in ELTOP lediglich 86 Patienten randomisiert. Laut Einschlusskriterien hatten alle Patienten der Studie ELTOP zuvor eine Trastuzumab-haltige Therapie erhalten. Für die Beurteilung der Vergleichbarkeit hinsichtlich der Vortherapien fehlen jedoch relevante Angaben zu den Patienten der Studie ELTOP, etwa die Anzahl der HER2-gerichteten Vortherapien. Die Angaben zum Anteil der Patienten im metastasierten Stadium bei Studieneintritt in der Studie ELTOP (42 % in Stadium IV) sind uneindeutig.

Insgesamt lassen die verfügbaren Angaben zur Studie ELTOP auf relevante methodische Unsicherheiten schließen. Die Vergleichbarkeit der beiden Studien HER2CLIMB und ELTOP hinsichtlich klinischer Aspekte ist aufgrund fehlender Angaben zu Patientencharakteristika nicht abschließend zu beurteilen.

Vergleichbarkeit der Studien HER2CLIMB und LANTERN

Sowohl HER2CLIMB als auch LANTERN wurden als RCT durchgeführt. In beide Studien wurden Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs aufgenommen. Die zentralen Baselinecharakteristika sind, soweit für LANTERN berichtet, zwischen den beiden Studien vergleichbar. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der Anzahl der randomisierten Patienten. Während die Studie HER2CLIMB insgesamt 612 Patienten umfasste, wurden in der Studie LANTERN insgesamt nur 30 statt der geplanten 130 Patienten randomisiert. Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgte eine rein deskriptive Ergebnisdarstellung. Bei insgesamt fünf Todesfällen, die während der Studie auftraten (drei im Lapa+Cape-Arm und zwei im Tras+Cape-Arm) ist eine Aussage zur Wirksamkeit der beiden Therapieregime bezogen auf das OS nicht möglich.

Fazit zur Eignung von Studien für den indirekten Vergleich

Die Studie ELTOP (N = 86) wird aufgrund der im Vergleich zu HER2CLIMB (N = 612) sehr geringen Patientenzahl, die zu einer erheblichen Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs führen würde, sowie der fehlenden Berichterstattung relevanter Patientencharakteristika, die keine abschließende Beurteilung der Vergleichbarkeit erlaubt, nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen. Die Studie LANTERN wird ebenfalls nicht herangezogen, da die geringe Patientenzahl (N = 30) und die daraus resultierende geringe Ereigniszahl von insgesamt fünf Todesfällen keine verlässliche Aussage zum OS ermöglicht.

Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL weisen hinsichtlich Aspekte eine gute Vergleichbarkeit auf. Auch die zentralen Baselinecharakteristika sind zwischen den Studien vergleichbar. Unterschiede liegen vor allem hinsichtlich der Vorbehandlung mit HER2-gerichteten Therapien vor. Dieser Unterschied ist im Wesentlichen damit zu erklären, dass die Studien in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt wurden und sich die Verfügbarkeit HER2-gerichteter Wirkstoffe dadurch unterscheidet.

Vor diesem Hintergrund und nach Sichtung aller in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien, stellt die Studie CEREBEL die beste verfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber der zVT des G-BA dar.

Basierend auf den beiden Studien HER2CLIMB und CEREBEL wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin Lapatinib in Kombination mit Capecitabin über den Brückenkompator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin nach Bucher et al. [8] durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der zulassungskonformen Anwendung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und der dem Versorgungsalltag entsprechenden Anwendung des Komparators Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin sowie der zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Für die Ergebnisse der international, einschließlich an Zentren in Europa durchgeführten Studie CEREBEL ist basierend auf den zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs ebenfalls von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Damit ist für die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs mit den Studien HER2CLIMB und CEREBEL von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
HER2CLIMB	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
CEREBEL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie HER2CLIMB

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie HER2CLIMB adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei HER2CLIMB handelt es sich um eine doppelblinde Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patienten waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Es sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie HER2CLIMB ist somit als „niedrig“ anzusehen.

Studie CEREBEL

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie CEREBEL adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Studie wurde offen durchgeführt, d. h. weder behandelnde Personen noch Patienten waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Die fehlende Verblindung wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von 475 randomisierten Patienten auf Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) am 11.06.2012 vorzeitig beendet. Es ist nicht auszuschließen, dass der Studienabbruch zu einer ergebnisabhängigen Berichterstattung führte. Laut der der Publikation von Pivot et al. [39] war eine solche Interimsanalyse einschließlich der Möglichkeit eines vorzeitigen Studienabbruchs *a priori* für den Zeitpunkt geplant, zu dem mindestens 40 % der Patienten einen Progress erlitten hatten, verstorben waren oder für mindestens ein Jahr nachbeobachtet worden waren. In der Publikation werden alle in der Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Insgesamt ist daher von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen.

Es sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Studie CEREBEL ist somit als „niedrig“ anzusehen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
Endpunkt	OS	-	-	UE
HER2CLIMB	ja	nein	nein	ja
CEREBEL	ja	nein	nein	ja

OS = Gesamtüberleben (*Overall Survival*); UE = Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.1.3.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Mortalität

Anzahl Studien	Studie	Tuca+Tras+Cape	Lapa+Cape	Tras+Cape
1	HER2CLIMB	•		•
1	CEREBEL		•	•

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

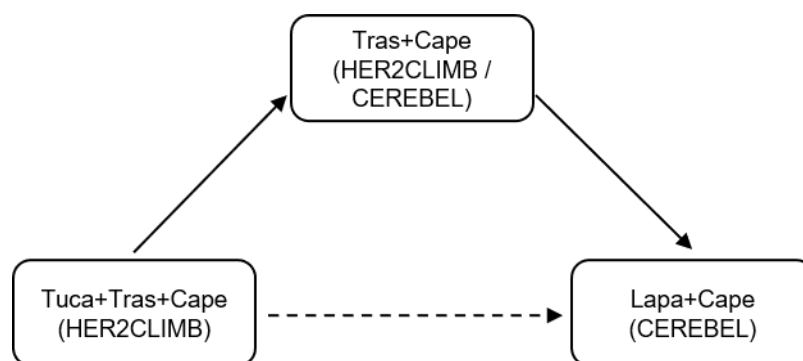


Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Sterbedatum dokumentiert ist, werden zum letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Progressionsfreies Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des dokumentierten Progresses (basierend auf der Bewertung des Prüfarztes gemäß RECIST1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind und bei denen kein Progress eingetreten ist zum Datum der letzten Bewertung des Tumors zensiert, bei der ein CR, PR, nicht-CR/nicht-PR oder stabile Erkrankung (SD) festgestellt wurde.</p> <p>Die Analysen basieren auf der ITT-Population. Die ergänzenden Analysen für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline beziehen alle Patienten in der ITT-Population mit ein, bei denen zu Baseline Hirnmetastasen (aktuell oder in der Vorgeschichte) oder eindeutige Hirnläsionen im Screening-MRT vorlagen.</p> <p>Analysezeitpunkt war der Datenschnitt für die primäre Analyse (04.090.2019).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS bzw. PFS und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, welche über eine Log-Log-Transformation nach Collett (1994) berechnet wurden, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 %-KI für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: OS • Ergänzende Analyse: PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes
CEREBEL	<p>Operationalisierung</p> <p>Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>kein Sterbedatum dokumentiert ist, werden zum Datum des letzten Kontakts mit dem Studienzentrum zensiert.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des durch den Prüfarzt bestätigten Progresses oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eingetreten ist, werden zum Datum der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Alle Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p>Analysezeitpunkt war der Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs (Datenschnitt 11.06.2012).</p> <p>Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS bzw. PFS und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR inklusive zweiseitigem 95 %-KI für Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin wurde mit dem Log-Rank-Test basierenden Pike Schätzer ermittelt. Stratifizierungsfaktoren waren vorherige Behandlung mit Trastuzumab (ja, nein) und die Anzahl der vorherigen Therapien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung (0, ≥ 1).</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: OS • Ergänzende Analyse: PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes
ITT = Intent-to-treat; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; KI = Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CEREBEL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie HER2CLIMB

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, wurden diese in beiden Behandlungsarmen erfasst und ausgewertet. Der Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie erhielten, war im Interventionsarm geringer als im Kontrollarm (69,2 % vs. 79,4 %). Dieser Unterschied ist konsistent mit einem geringeren Anteil an Patienten im Tucatinib-Arm, welche die Studienmedikation, d. h. Tucatinib oder Placebo aufgrund eines Progresses der Primärerkrankung abbrechen (Tucatinib 70,6 % für vs. Placebo 78,8 %). Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten der Tucatinib-Kombinationstherapie führen. Die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens ist daher nicht eingeschränkt.

Cross-over war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. Erst im Anschluss an die primäre Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019) wurde die Studie basierend auf den signifikanten Ergebnissen für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte entblindet, um Patienten aus dem Kontrollarm den Wechsel in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen. Für die derzeit vorliegende OS-Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) ist der Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm daher irrelevant.

Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingestuft

Studie CEREBEL

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Die Ergebnisse wurden von Pivot et al. 2015 publiziert [39]. Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist. Die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens ist daher nicht eingeschränkt.

Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾⁽⁴⁾
410	130 (31,7)	280 (68,3)	21,9 [18,3; 31,0]	202	85 (42,1)	117 (57,9)	17,4 [13,6; 19,9]	0,662 [0,501; 0,875]	0,0048

Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(4) Berechnet mittels Re-Randomisierungsverfahren (nach Rosenberger und Lachin, 2002)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

In der Studie HER2CLIMB zeigt sich für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin bei einem HR [95 %-KI] von 0,662 [0,501; 0,875]. Damit wird das Sterberisiko durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 34 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

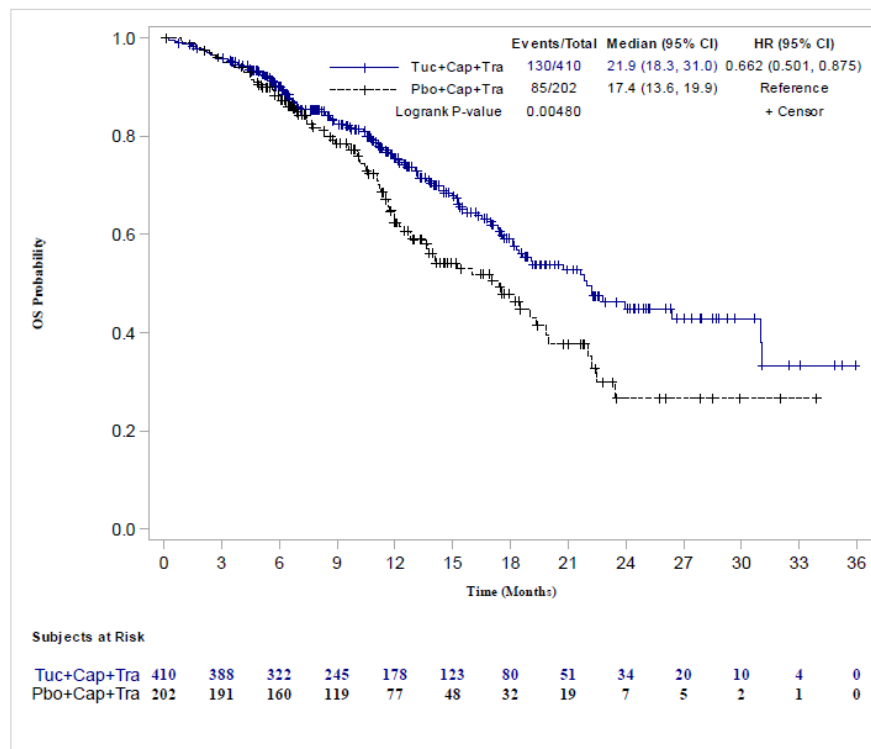


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

Lapa+Cape				Tras+Cape			Lapa+Cape vs. Tras+Cape		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
271	70 (26)	201 (74)	22,7 [19,5; N.A.]	269	58 (22)	211 (78)	27,3 [23,7; N.A.]	1,34 [0,95; 1,90]	0,095
Datenschnitt: 11.06.2012 (1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier (2) Pike-Schätzer basierend auf dem Log-Rank-Test (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Trastuzumab (ja, nein) und Anzahl vorheriger Therapien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung (0, ≥ 1) Lapa = Lapatinib; Cape = Capecitabin; Tras = Trastuzumab; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht. Quelle: Pivot (2015) [39]									

In der Studie CEREBEL zeigt sich für das Gesamtüberleben bei einem HR [95 %-KI] von 1,34 [0,95; 1,90] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und dem Brückenkompator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

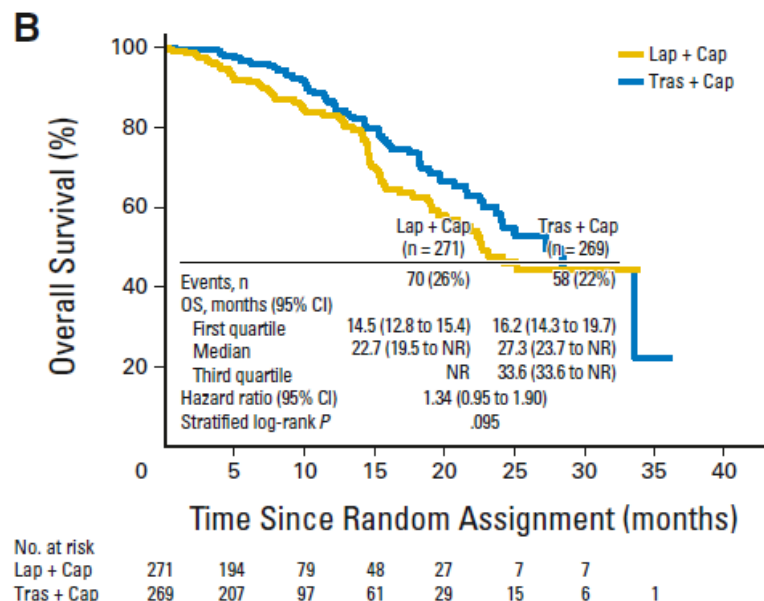


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

Quelle: Pivot (2015) [39]

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) – indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL

HER2CLIMB				CEREBEL				Indirekter Vergleich ⁽¹⁾
Tuca+Tras+Cape		Tras+Cape		Lapa+Cape		Tras+Cape		Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ⁽²⁾
410	130 (31,7)	202	85 (42,1)	271	70 (26)	269	58 (22)	0,49 [0,32; 0,77]
HER2CLIMB: Datenschnitt 04.09.2019; ITT-OS-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; ITT-Population (1) Nach Bucher (1997) [8] (2) Berechnet mittels Cox-Modell für proportionale Hazards Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ITT: <i>Intent-to-treat</i>								

Im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher, klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei einem HR [95 %-KI] von 0,49 [0,32; 0,77]. Damit wird das Sterberisiko durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 51 % gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben gemäß Bewertung des Prüfarztes

Tabelle 4-90: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse

Tuca+Tras+Cape				Tras+Cape				Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
410	254 (62,0)	156 (38,0)	7,5 [6,1; 8,0]	202	147 (72,8)	55 (27,2)	4,3 [4,1; 5,6]	0,56 [0,45; 0,69]	< 0,0001

Datenschnitt: 04.09.2019; ITT-OS-Population

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. 95%-KI berechnet mittels komplementärer Log-Log-Transformation (nach Collett, 1994)

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein), ECOG PS (0, 1) und Region (Nordamerika, Rest der Welt)

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; IRS = *Interactive Response System*

In der Studie HER2CLIMB zeigt sich für das durch den Prüfarzt erhobene PFS zum Zeitpunkt der primären Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin bei einem HR [95 %-KI] von 0,56 [0,45; 0,69]. Dies entspricht einer Risikoreduktion von etwa 44 % unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

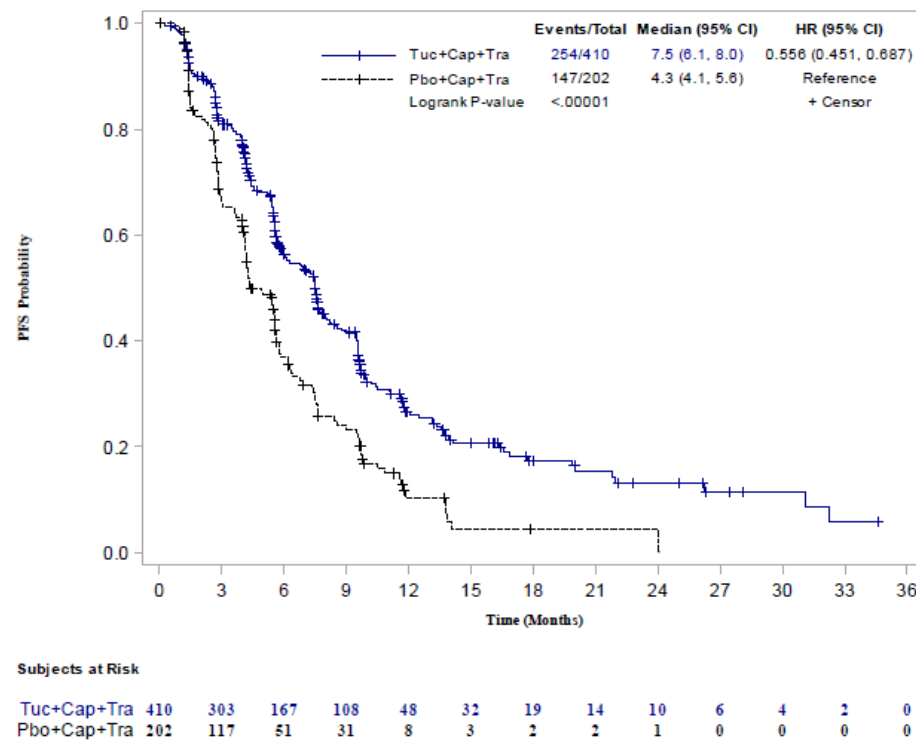


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 04.09.2019)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

Lapa+Cape				Tras+Cape				Lapa+Cape vs. Tras+Cape	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
271	160 (59)	111 (41)	6,6 [5,7; 8,1]	269	134 (50)	135 (50)	8,1 [6,1; 8,9]	1,30 [1,04; 1,64]	0,021
Datenschnitt: 11.06.2012; ITT-Population (1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier (2) Pike-Schätzer basierend auf dem Log-Rank-Test (4) Log-Rank Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Trastuzumab (ja, nein) und Anzahl vorheriger Therapien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung (0, ≥ 1) Lapa = Lapatinib; Cape = Capecitabin; Tras = Trastuzumab; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht. Quelle: Pivot (2015) [39]									

In der Studie CEREBEL zeigt sich für das durch den Prüfarzt erhobene PFS bei einem HR [95 %-KI] von 1,30 [1,04; 1,64] ein statistisch signifikanter Nachteil für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gegenüber dem Brückenkompator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin. Das Risiko für eine Progression oder Tod ist damit unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin um etwa 30 % erhöht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

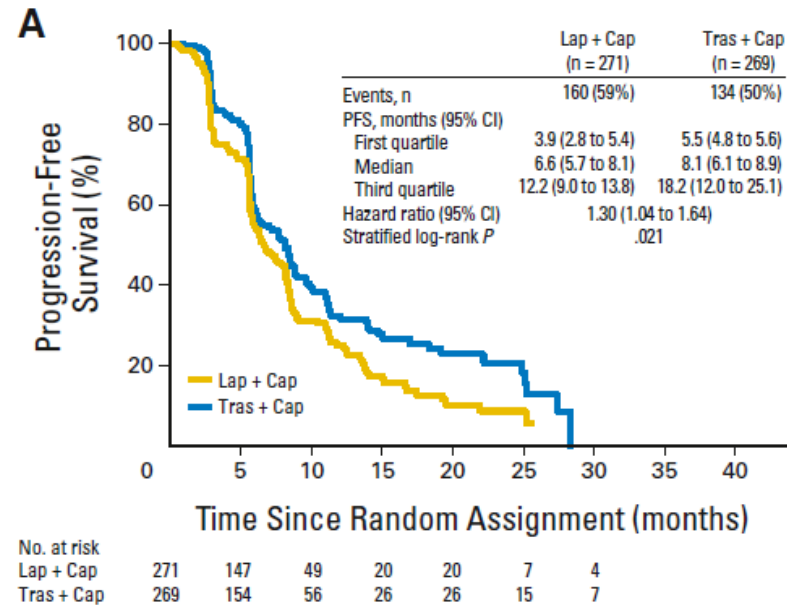


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für PFS gemäß Bewertung des Prüfarztes aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

Tabelle 4-92: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben gemäß Bewertung des Prüfarztes – indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL

HER2CLIMB				CEREBEL				Indirekter Vergleich ⁽¹⁾
Tuca+Tras+Cape		Tras+Cape		Lapa+Cape		Tras+Cape		Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]
410	254 (62,0)	202	147 (72,8)	271	160 (59)	269	134 (50)	0,43 [0,31; 0,58]

HER2CLIMB: Datenschnitt: 04.09.019; Population: ITT-OS
 CEREBEL: Datenschnitt 11.06.2012; Population: ITT
 (1) Nach Bucher (1997) [8]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ITT: *Intent-to-treat*

Im adjustierten Vergleich zeigt sich für das durch den Prüfarzt erhobene PFS bei einem HR [95 %-KI] von 0,43 [0,31; 0,58] ein deutlicher, klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin. Damit wird das Risiko für einen Progress oder Tod durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um etwa 57 % gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gesenkt.

Angaben zu Konsistenz, Homogenität und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland

Da die Studien HER2CLIMB und CEREBEL die einzigen für den indirekten Vergleich geeigneten Studien sind, waren keine paarweisen Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen weitere Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Zur Vergleichbarkeit der Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Weitere indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt da

4.3.2.1.3.2 Endpunkte zu Nebenwirkungen

4.3.2.1.3.2.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	Tuca+Tras+Cape	Lapa+Cape	Tras+Cape
1	HER2CLIMB	•		•
1	CEREBEL		•	•

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

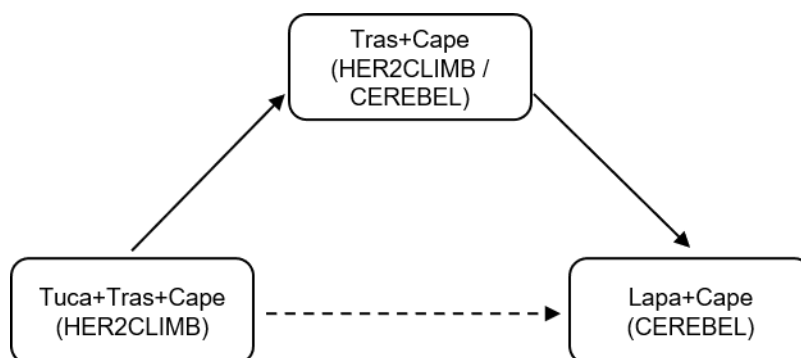


Abbildung 4-25: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Es wurden alle UE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Für Patienten, die nach Entblindung der Studie im Anschluss an die primäre Analyse vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechselten gehen UE in die Analyse ein, die bis 30 Tage nach der letzten Placebo-Dosis auftraten, d. h. Ereignisse, die nach dem Wechsel in den Tucatinib-Arm (+30 Tage) auftraten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>In den Analysen wurden alle UE berücksichtigt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zur Therapie hergestellt werden konnte.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt vom 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt vom 29.05.2020) kodiert.</p> <p>Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Analysezeitpunkte waren der Datenschnitt der primären Analyse (04.09.2019) sowie der 3. Datenschnitt (29.05.2020).</p> <p>Relative Risiken (RR) wurden mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt, berechnet. Odds Ratios (OR) wurden mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt, berechnet.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenzen von UE nach PT (jegliche UE für die Ergebnisse aus der Studie CEREBEL vorliegen, d. h. UE ab Inzidenzen von mindestens 10 % in mindestens einem Studienarm der Studie CEREBEL)
CEREBEL	<p>Ein UE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Für die Studie CEREBEL liegen aus der Publikation von Pivot (2015) Ergebnisse zu jeglichen UE vor, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren [39].</p> <p>Die Einteilung der UE nach PT für die Studie CEREBEL erfolgte nach MedDRA Version 20.1</p> <p>Alle Analysen wurden auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.</p> <p>Analysezeitpunkt war der Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs (Datenschnitt 11.06.2012).</p> <p>Relative Risiken (RR) wurden mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt, berechnet. Odds Ratios (OR) wurden mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt, berechnet.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenzen von UE nach PT (jegliche UE ab Inzidenzen von mindestens 10 % in mindestens einem Behandlungsarm)
<p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	Ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
CEREBEL	niedrig	nein	ja	ja	unklar	hoch

(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) signifikant waren, wurde die Studie im Anschluss an die primäre Analyse entblindet, d. h. Patienten und Prüfärzte hatten Kenntnis von der Studienmedikation.

OS = Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PFS = Progressionsfreies Überleben (*Progressive-free Survival*); ORR = Objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie HER2CLIMB

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind.

Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden somit nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ergebnisse zu UE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

Studie CEREBEL

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Für UE unabhängig vom Schweregrad kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 1 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabin: 269/271 [99,3 %]; Trastuzumab + Capecitabin: 267/269 [99,3 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Ergebnisse wurden von Pivot et al. 2015 publiziert [42].

Es liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen vor. Die Ergebnisse zu UE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT für die Studien HER2CLIMB und CEREBEL dargestellt. Für beide Einzelstudien und für den indirekten Vergleich werden solche PT dargestellt, die für die Studie CEREBEL vorliegen, d. h. jegliche UE ab Inzidenzen von 10 % in mindestens einem Behandlungsarm der Studie CEREBEL.

Die Gesamtrate jeglicher UE sowie die Differenzierung nach SOC wurde für die Studie CEREBEL nicht berichtet und kann daher im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs nicht ausgewertet werden. Die vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT für die Studie HER2CLIMB finden sich in 4.3.1.3.1.4.1 des vorliegenden Modul 4.

HER2CLIMB

Tabelle 4-96 zeigt die Aufteilung der UE nach PT für die Studie HER2CLIMB.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) wurden statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin hinsichtlich UE der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Anämie“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, „Bilirubin im Blut erhöht“, „Diarrhoe,“ und „Übelkeit“ festgestellt. Bei den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ sowie „Bilirubin im Blut erhöht“ handelt es sich um Laborparameter und damit um nicht per se patientenrelevante Ereignisse.

Bei den PT „Erbrechen“ und „palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tucatinib vor. Da die obere Grenze des 95 %-KI des RR nahe bei 1,0 liegt wird das Ausmaß des Effektes jedoch als geringfügig eingeschätzt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020) ergeben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Pat. in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden berichtet – HER2CLIMB				
PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape (N = 404)	Tras+Cape (N = 197)	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ⁽²⁾	OR [95 %-KI] ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)				
Alanin-Amino- transferase erhöht	81 (20,0)	13 (6,6)	3,04 [1,74; 5,32]	3,55 [1,92; 6,55]
Anämie	80 (19,8)	23 (11,7)	1,70 [1,10; 2,61]	1,87 [1,13; 3,08]
Appetit vermindert	100 (24,8)	39 (19,8)	1,25 [0,90; 1,74]	1,33 [0,88; 2,02]
Aspartat- Aminotransferase erhöht	86 (21,3)	22 (11,2)	1,91 [1,23; 2,95]	2,15 [1,30; 3,56]
Asthenie	29 (7,2)	15 (7,6)	0,94 [0,52; 1,72]	0,94 [0,49; 1,79]
Ausschlag	11 (2,7)	7 (3,6)	0,77 [0,30; 1,95]	0,76 [0,29; 1,99]
Diarrhoe	327 (80,9)	105 (53,3)	1,52 [1,32; 1,75]	3,72 [2,56; 5,41]
Erbrechen	145 (35,9)	50 (25,4)	1,41 [1,08; 1,86]	1,65 [1,13; 2,41]

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Pat. in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden berichtet – HER2CLIMB				
PT⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape (N = 404)	Tras+Cape (N = 197)	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]⁽²⁾	OR [95 %-KI]⁽³⁾
Fatigue	182 (45,0)	85 (43,1)	1,04 [0,86; 1,27]	1,08 [0,77; 1,52]
Hyperbilirubin- ämie	26 (6,4)	8 (4,1)	1,58 [0,73; 3,44]	1,62 [0,72; 3,66]
Neutropenie	32 (7,9)	17 (8,6)	0,92 [0,52; 1,61]	0,91 [0,49; 1,68]
Palmar-plantares Erythrodis- aesthesiesyndrom	256 (63,4)	104 (52,8)	1,20 [1,03; 1,40]	1,55 [1,10; 2,18]
Schleimhaut- entzündung	0 (0)	1 (0,5)	0,16 [0,01; 3,98]	0,16 [0,01; 3,99]
Übelkeit	236 (58,4)	86 (43,7)	1,34 [1,12; 1,60]	1,81 [1,29; 2,56]
3. Datenschnitt (29.05.2020)				
Alanin-Amino- transferase erhöht	85 (21,0)	13 (6,6)	3,19 [1,82; 5,57]	3,77 [2,05; 6,95]
Appetit vermindert	104 (25,7)	41 (20,8)	1,24 [0,90; 1,70]	1,32 [0,88; 1,99]
Aspartat- Aminotransferase erhöht	89 (22,0)	22 (11,2)	1,97 [1,28; 3,05]	2,25 [1,36; 3,71]
Asthenie	32 (7,9)	15 (7,6)	1,04 [0,58; 1,88]	1,04 [0,55; 1,98]
Ausschlag	9 (2,2)	5 (2,5)	0,88 [0,30; 2,58]	0,87 [0,29; 2,65]
Diarrhoe	331 (81,9)	106 (53,8)	1,52 [1,33; 1,75]	3,89 [2,67; 5,68]
Erbrechen	149 (36,9)	51 (25,9)	1,42 [1,09; 1,86]	1,67 [1,15; 2,44]
Fatigue	192 (47,5)	87 (44,2)	1,08 [0,89; 1,30]	1,15 [0,81; 1,61]
Hyperbilirubin- ämie	28 (6,9)	8 (4,1)	1,71 [0,79; 3,68]	1,76 [0,79; 3,93]
Neutropenie	35 (8,7)	17 (8,6)	1,00 [0,58; 1,75]	1,00 [0,55; 1,84]
Palmar-plantares Erythrodis- aesthesiesyndrom	262 (64,9)	105 (53,3)	1,22 [1,05; 1,41]	1,62 [1,14; 2,29]
Schleimhaut- entzündung	0 (0)	1 (0,5)	0,16 [0,01; 3,98]	0,16 [0,01; 3,99]
Übelkeit	241 (59,7)	88 (44,7)	1,34 [1,12; 1,59]	1,83 [1,30; 2,58]
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population				

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Pat. in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden berichtet – HER2CLIMB				
PT ⁽¹⁾	Tuca+Tras+Cape (N = 404)	Tras+Cape (N = 197)	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ⁽²⁾	OR [95 %-KI] ⁽³⁾
(1) MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019); MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020) (2) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt. (3) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

CEREBEL

Tabelle 4-97 zeigt die Aufteilung der UE nach PT die von mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm der Studie CEREBEL berichtet worden sind.

Es wurden statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Brückenkomparators Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin hinsichtlich UE der PT „Ausschlag“ und „Übelkeit“ festgestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Pat. in mind. 1 Studienarm berichtet wurden – CEREBEL				
PT ⁽¹⁾	Lapa+Cape (N = 269)	Tras+Cape (N = 267)	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI] ⁽³⁾
Alanin-Aminotransferase erhöht	33 (12,3)	33 (12,4)	0,99 [0,63; 1,56]	0,99 [0,59; 1,66]
Appetit vermindert	27 (10,0)	20 (7,5)	1,34 [0,77; 2,33]	1,38 [0,75; 2,52]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	28 (10,4)	27 (10,1)	1,03 [0,62; 1,70]	1,03 [0,59; 1,80]
Asthenie	42 (15,6)	39 (14,6)	1,07 [0,72; 1,60]	1,08 [0,67; 1,74]
Ausschlag	59 (21,9)	19 (7,1)	3,08 [1,89; 5,02]	3,67 [2,12; 6,35]
Diarrhoe	121 (45,0)	105 (39,3)	1,14 [0,94; 1,40]	1,26 [0,89; 1,78]
Erbrechen	33 (12,3)	24 (9,0)	1,36 [0,83; 2,25]	1,42 [0,81; 2,47]
Fatigue	24 (8,9)	32 (12,0)	0,74 [0,45; 1,23]	0,72 [0,41; 1,26]
Hyperbilirubinaemie	32 (11,9)	22 (8,2)	1,44 [0,86; 2,42]	1,50 [0,85; 2,66]

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Pat. in mind. 1 Studienarm berichtet wurden – CEREBEL				
PT ⁽¹⁾	Lapa+Cape (N = 269)	Tras+Cape (N = 267)	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI] ⁽³⁾
Neutropenie	37 (13,8)	43 (16,1)	0,85 [0,57; 1,28]	0,83 [0,52; 1,34]
Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	132 (49,1)	155 (58,1)	0,85 [0,72; 0,99]	0,70 [0,50; 0,98]
Schleimhautentzündung	19 (7,1)	26 (9,7)	0,73 [0,41; 1,28]	0,70 [0,38; 1,31]
Übelkeit	78 (29,0)	47 (17,6)	1,65 [1,20; 2,27]	1,91 [1,27; 2,88]

Datenschnitt 11.06.2012; Safety-Population
Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*)

(1) MedDRA Version 20.1
(2) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt.
(3) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt.
Quelle: [39]

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für jegliche UE differenziert nach PT dargestellt. Bezogen auf den primären Datenschnitt der Studie HER2CLIMB zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin für das PT „Ausschlag“ (RR = 0,25; 95 %-KI: [0,09; 0,71]).

Statistisch signifikante Unterschiede im adjustierten Vergleich zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurden hinsichtlich jeglicher UE der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (RR: 3,06; 95 %-KI: [1,49; 6,29]), sowie „palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom“ (RR = 1,42; 95 %-KI: [1,14; 1,77]) beobachtet.

Bei dem PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ handelt es sich um einen Laborparameter und damit um ein nicht per se patientenrelevantes Ereignis.

Für jegliche UE der PT „Diarrhoe“ zeigt sich im adjustierten Vergleich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tucatinib (RR = 1,33; 95 %-KI: [1,04; 1,69]), allerdings wird das Ausmaß als geringfügig eingestuft, da die untere Grenze des 95 %-KI nahe bei 1,0 liegt.

Im adjustierten indirekten Vergleich mit Daten des 3. Datenschnitts der Studie HER2CLIMB vs. CEREBEL wurden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse festgestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Patienten in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich			
	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich⁽³⁾
PT⁽¹⁾	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	RR [95%-KI]⁽²⁾	RR [95%-KI]⁽²⁾	RR [95%-KI]
HER2CLIMB: Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Alanin-Aminotransferase erhöht	3,04 [1,74; 5,32]	0,99 [0,63; 1,56]	3,06 [1,49; 6,29]
Appetit vermindert	1,25 [0,90; 1,74]	1,34 [0,77; 2,33]	0,93 [0,49; 1,78]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1,91 [1,23; 2,95]	1,03 [0,62; 1,70]	1,85 [0,95; 3,60]
Asthenie	0,94 [0,52; 1,72]	1,07 [0,72; 1,60]	0,88 [0,43; 1,82]
Ausschlag	0,77 [0,30; 1,95]	3,08 [1,89; 5,02]	0,25 [0,09; 0,71]
Diarrhoe	1,52 [1,32; 1,75]	1,14 [0,94; 1,40]	1,33 [1,04; 1,69]
Erbrechen	1,41 [1,08; 1,86]	1,36 [0,83; 2,25]	1,04 [0,59; 1,83]
Fatigue	1,04 [0,86; 1,27]	0,74 [0,45; 1,23]	1,40 [0,82; 2,40]
Hyperbilirubinaemie	1,58 [0,73; 3,44]	1,44 [0,86; 2,42]	1,10 [0,43; 2,78]
Neutropenie	0,92 [0,52; 1,61]	0,85 [0,57; 1,28]	1,07 [0,54; 2,15]
Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	1,20 [1,03; 1,40]	0,85 [0,72; 0,99]	1,42 [1,14; 1,77]
Schleimhautentzündung	0,16 [0,01; 3,98]	0,73 [0,41; 1,28]	0,22 [0,01; 5,77]

UE nach PT, die von ≥ 10 % der Patienten in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich			
	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich⁽³⁾
PT⁽¹⁾	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	RR [95%-KI]⁽²⁾	RR [95%-KI]⁽²⁾	RR [95%-KI]
Übelkeit	1,34 [1,12; 1,60]	1,65 [1,20; 2,27]	0,81 [0,56; 1,17]
HER2CLIMB: 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Alanin-Aminotransferase erhöht	3,19 [1,82; 5,57]	0,99 [0,63; 1,56]	3,21 [1,57; 6,59]
Appetit vermindert	1,24 [0,90; 1,70]	1,34 [0,77; 2,33]	0,92 [0,49; 1,75]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1,97 [1,28; 3,05]	1,03 [0,62; 1,70]	1,92 [0,99; 3,72]
Asthenie	1,04 [0,58; 1,88]	1,07 [0,72; 1,60]	0,97 [0,48; 1,99]
Ausschlag	0,88 [0,30; 2,58]	3,08 [1,89; 5,02]	0,28 [0,09; 0,93]
Diarrhoe	1,52 [1,33; 1,75]	1,14 [0,94; 1,40]	1,33 [1,05; 1,70]
Erbrechen	1,42 [1,09; 1,86]	1,36 [0,83; 2,25]	1,04 [0,59; 1,84]
Fatigue	1,08 [0,89; 1,30]	0,74 [0,45; 1,23]	1,45 [0,85; 2,47]
Hyperbilirubinaemie	1,71 [0,79; 3,68]	1,44 [0,86; 2,42]	1,18 [0,47; 2,98]
Neutropenie	1,00 [0,58; 1,75]	0,85 [0,57; 1,28]	1,18 [0,59; 2,34]
Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	1,22 [1,05; 1,41]	0,85 [0,72; 0,99]	1,44 [1,16; 1,79]
Schleimhautentzündung	0,16 [0,01; 3,98]	0,73 [0,41; 1,28]	0,22 [0,01; 5,77]
Übelkeit	1,34 [1,12; 1,59]	1,65 [1,20; 2,27]	0,81 [0,56; 1,17]
HER2CLIMB: Datenschnitte 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population			
(1) HER2CLIMB MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020); CEREBEL: MedDRA Version 20.1			
(2) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
(3) Nach Bucher (1997) [8]			
Tuca = Tucatinib; Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities			

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Inzidenz von UE nach PT (Odds Ratio) – indirekter Vergleich

UE nach PT, die von ≥ 10 Patienten in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden (Odds Ratio) – indirekter Vergleich			
Vergleich	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich⁽³⁾
PT⁽¹⁾	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	OR [95%-KI]⁽²⁾	OR [95%-KI]⁽²⁾	OR [95%-KI]
HER2CLIMB: Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Alanin-Aminotransferase erhöht	3,55 [1,92; 6,55]	0,99 [0,59; 1,66]	3,58 [1,61; 7,97]
Appetit vermindert	1,33 [0,88; 2,02]	1,38 [0,75; 2,52]	0,97 [0,46; 2,02]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2,15 [1,30; 3,56]	1,03 [0,59; 1,80]	2,08 [0,98; 4,42]
Asthenie	0,94 [0,49; 1,79]	1,08 [0,67; 1,74]	0,87 [0,39; 1,93]
Ausschlag	0,76 [0,29; 1,99]	3,67 [2,12; 6,35]	0,21 [0,07; 0,63]
Diarrhoe	3,72 [2,56; 5,41]	1,26 [0,89; 1,78]	2,95 [1,78; 4,90]
Erbrechen	1,65 [1,13; 2,41]	1,42 [0,81; 2,47]	1,16 [0,59; 2,28]
Fatigue	1,08 [0,77; 1,52]	0,72 [0,41; 1,26]	1,50 [0,78; 2,89]
Hyperbilirubinaemie	1,62 [0,72; 3,66]	1,50 [0,85; 2,66]	1,08 [0,40; 2,92]
Neutropenie	0,91 [0,49; 1,68]	0,83 [0,52; 1,34]	1,10 [0,50; 2,39]
Palmar-plantares Erythro-dysaesthesiesyndrom	1,55 [1,10; 2,18]	0,70 [0,50; 0,98]	2,22 [1,37; 3,61]
Schleimhautentzündung	0,16 [0,01; 3,99]	0,70 [0,38; 1,31]	0,23 [0,01; 6,01]
Übelkeit	1,81 [1,29; 2,56]	1,91 [1,27; 2,88]	0,95 [0,56; 1,62]
HER2CLIMB: 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Alanin-Aminotransferase erhöht	3,77 [2,05; 6,95]	0,99 [0,59; 1,66]	3,80 [1,71; 8,46]
Appetit vermindert	1,32 [0,88; 1,99]	1,38 [0,75; 2,52]	0,96 [0,46; 1,99]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2,25 [1,36; 3,71]	1,03 [0,59; 1,80]	2,18 [1,03; 4,61]
Asthenie	1,04 [0,55; 1,98]	1,08 [0,67; 1,74]	0,96 [0,44; 2,14]
Ausschlag	0,87 [0,29; 2,65]	3,67 [2,12; 6,35]	0,24 [0,07; 0,82]
Diarrhoe	3,89 [2,67; 5,68]	1,26 [0,89; 1,78]	3,09 [1,85; 5,14]
Erbrechen	1,67 [1,15; 2,44]	1,42 [0,81; 2,47]	1,18 [0,60; 2,31]
Fatigue	1,15 [0,81; 1,61]	0,72 [0,41; 1,26]	1,59 [0,83; 3,07]
Hyperbilirubinaemie	1,76 [0,79; 3,93]	1,50 [0,85; 2,66]	1,17 [0,44; 3,14]
Neutropenie	1,00 [0,55; 1,84]	0,83 [0,52; 1,34]	1,21 [0,56; 2,61]

UE nach PT, die von ≥ 10 Patienten in mind. 1 Studienarm der Studie CEREBEL berichtet wurden (Odds Ratio) – indirekter Vergleich			
Vergleich	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich ⁽³⁾
PT ⁽¹⁾	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	OR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI]
Palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	1,62 [1,14; 2,29]	0,70 [0,50; 0,98]	2,32 [1,43; 3,78]
Schleimhautentzündung	0,16 [0,01; 3,99]	0,70 [0,38; 1,31]	0,23 [0,01; 6,01]
Übelkeit	1,83 [1,30; 2,58]	1,91 [1,27; 2,88]	0,96 [0,56; 1,64]
HER2CLIMB: Datenschnitte 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population (1) HER2CLIMB MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020); CEREBEL: MedDRA Version 20.1 (2) (OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. (3) Nach Bucher (1997) [8] Tuca = Tucatinib Lapa = Lapatinib; Tras =Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N =Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>			

Angaben zu Konsistenz, Homogenität und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland

Da die Studien HER2CLIMB und CEREBEL die einzigen für den indirekten Vergleich geeigneten Studien sind, waren keine paarweisen Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen weitere Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Zur Vergleichbarkeit der Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Weitere indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

4.3.2.1.3.2.2 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Anzahl Studien	Studie	Tuca+Tras+Cape	Lapa+Cape	Tras+Cape
1	HER2CLIMB	•		•
1	CEREBEL		•	•

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

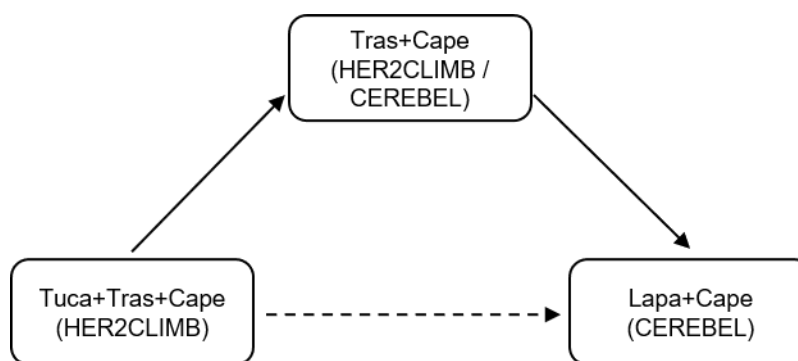


Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs

Tuca: Tucatinib; Tras: Trastuzumab; Cape: Capecitabin; Lapa: Lapatinib

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
HER2CLIMB	<p>Operationalisierung</p> <p>Ein SUE war definiert als ein UE, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte • lebensbedrohlich war (definiert durch das unmittelbare Risiko, dass das Ereignis zum Tod führen konnte. Die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machte (Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie / ein Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als UE, das die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, aber das den Patienten gefährdet hat oder

medizinische oder chirurgische Interventionen erforderte, um eines der genannten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden

Die Definition der UE ist in Tabelle 4-94 dargestellt.

Es wurden alle SUE erfasst, die zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (Tucatinib bzw. Placebo oder Trastuzumab oder Capecitabin) bis 30 Tage nach der letzten Tucatinib- bzw. Placebo-Dosis auftraten bzw. sich verschlechterten. Für Patienten, die nach Entblindung der Studie im Anschluss an die primäre Analyse vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechselten gehen SUE in die Analyse ein, die bis 30 Tage nach der letzten Placebo-Dosis auftraten, d. h. Ereignisse, die nach dem Wechsel in den Tucatinib-Arm (+30 Tage) auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

SUE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt vom 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 kodiert (Datenschnitt vom 29.05.2020).

Alle Auswertungen beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten gehen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung in die Analyse ein.

Analysezeitpunkte

- Primäre Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019)
- 3. Datenschnitt (29.05.2020)

Darstellung der Ergebnisse

- Gesamtrate SUE
- Inzidenzen von SUE nach PT; (jegliche UE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm)

CEREBEL

Operationalisierung

Ein SUE war definiert als ein UE, das:

- zum Tode führte
- lebensbedrohlich war (definiert durch das unmittelbare Risiko, dass das Ereignis zum Tod führen konnte. Die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)
- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machte (Ausnahmen waren im Protokoll definiert)
- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte
- eine kongenitale Anomalie / ein Geburtsfehler war
- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als UE, das die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, aber das den Patienten gefährdet hat oder medizinische oder chirurgische Interventionen erforderte, um eines der genannten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden)

Als zusätzliche SUE waren definiert:

- Jegliche abnormale Laborparameter Grad 4
- Herzinsuffizienz, definiert als alle Anzeichen und Symptome einer Funktionsstörung des linken Ventrikels vom CTCAE-Grad 3 (NCI CTCAE Version 3.0) oder eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline
- Jegliche Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis CTCAE-Grad > 3
- ALT $> 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 2,0 \times$ ULN oder ALT $> 3 \times$ ULN und INR $> 1,5$

Die Definition der UE ist in Tabelle 4-94 dargestellt.

Für die Studie CEREBEL wurden alle SUE berichtet, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren [31]. Die Einteilung der UE nach PT für die Studie CEREBEL erfolgte nach MedDRA Version 20.1

Alle Analysen wurden auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt.

<p>Analysezeitpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finale Analyse (Datenschnitt 11.06.2012) <p>Darstellung der Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate SUE • Inzidenzen von SUE nach PT; (jegliche UE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. 10 Ereignissen und 1 % in mindestens einem Behandlungsarm)
<p>SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Reporting of Adverse Events</i>; INR = <i>International Normalized Ratio</i></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER2CLIMB	niedrig	ja / nein ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
CEREBEL	niedrig	nein	ja	ja	unklar	hoch

(1) Die Studie wurde bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) doppelblind durchgeführt. Da sowohl der primäre Endpunkt PFS als auch alle zentralen sekundären Endpunkte (PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen, OS und ORR) in dieser Analyse erreicht wurden, wurde die Studie entblindet, d. h. Patienten und Prüfer hatten Kenntnis von der Studienmedikation.

OS = Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PFS = Progressionsfreies Überleben (*Progressive-free Survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie HER2CLIMB

Das Verzerrungspotenzial der Studie HER2CLIMB wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation

gehen nur < 3 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Tucatinib: 404/410 [98,5 %]; Kontrolle: 197/202 [97,5 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Die Studie wurde im Anschluss an die primäre Analyse entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. In die Analyse zum 3. Datenschnitt gehen alle Ereignisse ein, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Datenschnitts (- 1 Tag) oder der letzten Dosis der zugeteilten Studienmedikation (Tucatinib oder Placebo) + 30 Tage aufgetreten sind. Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden somit nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Ergebnisse zu UE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

Studie CEREBEL

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Für UE unabhängig vom Schweregrad kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 1 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein (Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabin: 269/271 [99,3 %]; Trastuzumab + Capecitabin: 267/269 [99,3 %]), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Ergebnisse wurden von Pivot et al. 2015 publiziert [42].

Es liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen vor. Die Ergebnisse zu SUE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) zeigt sich in der Studie HER2CLIMB für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR: 0,96; [95 %-KI: 0,72; 1,27]). Die Daten des 3. Datenschnitts (29.05.2020) bestätigen dieses Ergebnis.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB

Tuca+Tras+Cape (N = 404)	Tras+Cape (N = 197)	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]⁽¹⁾	OR [95%-KI]⁽²⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt: 04.09.2020)			
104 (25,7)	53 (26,9)	0,96 [0,72; 1,27]	0,94 [0,64; 1,39]
3. Datenschnitt (29.05.2020)			
118 (29,2)	58 (29,4)	0,99 [0,76; 1,29]	0,99 [0,68; 1,44]
Safety-Population			
(1) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
(2) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)			

In der Studie CEREBEL zeigt sich für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,79; [95 %-KI: 0,55; 1,16]).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

Lapa+Cape (N = 270)	Tras+Cape (N = 267)	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	
Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]⁽¹⁾	OR [95%-KI]⁽²⁾
41 (15,2)	51 (19,1)	0,79 [0,55; 1,16]	0,76 [0,48; 1,19]
Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population			
(1) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
(2) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)			
Quelle: [31]			

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse für SUE differenziert nach PT für die Studien HER2CLIMB und CEREBEL dargestellt. Es werden jegliche SUE ab Inzidenzen von $\geq 5\%$ bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Studienarm berücksichtigt.

Die Differenzierung nach SOC wurde für die Studie CEREBEL nicht berichtet und kann daher im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs nicht ausgewertet werden.

HER2CLIMB

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.09.2019) zeigt sich für keines der SUE nach PT, die bei $\geq 5\%$ bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Studienarm der Studie HER2CLIMB auftraten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-105).

Die Daten zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (29.05.2020) bestätigen dieses Ergebnis.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Inzidenz von SUE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – HER2CLIMB

SUE nach PT, die von $\geq 5\%$ der Pat. bzw. 10 Pat. und 1% in mind. 1 Studienarm berichtet wurden – HER2CLIMB				
HER2CLIMB	Tuca+Tras+Cape (N = 404)	Tras+Cape (N = 197)	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	
PT ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI] ⁽³⁾
Primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019)				
Diarrhoe	16 (4,0)	7 (3,6)	1,11 [0,47; 2,66]	1,12 [0,45; 2,77]
Erbrechen	10 (2,5)	5 (2,5)	0,98 [0,34; 2,81]	0,97 [0,33; 2,89]
3. Datenschnitt (29.05.2020)				
Diarrhoe	17 (4,2)	7 (3,6)	1,18 [0,50; 2,81]	1,19 [0,49; 2,92]
Erbrechen	11 (2,7)	5 (2,5)	1,07 [0,38; 3,05]	1,07 [0,37; 3,14]
Krampfanfall	10 (2,5)	2 (1,0)	2,44 [0,54; 11,02]	2,47 [0,54; 11,40]
Datenschnitte: 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population				
(1) MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019); MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020)				
(2) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt.				
(3) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt.				
Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>				

CEREBEL

In der Studie CEREBEL, zeigt sich für das einzige SUE nach PT, das bei $\geq 5\%$ bzw. 10 Patienten und 1 % in mindestens einem Studienarm auftrat (Diarrhoe), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Inzidenz von SUE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche – CEREBEL

SUE nach PT, die von ≥ 10 Pat. und 1% in mind. 1 Studienarm berichtet wurden – CEREBEL				
PT ⁽¹⁾	Lapa+Cape (N = 270)	Tras+Cape (N = 267)	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁽²⁾	OR [95%-KI] ⁽³⁾
Diarrhoe	4 (1,5)	10 (3,7)	0,40 [0,13; 1,25]	0,39 [0,12; 1,25]
Datenschnitt: 11.06.2012; Safety Population (1) MedDRA Version 20.1 (2) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt. (3) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; N = Anzahl randomisierter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PT = Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> Quelle: [31]				

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108 zeigen die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE. Bezogen auf den primären Datenschnitt (04.09.2019) der Studie HER2CLIMB zeigt sich kein signifikanter Unterschied

für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (RR = 1,20; [95 %-KI: 0,75; 1,93]).

Der indirekte Vergleich basierend auf den Daten des 3. Datenschnitts (29.05.2020) der Studie HER2CLIMB bestätigt dieses Ergebnis.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich

SUE	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich ⁽³⁾
	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	RR [95%-KI] ⁽¹⁾	RR [95%-KI] ⁽¹⁾	RR [95%-KI]
HER2CLIMB primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Jegliches SUE	0,96 [0,72; 1,27]	0,79 [0,55; 1,16]	1,20 [0,75; 1,93]
HER2CLIMB 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Jegliches SUE	0,99 [0,76; 1,29]	0,79 [0,55; 1,16]	1,25 [0,79; 1,97]
HER2CLIMB: Datenschnitte 04.09.2019 und 29.05.2020; Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population (1) RR berechnet mittels Regressionsmodell mit logarithmischer Transformation auf Basis der Vierfeldertafel, welches die Behandlung als festen Effekt einschließt. (2) Nach Bucher (1997) [8] Tuca = Tucatinib; Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>			

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Gesamtrate der SUE (Odds Ratio) – indirekter Vergleich

SUE	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich ⁽³⁾
	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
	OR [95%-KI] ⁽¹⁾	OR [95%-KI] ⁽¹⁾	OR [95%-KI]
HER2CLIMB primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Jegliches SUE	0,94 [0,64; 1,39]	0,76 [0,48; 1,19]	1,24 [0,69; 2,25]
HER2CLIMB 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Jegliches SUE	0,99 [0,68; 1,44]	0,76 [0,48; 1,19]	1,30 [0,73; 2,34]
HER2CLIMB: Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population (1) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. (2) Nach Bucher (1997) [8] Tuca = Tucatinib; Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>			

Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT dargestellt.

Entsprechend der Vorgaben im Nutzendossier werden jegliche PT berücksichtigt, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bzw. bei 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm mindestens einer Studie aufgetreten waren und für die in den identifizierten Quellen Ergebnisse der Studie CEREBEL berichtet sind.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Inzidenz der SUE nach PT (Relatives Risiko) – indirekter Vergleich

SUE/PT	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich ⁽³⁾
	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
PT ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ⁽²⁾	RR [95 %-KI] ⁽²⁾	RR [95 %-KI]
HER2CLIMB primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Diarrhoe	1,11 [0,47; 2,66]	0,40 [0,13; 1,25]	2,82 [0,67; 11,90]
Erbrechen	0,98 [0,34; 2,81]	0,99 [0,14; 6,97]	0,99 [0,11; 9,10]
HER2CLIMB 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Diarrhoe	1,18 [0,50; 2,81]	0,40 [0,13; 1,25]	2,99 [0,71; 12,58]
Erbrechen	1,07 [0,38; 3,05]	0,99 [0,14; 6,97]	1,08 [0,12; 9,93]
Krampfanfall	2,44 [0,54; 11,02]	0,99 [0,02; 49,66]	2,47 [0,04; 163,89]
HER2CLIMB: Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population			
(1) HER2CLIMB: MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020); CEREBEL: MedDRA Version 20.1			
(2) RR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt.			
(3) Nach Bucher (1997) [8]			
Tuca = Tucatinib; Lapa = Lapatinib; Tras =Trastuzumab; Cape = Capecitabin; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>			

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Inzidenz der SUE nach PT (Odds Ratio) – indirekter Vergleich

SUE/PT	HER2CLIMB	CEREBEL	Indirekter Vergleich ⁽³⁾
	Tuca+ Tras+Cape vs. Tras+Cape	Lapa+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape
PT ⁽¹⁾	OR [95 %-KI] ⁽²⁾	OR [95 %-KI] ⁽²⁾	OR [95 %-KI]
HER2CLIMB primäre Analyse (Datenschnitt 04.09.2019) vs. CEREBEL			
Diarrhoe	1,12 [0,45; 2,77]	0,39 [0,12; 1,25]	2,90 [0,66; 12,73]
Erbrechen	0,97 [0,33; 2,89]	0,99 [0,14; 7,07]	0,99 [0,10; 9,33]
HER2CLIMB 3. Datenschnitt (29.05.2020) vs. CEREBEL			
Diarrhoe	1,19 [0,49; 2,92]	0,39 [0,12; 1,25]	3,09 [0,71; 13,50]
Erbrechen	1,07 [0,37; 3,14]	0,99 [0,14; 7,07]	1,09 [0,12; 10,21]
Krampfanfall	2,47 [0,54; 11,40]	0,99 [0,02; 49,66]	2,50 [0,04; 167,50]
HER2CLIMB: Safety-Population CEREBEL: Datenschnitt: 11.06.2012; Safety-Population (1) HER2CLIMB: MedDRA Version 22.0 (Datenschnitt 04.09.2019) bzw. MedDRA Version 23.0 (Datenschnitt 29.05.2020); CEREBEL: MedDRA Version 20.1 (2) OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, das die Behandlung als festen Effekt einschließt. (3) Nach Bucher (1997) [8] Tuca = Tucatinib; Lapa = Lapatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>			

Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110 zeigen die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE differenziert nach PT.

Im adjustierten Vergleich zeigt sich für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE des PT „Diarrhoe“ sowie „Erbrechen“ jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.

Angaben zu Konsistenz, Homogenität und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland

Da die Studien HER2CLIMB und CEREBEL die einzigen für den indirekten Vergleich geeigneten Studien sind, waren keine paarweisen Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen weitere Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Zur Vergleichbarkeit der Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Weitere indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

4.3.2.1.3.2.3 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro

Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Schwere unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	Tuca+Tras+Cape	Lapa+Cape	Tras+Cape
1	HER2CLIMB	●		●
1	CEREBEL		○	○
● = vollständige Ergebnisse zu schweren UE vorliegend; ○ = unvollständige Berichterstattung der schweren UE Tuca = Tucatinib = Tras: Trastuzumab = Cape = Capecitabin; Lapa: Lapatinib; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Aus der Publikation von Pivot (2015) [39] liegen für die Studie CEREBEL Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE differenziert nach PT vor. Allerdings werden nur solche PT berichtet, die unabhängig vom Schweregrad bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Damit ist nicht gewährleistet, dass alle relevanten schweren UE berichtet sind. Von der Darstellung des Endpunkts „schwere UE“ wird daher im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs abgesehen.

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für den Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin finden sich auf S. 147 ff. des vorliegenden Modul 4 des vorliegenden Dossiers.

4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es lagen Subgruppenanalysen aus der Studie CEREBEL für den Endpunkt PFS vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden aufgrund des supportiven Charakters des Endpunkts PFS auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. Darüber hinaus ergibt die Ergebnissicherheit für die Hauptanalysen nur maximal einen Anhaltspunkt. In den Studien HER2CLIMB und CEREBEL wurden nicht dieselben Stratifikationsfaktoren verwendet, sodass die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht interpretierbar wären, da die Analysen ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Daher wurde auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studienbericht	Zusätzliche Analysen	Einträge in Studienregister	Publikationen
HRE2CLIMB	[26]	-	[22-25]	[27-29]
CEREBEL	-	-	[31-35]	[39, 42]

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-FAnhang 4-FFassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, basieren auf Auswertungen der Studie HER2CLIMB.

Bei HER2CLIMB handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase-2, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in

Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei Erwachsenen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht. Patienten im Kontrollarm wurden mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin behandelt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten zuvor bereits mindestens Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin erhalten haben.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Sicht der Seagen Germany GmbH wie folgt fasst:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Diese Einschätzung begründet sich im Wesentlichen darauf, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiert.

Dies geht u. a. aus dem Bewertungsbericht des Komitees für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu Tucatinib hervor [21]:

„In the targeted patient population, who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens, there are no standard of care. Available therapy would typically consist of chemotherapy in monotherapy in combination with trastuzumab, but no single regimen is approved for the applied treatment setting after treatment with trastuzumab, pertuzumab and TDM-1.“

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird in den relevanten Leitlinien grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen [2-7]. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, liegen dagegen bislang keine RCT-Daten vor, aus denen sich eine allgemeine Empfehlung für ein einzelnes Therapieregime ableiten ließe.

Die nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata in den Leitlinien empfohlenen Therapieregime umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin [2, 4-7].

Da aus der vorhandenen klinischen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableitbar ist, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, werden die verschiedenen Regime in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen. Daraus wird deutlich, dass eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Laut einer aktuellen Auswertung des prospektiven, in Deutschland ansässigen Registers PRAEGNANT (N = 85) ist Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie neben

Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, eines der, eines der beiden am häufigsten eingesetzten Therapieregime bei Patienten, die bereits Trastuzumab Emtansin erhalten haben [30].

In der Phase-3 RCT CEREBEL (N = 540) zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation für Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ein numerischer Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben sowie ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS. Außerdem zeichnete sich Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin in der Studie CEREBEL durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus als die zVT des G-BA Lapatinib in Kombination mit Capecitabin [39].

Zusammenfassend ist in Abwesenheit einer allgemeinen Standardtherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Tucatinib aus Sicht der Seagen Germany GmbH:

- eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin stellt eine adäquate Umsetzung dieser zVT dar. Die Studie HER2CLIMB ist somit zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin geeignet.

Aufgrund der abweichenden Auffassung des G-BA hinsichtlich der zVT für Tucatinib, wurde im vorliegenden Dossier ergänzend zu der direkt vergleichenden Evidenz (HER2CLIMB) ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin basierend auf den Studien HER2CLIMB und CEREBEL durchgeführt und dargestellt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde in beiden Vergleichen anhand der in Tabelle 4-118 zusammengefassten patientenrelevanten Endpunkte bestimmt.

Tabelle 4-118: Übersicht der Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden

Endpunktkategorie	HER2CLIMB	Indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL
Endpunkt		
Mortalität⁽¹⁾		
Gesamtüberleben (OS)	•	-
<i>Progressionsfreies Überleben</i>	•	•
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>	•	-
<i>OS für Pat. mit Hirnmetastasen zu Baseline</i>	•	-
<i>PFS für Pat. mit Hirnmetastasen zu Baseline</i>	•	-

Endpunktkategorie	HER2CLIMB	Indirekter Vergleich HER2CLIMB vs. CEREBEL
Endpunkt		
<i>Intrakranielles PFS für Pat. mit Hirnmetastasen zu Baseline</i>	●	-
Morbidität⁽¹⁾		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	●	-
Nebenwirkungen⁽¹⁾		
UE	●	●
SUE	●	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	●	-
UESI	●	-
<p><i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Ergebnisse</p> <p>● = Auswertung vorliegend.</p> <p>(1) Die Ableitung des Zusatznutzens in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen basiert auf dem primären Datenschnitt der Studie HER2CLIMB (04.09.2019).</p> <p>EQ5D-VAS = Visueller Analogskalenwert des <i>European Quality of Life Five Questionnaire Five Dimensions</i>; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes UE; UESI = UE von spezifischem Interesse</p>		

Fazit

Da es sich um eine RCT handelt, entspricht die Studie HER2CLIMB dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV [43]. Darüber hinaus weist die Studie endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Bei hoher qualitativer Ergebnissicherheit und bei statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt ist damit nach dem Methodenpapier des IQWiG [20] grundsätzlich von einem **Hinweis** für einen Zusatznutzen auszugehen.

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird aufgrund des hohen Evidenzgrads der zugrundeliegenden Studien (RCT, Evidenzgrad 1b), der ausreichenden methodischen Ähnlichkeit von HER2CLIMB und CEREBEL sowie der Verfügbarkeit von nutzenbewertungsrelevanten Ergebnissen der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen insgesamt von einer guten Aussagesicherheit ausgegangen. Einschränkungen der Aussagesicherheit ergeben sich durch die limitierte Vergleichbarkeit der beiden Studien hinsichtlich der Vorbehandlung der Patienten mit HER2-gerichteten Therapieregimen. Bei den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ist daher maximal von einem **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen auszugehen.

Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit und da bezogen auf die statistisch signifikanten Effekte ausschließlich gleichgerichtete Effekte beobachtet wurden, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit auf Basis der Ergebnisse des direkten

Vergleichs in der Studie HER2CLIMB. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden ergänzend betrachtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die folgende Tabelle 4-119 fasst die für die Bewertung relevanten Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusammen.

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR = 0,662 [0,501; 0,875]	HR = 0,49 [0,32; 0,77]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,535 [0,420; 0,682]</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,43 [0,31; 0,58]</i>	
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: RR = 1,78 [1,24; 2,32];</i>	-	
<i>OS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline</i>	<i>HR = 0,583 [0,398; 0,853]</i>	-	
<i>PFS für Pat. mit Hirn- metastasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung unabhängiger Review: HR = 0,483 [0,339; 0,689]</i>	-	
<i>Intrakranielles PFS für Pat. mit Hirnmetas- tasen zu Baseline⁽²⁾</i>	<i>Bewertung Prüfarzt: HR = 0,322 [0,216; 0,479]</i>	-	
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ5D-VAS			
MID 7	HR = 0,807 [0,552; 1,181]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
MID 10	HR = 0,822 [0,558; 1,212]	-	
Nebenwirkungen⁽³⁾			
<i>Jegliche UE</i>	<i>HR = 1,548 [1,290; 1,858]</i>	-	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	HR = 1,906 [1,567; 2,305]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Diarrhoe	HR = 2,394 [1,916; 2,992]	<i>RR = 1,33 [1,04; 1,69]</i>	
PT: Übelkeit	HR = 1,502 [1,172; 1,925]	<i>RR = 0,81 [0,56; 1,17]</i>	
PT: Stomatitis	HR = 1,867 [1,226; 2,841]	-	

Studie	HER2CLIMB Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾ Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Endpunkt			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	HR = 1,516 [1,156; 1,989]	-	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Arthralgie	HR = 2,865 [1,414; 5,804]	-	
PT: Muskelspasmen	HR = 3,309 [1,293; 8,468]	-	
PT: Epistaxis	HR = 2,262 [1,140; 4,488]	-	
PT: Pleuraerguss	HR = 0,349 [0,144; 0,844]	-	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Ausschlag	HR = 0,711 [0,275; 1,837]	RR = 0,25 [0,09; 0,71]	Zusatznutzen: Nicht belegt
PT: PPE	HR = 1,282 [1,019; 1,614]	RR = 1,42 [1,14; 1,77]	
Schwerwiegende UE	HR = 0,813 [0,581; 1,138]	RR = 1,20 [0,75; 1,93]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,101 [0,865; 1,403]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt
SOC: Untersuchungen PT: Alanin-Amino- transferase erhöht PT: Aspartat- Aminotransferase erhöht	HR = 2,643 [1,244; 5,618] HR = 10,615 [1,430; 78,789] HR = 8,806 [1,176; 65,943]	- - -	Geringerer Nutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SOC: Skelett- muskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	HR = 0,414 [0,194; 0,880]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT: Dyspnoe	HR = 0,314 [0,120; 0,827]	-	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbrüche wegen UE	HR = 0,947 [0,549; 1,636]	-	Zusatznutzen: Nicht belegt

Studie	HER2CLIMB	HER2CLIMB vs. CEREBEL ⁽¹⁾	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Endpunktkategorie	Tuca+Tras+Cape vs. Tras+Cape	Tuca+Tras+Cape vs. Lapa+Cape	
Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	
UESI			Zusatznutzen: Nicht belegt
Potenzielle arzneimittelbedingte Leberschäden	HR = 2,098 [0,453; 9,723]	-	
Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die zu einer Veränderung oder dem Abbruch der Studienmedikation führte	HR = 0,538 [0,149; 1,947]	-	
Hirnödem das nicht eindeutig einem Progress der Primärerkrankung zuzuordnen ist	HR = 0,000 [0,000; N.A.]	-	
<p>HER2CLIMB: Datenschnitt 04.09.2019; Population: ITT-OS Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität; Safety-Population für Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</p> <p><i>Kursiv dargestellt:</i> Ergänzende, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Ergebnisse</p> <p>(4) Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (1997)</p> <p>(5) Bewertet gemäß RECIST1.1</p> <p>(6) Für UE, SUE und schweren UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT werden solche Ereignisse gelistet, für die bezogen auf das HR einschließlich 95 %-KI, ein statistisch signifikanter und vom Ausmaß mehr als geringfügiger Behandlungsunterschied in mindestens einem Vergleich vorliegt.</p> <p>Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Lapa = Lapatinib; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ5D = <i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>; VAS = Visuelle Analogskala; UE = Unerwünschtes Ereignis; MID = <i>Minimal Important Difference</i>; SOC = System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RECIST1.1 = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1</i>; PPE = Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom; N.A. = Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht; ITT = <i>Intent-to-treat</i></p>			

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie HER2CLIMB ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin. Das Sterberisiko wird durch die Tucatinib-Kombination um etwa 34 % gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesenkt (HR = 0,662; 95 %KI: [0,501; 0,875]). Das mediane Überleben ist unter Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin um 4,5 Monate gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin verlängert. Signifikante Vorteile gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im PFS (HR = 0,535; 95 %KI: [0,420;

0,682]) sowie ein signifikant verbessertes Therapieansprechen unterstreichen die positiven Effekte von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in der Endpunktkategorie Mortalität.

Der Vorteil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bestätigt sich im indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowohl für das OS (HR = 0,49; 95 %-KI: [0,32; 0,77]) als auch das PFS (HR = 0,43 [0,31; 0,58]).

Bei 291/612 (47,5 %) der Patienten in der Studie HER2CLIMB lagen zu Baseline oder in der Vorgeschichte Hirnmetastasen vor. Bei 174/291 Patienten und damit etwa 59,8 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Hirnmetastasen, waren die Hirnmetastasen aktiv, d.h. zuvor unbehandelt oder nach vorheriger Therapie progredient.

Mit einer Reduktion des Sterberisikos um 42 % (HR = 0,583; 95 %-KI = [0,398; 0,853]) sowie einer Reduktion des Risikos für Progress oder Tod jeglicher Ursache um etwa 52 % (HR = 0,483; 95 %KI: [0,339; 0,689]) sind die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline konsistent zu den positiven Effekten in der Gesamtpopulation. Ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des post-hoc ausgewerteten Endpunkts „intrakranielles PFS“, der speziell die Zeit bis zum Progress im Gehirn oder dem Tod jeglicher Ursache abbildet, liefert zudem wichtige Hinweise auf die anti-tumorale Wirkung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Gehirn (HR = 0,322; 95 %KI: [0,216; 0,479]).

In Abwesenheit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline in der Studie HER2CLIMB kann festgestellt werden, dass Patienten in der gesamten Zielpopulation, einschließlich der Patienten mit Hirnmetastasen von einem signifikant verlängerten OS und PFS unter Tucatinib profitieren.

Die deutlichen Vorteile von Tucatinib entsprechen einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer signifikanten, klinisch relevanten und in ihrem Ausmaß mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer.

Daraus lässt sich in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **Zusatznutzen** ableiten, dessen **Ausmaß** gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Morbidität

Für den Gesundheitszustand gemessen als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wurde trotz der Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin im Interventionsarm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in HER2CLIMB beobachtet. In der Kategorie Morbidität ist der Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin damit **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

In der Studie HER2CLIMB ergeben sich für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen wegen UE.

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich vereinzelt signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin. Signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT in der Kategorie SUE lagen nicht vor. Ebenso zeigten sich in der Analyse der UE von spezifischem Interesse in HER2CLIMB keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zeigten sich in der Kategorie jegliche UE vor allem hinsichtlich gastrointestinaler UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 1,906; 95 % KI: 1,567; 2,305]) sowie den zugeordneten PT „Diarrhoe“ (HR = 2,394; 95 %-KI: [1,916; 2,992]); „Übelkeit“ (HR = 1,502; 95 %-KI: [1,172; 1,925]); „Stomatitis“ (HR = 1,867; 95 %-KI: [1,226; 2,841]).

Der Großteil der gastrointestinalen UE war nicht schwer und nicht schwerwiegend. Ereignisse des in beiden Studienarmen am häufigsten berichteten gastrointestinalen UE „Diarrhoe“ (PT), unabhängig vom Schweregrad, klangen bei Patienten im Tucatinib-Arm nach im Median 8 Tagen und bei Patienten im Kontrollarm nach 6 Tagen ab. Die im Tucatinib-Arm vermehrt auftretenden gastrointestinalen UE führten lediglich zu einem geringfügigen Unterschied in der Abbruchrate. So brachen insgesamt 13/404 (3,2 %) der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 2/198 (1,0 %) der Patienten im Kontrollarm die Therapie mit jeglicher Studienmedikation aufgrund von UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ab. Zudem spiegeln sich die Ergebnisse zu gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht einer Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS wider und führten auch nicht zu einer erhöhten Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund von UE.

Damit geben die Ergebnisse der Kategorie „Nebenwirkungen“ insgesamt keinen Anlass zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Fazit

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin herangezogene Studie HER2CLIMB weist endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Ergebnisse sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und der in der Studie HER2CLIMB beobachtete Therapieeffekt ist über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der Studie HER2CLIMB somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB zeigen eine deutliche, statistisch signifikante und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Bei diesen schwer erkrankten, Patienten, die in ihrer Therapie soweit fortgeschritten sind, dass keine allgemeine Standardtherapie mehr existiert, führt die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um **4,5 Monate** und einer Reduktion des Sterberisikos um 34 %.

Die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen bestätigen ein akzeptables Sicherheitsprofil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin und geben insgesamt keinen Anlass zur Herabstufung des Zusatznutzens.

Mit einem deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bezogen auf das Gesamtüberleben sowie weitgehend konsistenten Ergebnissen in der Kategorie Nebenwirkungen unterstützen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs die in der Studie HER2CLIMB beobachteten Therapieeffekte.

Zusammenfassend ergibt sich damit für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	Beträchtlich
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Aus Sicht der Seagen Germany GmbH fasst sich die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib als

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vor-therapien der Patienten richten.

Diese zVT ist in der Studie HER2CLIMB korrekt umgesetzt. Folglich liegt mit der Studie HER2CLIMB direkt vergleichende Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs gegenüber der zVT vor.

Aufgrund der abweichenden Auffassung des G-BA hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet, wurde zusätzlich ein indirekter Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte zVT [1]:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin *oder*
- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)

durchgeführt. Bei Vorliegen mehrerer Alternativen für die Vergleichstherapie, die gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Aus der vom G-BA festgelegten Auswahl wurde im vorliegenden Dossier Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als Komparator für den indirekten Vergleich gewählt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-273-z Tucatinib zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs.
2. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. (2018): Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 36(26):2736-40.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) (2020): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.3 - Februar 2020. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
4. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (2020): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
5. National Comprehensive Cancer Network (2021): NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - NCCN Evidence Blocks - Version 1.2021 - January 15, 2021. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (OeGHO),

- Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGHSSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) (2018): Mammakarzinom der Frau - Leitlinie (Stand: Januar 2018). [Zugriff: 04.01.2020]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@_@guideline/html/index.html.
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. (2020): 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 31(12):1623-49.
 8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*; 50(6):683-91.
 9. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 10. Novartis Europharm Limited (2008): Tyverb® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 11. Roche Registration GmbH (2013): Perjeta®; Fachinformation. Stand: 04/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. Roche Registration GmbH (2013): Kadcyla®; Fachinformation. Stand: 12/2019 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.
 14. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) (2020): Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases - Guidance for Industry. [Zugriff: 30.01.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/121317/download>.
 15. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 30.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
 16. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70-.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). [Zugriff: 30.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). [Zugriff: 30.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (zuletzt geändert am 16. Juli 2020). [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methode - Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=144030>.
21. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Tukysa. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. Seagen Inc (2015): ONT-380-206 2015-002801-12 (EudraCT Number) - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02614794). Stand des Eintrags: 28.09.2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614794>
23. Seagen Inc (2018): ONT-380-206 - Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) - EU-CTR (2015-002801-12). [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract number:2015-002801-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract%20number:2015-002801-12)
24. Seagen Inc (2015): 2015-002801-12 ONT-380-206 - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02614794). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614794>
25. Seagen Inc. (2017): 2015-002801-12 Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2⁺ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) - PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT) [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
26. Seattle Genetics Inc. (2019): Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma. Studienbericht. VERTRAULICH.
27. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. (2019): Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England journal of medicine;
28. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. (2019): Supplement to: Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609. The New England journal of medicine;
29. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. (2020): Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. Journal of Clinical Oncology; 38(23):2610-9.

30. Laakmann E, Emons J, Taran F-A, Janni W, Uhrig S, Overkamp F, et al. (2020): Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 80(11):1134-42.
31. Novartis Pharmaceuticals (2009): 111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00820222). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00820222>
32. Novartis Pharma Services Ag (2010): EGF111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. - EU-CTR (2008-000673-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000673-38
33. Novartis Pharma Services Ag (2008): EGF111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. - WHO ICTRP (EUCTR2008-000673-38-DE). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000673-38-DE>
34. Novartis Pharmaceuticals (2009): 111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00820222). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820222>
35. Novartis Pharma Services AG (2009): 2008-000673-38 A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT) [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
36. Leeds Teaching Hospitals Nhs Trust (2011): CO10/9344 - A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing Lapatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis es - EU-CTR (2010-022737-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022737-28
37. Leeds Teaching Hospitals Nhs Trust (2011): CO10/9344 - A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPatiNib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis es - LANTERN - WHO ICTRP (EUCTR2010-022737-28-GB). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022737-28-GB>
38. Lin NU, Winer EP (2007): Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 13(6):1648-55.

39. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. (2015): 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(14):1564-73.
40. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. (2018): 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 (Edinburgh, Scotland)*; 40:67-75.
41. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, et al. (2020): Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastuzumab (LANTERN): a Phase II Randomised Trial. *Clinical Oncology*; 32(10):656-64.
42. Pivot X (2015): A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - Studienprotokoll. [Zugriff: 04.01.2020]. URL: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/jco.2014.57.1794/suppl_file/571794_protocol.pdf.
43. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. [Zugriff: 08.11.2002]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1974 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tucatinib/ OR tucatinib*.mp.	198
2	TUKYSA*.mp.	2
3	(ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380).mp.	34
4	(ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380).mp.	61
5	irbinitinib*.mp.	10
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	231
7	exp breast tumor/	552049
8	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	1281059
9	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR exp malignant neoplastic disease/ OR exp malignant transformation/ OR malignan*.mp.	6101007
10	8 AND 9	754610
11	7 OR 10	756780
12	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1883951
13	6 AND 11 AND 12	61

Datenbankname	MEDLINE(R) AND Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily AND Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1946 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tucatinib*.mp.	37
2	TUKYSA*.mp.	0
3	(ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380).mp.	3
4	(ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380).mp.	6
5	irbinitinib*.mp.	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	43
7	exp breast neoplasms/	298277
8	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	977551
9	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR (malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp.	4675836
10	8 AND 9	507773
11	7 OR 10	507778
12	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	942575
13	6 AND 11 AND 12	8

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 17	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tucatinib*	31
2	TUKYSA	0
3	ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380	1
4	ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380	19
5	irbinitinib*	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39
7	MeSH term [Breast Neoplasms] explode all trees	13161
8	MeSH term [Breast] explode all trees	751
9	breast* OR mamma*	56030
10	MeSH term [Adenocarcinoma] explode all trees	7522
11	cancer* OR adenocarcino*	187275
12	MeSH term [Neoplasms] explode all trees	79839
13	neoplas* OR malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*	157068
14	(#8 OR #9) AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13)	40747
15	#7 OR #14	40747
16	#6 AND #15	33
17	davon Trials	33

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin**

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin entspricht der für den direkten Vergleich.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1974 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tucatinib/ OR tucatinib*.mp.	198
2	TUKYSA*.mp.	2
3	(ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380).mp.	34
4	(ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380).mp.	61
5	irbinitinib*.mp.	10
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	231
7	exp breast tumor/	552049
8	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	1281059
9	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR exp malignant neoplastic disease/ OR exp malignant transformation/ OR malignan*.mp.	6101007
10	8 AND 9	754610
11	7 OR 10	756780
12	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1883951
13	6 AND 11 AND 12	61

Datenbankname	MEDLINE(R) AND Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily AND Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1946 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tucatinib*.mp.	37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

2	TUKYSA*.mp.	0
3	(ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380).mp.	3
4	(ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380).mp.	6
5	irbinitinib*.mp.	2
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	43
7	exp breast neoplasms/	298277
8	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	977551
9	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR (malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp.	4675836
10	8 AND 9	507773
11	7 OR 10	507778
12	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	942575
13	6 AND 11 AND 12	8

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 17	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tucatinib*	31
2	TUKYSA	0
3	ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380	1
4	ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380	19
5	irbinitinib*	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39
7	MeSH term [Breast Neoplasms] explode all trees	13161
8	MeSH term [Breast] explode all trees	751
9	breast* OR mamma*	56030
10	MeSH term [Adenocarcinoma] explode all trees	7522
11	cancer* OR adenocarcino*	187275
12	MeSH term [Neoplasms] explode all trees	79839
13	neoplas* OR malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*	157068
14	(#8 OR #9) AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13)	40747

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

15	#7 OR #14	40747
16	#6 AND #15	33
17	davon Trials	33

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1974 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab/ OR trastuzumab*.mp.	42265
2	(herceptin OR R-597 OR R 597 OR R597 OR RG-597 OR RG 597 OR RG597).mp.	9486
3	1 OR 2	42571
4	exp Capecitabine/ OR Capecitabin*.mp.	32197
5	(xeloda OR ecansya OR Ro09-1978 OR ro091978 OR ro09 1978 OR ro 091978 OR R340 OR R 340 OR R-340 OR RG 340 OR RG340 OR RG-340).mp.	2520
6	4 OR 5	32337
7	3 AND 6	5587
8	exp breast tumor/	552049
9	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	1281059
10	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR exp malignant neoplastic disease/ OR exp malignant transformation/ OR malignan*.mp.	6101007
11	9 AND 10	754610
12	8 OR 11	756780
13	exp lapatinib/ OR lapatinib*.mp.	12603
14	(Tykerb OR Tyverb OR GW282974X OR GW-282974X OR GW-282974X OR GW572016* OR GW-572016* OR GW 572016* OR GSK572016 OR GSK-572016 OR GSK 572016 OR GW-2016 OR GW2016 OR GW 2016).mp	1953
15	13 OR 14	12620
16	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1883951
17	7 AND 12 AND 15 AND 16	596
Biosimilars werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	MEDLINE(R) AND Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily AND Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.01.2021	
Zeitsegment	1946 bis 08. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab/ OR trastuzumab*.mp.	11909
2	(herceptin OR R-597 OR R 597 OR R597 OR RG-597 OR RG 597 OR RG597).mp.	1986
3	1 OR 2	12426
4	exp Capecitabine/ OR Capecitabin*.mp.	7309
5	(xeloda OR ecansya OR Ro09-1978 OR ro091978 OR ro09 1978 OR ro 091978 OR R340 OR R 340 OR R-340 OR RG 340 OR RG340 OR RG-340).mp.	372
6	4 OR 5	7409
7	3 AND 6	612
8	exp breast neoplasms/	298277
9	exp breast/ OR (breast* OR mamma*).mp.	977551
10	exp adenocarcinoma/ OR (cancer* OR adenocarcino*).mp. OR exp neoplasm/ OR neoplas*.mp. OR (malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*).mp.	4675836
11	9 AND 10	507773
12	8 OR 11	507778
13	exp lapatinib/ OR lapatinib*.mp.	2806
14	(Tykerb OR Tyverb OR GW282974X OR GW-282974X OR GW-282974X OR GW572016* OR GW-572016* OR GW 572016* OR GSK572016 OR GSK-572016 OR GSK 572016 OR GW-2016 OR GW2016 OR GW 2016).mp	122
15	13 OR 14	2818
16	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	942575
17	7 AND 12 AND 15 AND 16	53
Biosimilars werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.		

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)
Datum der Suche	11.01.2021
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 21

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH term [trastuzumab] explode all trees	726
2	herceptin OR trastuzumab* OR R-597 OR R 597 OR R597 OR RG-597 OR RG 597 OR RG597	3760
3	#1 OR #2	3760
4	MeSH term [capecitabine] explode all trees	1211
5	xeloda OR ecansya OR capecitabin* OR ro09 NEXT 1978 OR ro091978 OR ro09 1978 OR ro 091978 OR r340 OR r 340 OR r-340 OR rg 340 OR rg340 OR rg-340	5831
6	#4 OR #5	5831
7	#3 AND #6	449
8	MeSH term [Breast Neoplasms] explode all trees	13161
9	MeSH term [Breast] explode all trees	751
10	breast* OR mamma*	56030
11	MeSH term [Adenocarcinoma] explode all trees	7522
12	cancer* OR adenocarcino*	187275
13	MeSH term [Neoplasms] explode all trees	79839
14	neoplas* OR malignan* OR carcino* OR tumor* OR tumour*	157068
15	(#9 OR #10) AND (#11 OR #12 OR #13 OR #14)	40747
16	#8 OR #15	40747
17	MeSH term [Lapatinib] explode all trees	243
18	lapatinib* OR Tykerb OR Tyverb OR GW282974X OR GW-282974X OR GW-282974X OR GW572016* OR GW-572016* OR GW 572016* OR GSK572016 OR GSK-572016 OR GSK 572016 OR GW-2016 OR GW2016 OR GW 2016	1300
19	#17 OR #18	1300
20	#7 AND #16 AND #19	133
21	davon Trials	128
Biosimilars werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.		

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	tucatinib OR TUKYSA OR ARRY-380 OR (ARRY 380) OR ARRY380 OR ONT-380 OR (ONT 380) OR ONT380 OR irbinitinib [Other Terms]
Treffer	26

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	tucatinib* OR TUKYSA OR ARRY-380 OR (ARRY 380) OR ARRY380 OR ONT-380 OR (ONT 380) OR ONT380 OR irbinitinib*
Treffer	3

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	tucatinib* OR TUKYSA OR ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380 OR ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380 OR irbinitinib*
Treffer	35 [29 trials]

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

Die Suche in Studienregistern / Studiendatenbanken nach RCT mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin entspricht der für den direkten Vergleich.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	tucatinib OR TUKYSA OR ARRY-380 OR (ARRY 380) OR ARRY380 OR ONT-380 OR (ONT 380) OR ONT380 OR irbinitinib [Other Terms]
Treffer	26

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	tucatinib* OR TUKYSA OR ARRY-380 OR (ARRY 380) OR ARRY380 OR ONT-380 OR (ONT 380) OR ONT380 OR irbinitinib*
Treffer	3

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search

Suchstrategie	tucatinib* OR TUKYSA OR ARRY-380 OR ARRY 380 OR ARRY380 OR ONT-380 OR ONT 380 OR ONT380 OR irbinitinib*
Treffer	35 [29 trials]

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(trastuzumab OR herceptin) AND (capecitabine OR xeloda OR R 340) [Other Terms] AND breast OR Mamma [Condition/disease]
Treffer	100
Die Suche nach weiteren Synonymen zu Trastuzumab und Capecitabin führte zu keinen weiteren Treffern.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(trastuzumab OR herceptin OR R-597 OR R 597 OR R597 OR RG-597 OR RG 597 OR RG597) AND (capecitabin* OR xeloda OR ecansya OR Ro09-1978 OR ro091978 OR ro09 1978 OR ro 091978 OR R340 OR R 340 OR R-340 OR RG 340 OR RG340 OR RG-340) AND (breast* OR mamma*)
Treffer	279

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Trastuzumab AND Capecitabin AND breast OR Trastuzumab AND Capecitabine AND breast OR Trastuzumab AND Capecitabina AND breast OR Trastuzumab AND R 340 AND breast OR Trastuzumab AND Ro09-1978 AND breast OR herceptin AND Capecitabin AND breast OR herceptin AND Capecitabine AND breast OR herceptin AND Capecitabina AND breast OR herceptin AND R 340 AND breast OR herceptin AND Ro09-1978 AND breast OR R 597 AND Capecitabin AND breast OR R 597 AND Capecitabine AND breast OR R 597 AND Capecitabina AND breast OR R 597 AND R 340 AND breast OR R 597 AND Ro09-1978 AND breast OR Trastuzumab AND Capecitabin AND mamma OR Trastuzumab AND Capecitabine AND mamma OR Trastuzumab AND Capecitabina AND mamma OR Trastuzumab AND R 340 AND mamma OR Trastuzumab AND Ro09-1978 AND mamma OR herceptin AND

	Capecitabin AND mamma OR herceptin AND Capecitabine AND mamma OR herceptin AND Capecitabina AND mamma OR herceptin AND R 340 AND mamma OR herceptin AND Ro09-1978 AND mamma OR R 597 AND Capecitabin AND mamma OR R 597 AND Capecitabine AND mamma OR R 597 AND Capecitabina AND mamma OR R 597 AND R 340 AND mamma OR R 597 AND Ro09-1978 AND mamma
Treffer	239 [118 trials]

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonym (2020): Tucatinib Is Active Against Brain Metastases in HER2 ⁺ Breast Cancer. Cancer Discov; 10(8):1090.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonym (2020): Tucatinib Is Active Against Brain Metastases in HER2 ⁺ Breast Cancer. Cancer Discov; 10(8):1090.	A7

Suche nach RCT mit dem Brückenkompator Trastuzumab + Capecitabin

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Asnacios A, Naveau S, Perlemuter G (2009): Gastrointestinal toxicities of novel agents in cancer therapy. European Journal of Cancer; 45:332-42.	A7
2	Jackisch C (2008): Treatment Options in ErbB2 (HER2)-Overexpressing Breast Cancer. Breast Care; 3 (Suppl. 1):1.	A7
3	Janni W, von Minckwitz G, Möbus V, Nitz U (2008): Adjuvant and Neoadjuvant Therapy with Lapatinib in ErbB2-Overexpressing Breast Cancer. Breast Care; 3 (Suppl. 1):17-20.	A7
4	Moy B, Goss PE (2007): TEACH: Tykerb Evaluation After Chemotherapy. Clinical Breast Cancer; 7(6):489-92.	A1

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
5	Perez E.A. (2012): Next-generation targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> ; 10(7):465-7.	A7

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04539938	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-025 - A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04539938). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04539938	A5
2	NCT04579380	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-019 - A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations - ClinicalTrials.gov (NCT04579380). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04579380	A5
3	NCT04499924	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-022 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active Comparator Phase 2/3 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab, Ramucirumab, and Paclitaxel in Subjects With Previously Treated, Locally-advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (GEC) - ClinicalTrials.gov (NCT04499924). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04499924	A1
4	NCT04512261	Reva Basho (2020): IIT2019-21-Basho-TOPAZ - TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04512261). Stand des Eintrags: 16.11.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04512261	A5
5	NCT03758339	Cascadian Therapeutics Inc. (2018): ONT-380-008 - A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-Tucatinib Following a Single Oral Dose in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03758339). Stand des Eintrags: 29.11.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758339	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
6	NCT03914755	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-015 - A Phase 1, Open Label, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib (ONT-380) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03914755). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914755	A5
7	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03501979). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03501979	A5
8	NCT03975647	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-016 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Subjects With Unresectable Locally-advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-02) - ClinicalTrials.gov (NCT03975647). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03975647	A2
9	NCT03054363	University of Colorado, Denver (2017): 16-1661.cc - Phase IB/II Open-label Single Arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of Tucatinib in Combination With Palbociclib and Letrozole in Subjects With Hormone Receptor Positive and HER2-positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03054363). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054363	A5
10	NCT03043313	Seagen Inc. (2017): SGNTUC-017 NCI-2017-01107 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACCRU-GI-1617 (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - MOUNTAINEER: A Phase II, Open Label Study of Tucatinib Combined With Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03043313). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03043313	A1
11	NCT03777761	Seagen Inc. (2018): ONT-380-011 - A Phase 1, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Tucatinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03777761). Stand des Eintrags: 12.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03777761	A1
12	NCT03722823	Seagen Inc. (2018): ONT-380-009 - An Open-label, Non-randomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib Administered at 300 mg in Fasted, Hepatically-impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03722823). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03722823	A1
13	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): ONT-380-206 2015-002801-12 (EudraCT Number) - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study	E

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02614794). Stand des Eintrags: 28.09.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614794	
14	NCT04430738	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-024 - A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy for HER2+ Gastrointestinal Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT04430738). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04430738	A1
15	NCT03826602	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-020 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Tucatinib of the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03826602). Stand des Eintrags: 27.03.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03826602	A5
16	NCT03723395	Seagen Inc. (2018): ONT-380-012 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-sequence, 5-part, Drug-drug Interaction Study of Tucatinib to Evaluate the Effects of CYP3A4 and CYP2C8 Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Tucatinib and to Evaluate the Effects of Tucatinib on the Pharmacokinetics of Substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and P-glycoprotein in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03723395). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03723395	A5
17	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02025192). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025192	A5
18	NCT01983501	Seagen Inc. (2013): ONT-380-004 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) - ClinicalTrials.gov (NCT01983501). Stand des Eintrags: 21.09.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01983501	A5
19	NCT01921335	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-198 ARRAY-380-104X (Other Grant/Funding Number: Array BioPharma) - Phase I Dose-escalation Trial of ARRY-380 in Combination With Trastuzumab in Participants With Brain Metastases From HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01921335). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01921335	A3
20	NCT03846583	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-621 - Phase Ib Trial of Tucatinib in Combination With Abemaciclib and Trastuzumab for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03846583). Stand des Eintrags: 23.10.2020.	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03846583	
21	NCT04457596	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): A011801 NCI-2020-03770 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatinib - ClinicalTrials.gov (NCT04457596). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04457596	A2
22	NCT03424473	Seagen Inc. (2018): ONT-380-014 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT03424473). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03424473	A5
23	NCT00650572	Seagen Inc. (2008): ARRAY-380-101 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00650572). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00650572	A5
24	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): NONE - Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04220203). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04220203	A5
25	NCT04632992	Genentech, Inc. (2020): ML42439 - MyTACTIC: An Open-Label Phase II Study Evaluating Targeted Therapies in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response - ClinicalTrials.gov (NCT04632992). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04632992	A5
26	NCT01042379	QuantumLeap Healthcare Collaborative (2009): 097517 - I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) - ClinicalTrials.gov (NCT01042379). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01042379	A1
EU-CTR			
27	2019-005017-39	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-016 - Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) - EU-CTR (2019-005017-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-005017-39	A2
28	2015-002801-12	Seagen Inc. (2018): ONT-380-206 - Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) - EU-CTR (2015-002801-12). [Zugriff:	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002801-12	
29	2020-000540-60	Seattle Genetics, Inc. (2020): SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2020-000540-60). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	A1
WHO ICTRP			
30	ACTRN12620000767909	University of Sydney (2020): CTC0141- addendum 9 - Single arm, open label, signal seeking, phase II trial of the activity of tucatinib plus trastuzumab in patients with tumours harbouring HER2 amplifications or mutations - WHO ICTRP (ACTRN12620000767909). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000767909	A5
31	NCT01042379	QuantumLeap Healthcare Collaborative (2009): 097517 - I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) - WHO ICTRP (NCT01042379). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A1
32	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03501979). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501979	A5
33	NCT00650572	Seagen Inc. (2008): ARRAY-380-101 - A Study of ARRY-380 in Patients With Advanced HER2+ Cancer - WHO ICTRP (NCT00650572). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650572	A5
34	NCT01983501	Seagen Inc. (2013): ONT-380-004 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) - WHO ICTRP (NCT01983501). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983501	A5
35	2020-000540-60	SEATTLE GENETICS, INC. (2020): 2020-000540-60-BE NCT03043313 SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - - - WHO ICTRP (2020-000540-60). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000540-60-IT	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
36	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02025192). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025192	A5
37	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): 2015-002801-12 ONT-380-206 - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02614794). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614794	E
38	NCT03722823	Seagen Inc. (2018): ONT-380-009 - An Open-label, Non-randomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib Administered at 300 mg in Fasted, Hepatically-impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03722823). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03722823	A1
39	NCT03826602	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-020 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Tucatinib of the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03826602). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826602	A5
40	NCT03758339	Cascadian Therapeutics Inc. (2018): ONT-380-008 - A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-Tucatinib Following a Single Oral Dose in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03758339). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758339	A5
41	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-021 - A Multicenter, Open-label, Treatment Protocol of Tucatinib in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04220203). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220203	A5
42	NCT03054363	University of Colorado, Denver (2017): 16-1661.cc - Phase IB/II Open-label Single Arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of Tucatinib in Combination With Palbociclib and Letrozole in Subjects With Hormone Receptor Positive and HER2-positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03054363). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054363	A5
43	NCT04512261	Reva Basho (2020): IIT2019-21-Basho-TOPAZ - TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT04512261).	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261	
44	NCT01921335	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-198 ARRAY-380-104X - Phase I Dose-escalation Trial of ARRY-380 in Combination With Trastuzumab in Participants With Brain Metastases From HER2+ Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01921335). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921335	A3
45	NCT03424473	Seagen Inc. (2018): ONT-380-014 - Expanded Access Use of Tucatinib for HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03424473). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424473	A5
46	NCT03723395	Seagen Inc. (2018): ONT-380-012 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-sequence, 5-part, Drug-drug Interaction Study of Tucatinib to Evaluate the Effects of CYP3A4 and CYP2C8 Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Tucatinib and to Evaluate the Effects of Tucatinib on the Pharmacokinetics of Substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and P-glycoprotein in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03723395). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723395	A5
47	NCT03846583	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-621 - Phase Ib Trial of Tucatinib in Combination With Abemaciclib and Trastuzumab for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03846583). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583	A5
48	NCT03914755	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-015 - A Phase 1, Open Label, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib (ONT-380) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT03914755). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914755	A5
49	NCT04632992	Genentech, Inc. (2020): ML42439 - MyTACTIC: An Open-Label Phase II Study Evaluating Targeted Therapies in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response - WHO ICTRP (NCT04632992). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632992	A5
50	NCT03043313	Seagen Inc. (2017): ACCRU-GI-1617 NCI-2017-01107 P30CA015083 SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase II, Open Label Study of Tucatinib Combined With Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03043313). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043313	A1
51	NCT04499924	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-022 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active Comparator Phase 2/3 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab, Ramucirumab, and Paclitaxel in	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Subjects With Previously Treated, Locally-advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (GEC) - WHO ICTRP (NCT04499924). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499924	
52	NCT04539938	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-025 - A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04539938). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A5
53	NCT03975647	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-016 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Subjects With Unresectable Locally-advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-02) - WHO ICTRP (NCT03975647). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03975647	A2
54	2019-005017-39	Seattle Genetics, Inc. (2020): 119421 NCT03975647 SGNTUC-016 - Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) - WHO ICTRP (2019-005017-39). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-005017-39-DK	A2
55	NCT04579380	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-019 - A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations - WHO ICTRP (NCT04579380). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579380	A5
56	NCT03777761	Seagen Inc. (2018): ONT-380-011 - A Phase 1, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Tucatinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03777761). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777761	A1
57	NCT04457596	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): A011801 NCI-2020-03770 U10CA180821 - The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatinib - WHO ICTRP (NCT04457596). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04457596	A2
58	NCT04430738	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-024 - A Phase 1b Dose Escalation Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy for HER2+ Gastrointestinal Cancers	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		- WHO ICTRP (NCT04430738). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

Die Suche in Studienregistern / Studiendatenbanken nach RCT mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin entspricht der für den direkten Vergleich.

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04539938	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-025 - A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04539938). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04539938	A5
2	NCT04579380	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-019 - A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations - ClinicalTrials.gov (NCT04579380). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04579380	A5
3	NCT04499924	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-022 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active Comparator Phase 2/3 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab, Ramucirumab, and Paclitaxel in Subjects With Previously Treated, Locally-advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (GEC) - ClinicalTrials.gov (NCT04499924). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04499924	A1
4	NCT04512261	Reva Basho (2020): IIT2019-21-Basho-TOPAZ - TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04512261). Stand des Eintrags: 16.11.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04512261	A5
5	NCT03758339	Cascadian Therapeutics Inc. (2018): ONT-380-008 - A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-Tucatinib Following a Single Oral Dose in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03758339). Stand des Eintrags: 29.11.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758339	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
6	NCT03914755	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-015 - A Phase 1, Open Label, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib (ONT-380) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03914755). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914755	A5
7	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03501979). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03501979	A5
8	NCT03975647	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-016 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Subjects With Unresectable Locally-advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-02) - ClinicalTrials.gov (NCT03975647). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03975647	A2
9	NCT03054363	University of Colorado, Denver (2017): 16-1661.cc - Phase IB/II Open-label Single Arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of Tucatinib in Combination With Palbociclib and Letrozole in Subjects With Hormone Receptor Positive and HER2-positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03054363). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054363	A5
10	NCT03043313	Seagen Inc. (2017): SGNTUC-017 NCI-2017-01107 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACCRU-GI-1617 (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - MOUNTAINEER: A Phase II, Open Label Study of Tucatinib Combined With Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03043313). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03043313	A1
11	NCT03777761	Seagen Inc. (2018): ONT-380-011 - A Phase 1, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Tucatinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03777761). Stand des Eintrags: 12.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03777761	A1
12	NCT03722823	Seagen Inc. (2018): ONT-380-009 - An Open-label, Non-randomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib Administered at 300 mg in Fasted, Hepatically-impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03722823). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03722823	A1
13	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): ONT-380-206 2015-002801-12 (EudraCT Number) - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study	E

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02614794). Stand des Eintrags: 28.09.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614794	
14	NCT04430738	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-024 - A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy for HER2+ Gastrointestinal Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT04430738). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04430738	A1
15	NCT03826602	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-020 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Tucatinib of the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03826602). Stand des Eintrags: 27.03.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03826602	A5
16	NCT03723395	Seagen Inc. (2018): ONT-380-012 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-sequence, 5-part, Drug-drug Interaction Study of Tucatinib to Evaluate the Effects of CYP3A4 and CYP2C8 Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Tucatinib and to Evaluate the Effects of Tucatinib on the Pharmacokinetics of Substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and P-glycoprotein in Healthy Male and Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03723395). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03723395	A5
17	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02025192). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025192	A5
18	NCT01983501	Seagen Inc. (2013): ONT-380-004 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) - ClinicalTrials.gov (NCT01983501). Stand des Eintrags: 21.09.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01983501	A5
19	NCT01921335	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-198 ARRAY-380-104X (Other Grant/Funding Number: Array BioPharma) - Phase I Dose-escalation Trial of ARRY-380 in Combination With Trastuzumab in Participants With Brain Metastases From HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01921335). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01921335	A3
20	NCT03846583	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-621 - Phase Ib Trial of Tucatinib in Combination With Abemaciclib and Trastuzumab for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03846583). Stand des Eintrags: 23.10.2020.	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03846583	
21	NCT04457596	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): A011801 NCI-2020-03770 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatinib - ClinicalTrials.gov (NCT04457596). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04457596	A2
22	NCT03424473	Seagen Inc. (2018): ONT-380-014 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT03424473). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03424473	A5
23	NCT00650572	Seagen Inc. (2008): ARRAY-380-101 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00650572). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00650572	A5
24	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): NONE - Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04220203). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04220203	A5
25	NCT04632992	Genentech, Inc. (2020): ML42439 - MyTACTIC: An Open-Label Phase II Study Evaluating Targeted Therapies in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response - ClinicalTrials.gov (NCT04632992). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04632992	A5
26	NCT01042379	QuantumLeap Healthcare Collaborative (2009): 097517 - I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) - ClinicalTrials.gov (NCT01042379). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01042379	A1
EU-CTR			
27	2019-005017-39	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-016 - Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) - EU-CTR (2019-005017-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-005017-39	A2
28	2015-002801-12	Seagen Inc. (2018): ONT-380-206 - Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) - EU-CTR (2015-002801-12). [Zugriff:	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002801-12	
29	2020-000540-60	Seattle Genetics, Inc. (2020): SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2020-000540-60). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	A1
WHO ICTRP			
30	ACTRN12620000767909	University of Sydney (2020): CTC0141- addendum 9 - Single arm, open label, signal seeking, phase II trial of the activity of tucatinib plus trastuzumab in patients with tumours harbouring HER2 amplifications or mutations - WHO ICTRP (ACTRN12620000767909). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000767909	A5
31	NCT01042379	QuantumLeap Healthcare Collaborative (2009): 097517 - I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) - WHO ICTRP (NCT01042379). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A1
32	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03501979). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501979	A5
33	NCT00650572	Seagen Inc. (2008): ARRAY-380-101 - A Study of ARRY-380 in Patients With Advanced HER2+ Cancer - WHO ICTRP (NCT00650572). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650572	A5
34	NCT01983501	Seagen Inc. (2013): ONT-380-004 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) - WHO ICTRP (NCT01983501). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983501	A5
35	2020-000540-60	SEATTLE GENETICS, INC. (2020): 2020-000540-60-BE NCT03043313 SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - - - WHO ICTRP (2020-000540-60). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000540-60-IT	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
36	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02025192). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025192	A5
37	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): 2015-002801-12 ONT-380-206 - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02614794). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614794	E
38	NCT03722823	Seagen Inc. (2018): ONT-380-009 - An Open-label, Non-randomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib Administered at 300 mg in Fasted, Hepatically-impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03722823). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03722823	A1
39	NCT03826602	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-020 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Tucatinib of the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03826602). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826602	A5
40	NCT03758339	Cascadian Therapeutics Inc. (2018): ONT-380-008 - A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-Tucatinib Following a Single Oral Dose in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03758339). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758339	A5
41	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-021 - A Multicenter, Open-label, Treatment Protocol of Tucatinib in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04220203). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220203	A5
42	NCT03054363	University of Colorado, Denver (2017): 16-1661.cc - Phase IB/II Open-label Single Arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of Tucatinib in Combination With Palbociclib and Letrozole in Subjects With Hormone Receptor Positive and HER2-positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03054363). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054363	A5
43	NCT04512261	Reva Basho (2020): IIT2019-21-Basho-TOPAZ - TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT04512261).	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261	
44	NCT01921335	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-198 ARRAY-380-104X - Phase I Dose-escalation Trial of ARRY-380 in Combination With Trastuzumab in Participants With Brain Metastases From HER2+ Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01921335). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921335	A3
45	NCT03424473	Seagen Inc. (2018): ONT-380-014 - Expanded Access Use of Tucatinib for HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03424473). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424473	A5
46	NCT03723395	Seagen Inc. (2018): ONT-380-012 - A Phase 1, Open-Label, Fixed-sequence, 5-part, Drug-drug Interaction Study of Tucatinib to Evaluate the Effects of CYP3A4 and CYP2C8 Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Tucatinib and to Evaluate the Effects of Tucatinib on the Pharmacokinetics of Substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and P-glycoprotein in Healthy Male and Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03723395). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723395	A5
47	NCT03846583	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-621 - Phase Ib Trial of Tucatinib in Combination With Abemaciclib and Trastuzumab for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03846583). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583	A5
48	NCT03914755	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-015 - A Phase 1, Open Label, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Tucatinib (ONT-380) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT03914755). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914755	A5
49	NCT04632992	Genentech, Inc. (2020): ML42439 - MyTACTIC: An Open-Label Phase II Study Evaluating Targeted Therapies in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response - WHO ICTRP (NCT04632992). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632992	A5
50	NCT03043313	Seagen Inc. (2017): ACCRU-GI-1617 NCI-2017-01107 P30CA015083 SGNTUC-017 - MOUNTAINEER: A Phase II, Open Label Study of Tucatinib Combined With Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03043313). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043313	A1
51	NCT04499924	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-022 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active Comparator Phase 2/3 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab, Ramucirumab, and Paclitaxel in	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Subjects With Previously Treated, Locally-advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (GEC) - WHO ICTRP (NCT04499924). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499924	
52	NCT04539938	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-025 - A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04539938). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A5
53	NCT03975647	Seagen Inc. (2019): SGNTUC-016 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Subjects With Unresectable Locally-advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-02) - WHO ICTRP (NCT03975647). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03975647	A2
54	2019-005017-39	Seattle Genetics, Inc. (2020): 119421 NCT03975647 SGNTUC-016 - Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) - WHO ICTRP (2019-005017-39). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-005017-39-DK	A2
55	NCT04579380	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-019 - A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations - WHO ICTRP (NCT04579380). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579380	A5
56	NCT03777761	Seagen Inc. (2018): ONT-380-011 - A Phase 1, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Tucatinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03777761). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777761	A1
57	NCT04457596	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2020): A011801 NCI-2020-03770 U10CA180821 - The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatinib - WHO ICTRP (NCT04457596). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04457596	A2
58	NCT04430738	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-024 - A Phase 1b Dose Escalation Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy for HER2+ Gastrointestinal Cancers	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		- WHO ICTRP (NCT04430738). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02748213	Hoffmann-La Roche (2016): MO16419 - An Open-Label, Randomized Phase II Study of Herceptin (Trastuzumab), Taxotere (Docetaxel), and Xeloda (Capecitabine) in Combination, Versus Herceptin (Trastuzumab) Plus Taxotere (Docetaxel), in Patients With Advanced and/or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2 - ClinicalTrials.gov (NCT02748213). Stand des Eintrags: 22.11.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02748213	A3
2	NCT00721630	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2008): 08-025 - Phase II Study of a Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) -Refractory, Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00721630). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00721630	A5
3	NCT01290718	Hoffmann-La Roche (2011): ML21833 - Study of Trastuzumab Combined With Capecitabine on HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Pretreated With Trastuzumab and Taxanes or HER2- Positive Breast Cancer Patients Relapsed From (Neo)Adjuvant Therapy of Trastuzumab and Taxanes - ClinicalTrials.gov (NCT01290718). Stand des Eintrags: 17.12.2014. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01290718	A5
4	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): ONT-380-206 2015-002801-12 (EudraCT Number) - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT02614794). Stand des Eintrags: 28.09.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614794	A3
5	NCT00216073	Hoosier Cancer Research Network (2005): HOG BRE03-61 - A Phase II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin and Trastuzumab (CAPOX-T) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer: Hoosier Oncology Group BRE03-61 - ClinicalTrials.gov (NCT00216073). Stand des Eintrags: 02.05.2011. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00216073	A5
6	NCT00107393	Tohoku University (2005): TUGSM-UHA-BC03-01 CDR0000380787 (Registry Identifier: PDQ (Physician Data Query)	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
) - Phase II Study of Trastuzumab (Herceptin) and Capecitabine (Xeloda) in Women With Taxanes and Anthracyclines Refractory Metastatic Breast Cancer and HER2 Over-Expression - ClinicalTrials.gov (NCT00107393). Stand des Eintrags: 10.07.2013. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00107393	
7	NCT00829166	Hoffmann-La Roche (2009): BO21977 TDM4370g (Other Identifier: Genentech) - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab MCC-DM1 vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT00829166). Stand des Eintrags: 31.10.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00829166	A2
8	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02025192). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025192	A5
9	NCT04296162	Fudan University (2020): 1503144-7 - A Phase II Study to Assess the Effectiveness and Safety of Oral Vinorelbine or Capecitabine Combined With Trastuzumab as Adjuvant Treatment for Patients With Lymph Node Negative, HER-2 Positive and Small Tumor Size Breast Cancer (ORCHID) - ClinicalTrials.gov (NCT04296162). Stand des Eintrags: 05.03.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04296162	A3
10	NCT04509596	Dizal Pharmaceuticals (2020): DZ2019HE001 - A Phase I, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or DZD1516 in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive (HER2+) Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04509596). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04509596	A2
11	NCT00093808	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2004): NCCTG-N0337 NCI-2012-02625 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trials Reporting System)) CDR0000390344 (Registry Identifier: PDQ (Physician Data Query)) - Phase II Study of Capecitabine in Combination With Vinorelbine and Trastuzumab for the First- or Second-Line Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00093808). Stand des Eintrags: 06.03.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00093808	A5
12	NCT00811135	Hoffmann-La Roche (2008): MO21926 2008-003283-20 - A Single Arm Open-label, Phase II Study of Bevacizumab in Combination With Trastuzumab and Capecitabine as First-line Treatment of Patients With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00811135). Stand des Eintrags:	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		29.09.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00811135	
13	NCT00309556	Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (2006): ABCSG-24 Ro 09-1978 (Other Identifier: Roche Study ID) - A Randomized Phase III Study Comparing Epirubicin, Docetaxel and Capecitabine + G-CSF to Epirubicin and Docetaxel + G-CSF as Neoadjuvant Treatment for Early HER-2 Negative Breast Cancer and Comparing Epirubicin, Docetaxel and Capecitabine + G-CSF ± Trastuzumab to Epirubicin and Docetaxel + G-CSF ± Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Early HER-2 Positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00309556). Stand des Eintrags: 30.12.2011. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00309556	A3
14	NCT01985893	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (2013): BNGO/01 THOR - Randomised, Open-label Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Trastuzumab-resistant HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01985893). Stand des Eintrags: 14.01.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01985893	A2
15	NCT00148876	German Breast Group (2005): GBG 26 BIG3-05 - A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare Capecitabine Alone or in Combination With Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer and Progression After Previous Treatment With Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT00148876). Stand des Eintrags: 23.02.2011. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00148876	A3
16	NCT01026142	Hoffmann-La Roche (2009): MO22324 2008-006801-17 (EudraCT Number) - A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab, in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) - ClinicalTrials.gov (NCT01026142). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01026142	A3
17	NCT04001621	Fudan University (2019): HR-BLTN-003 - Phase II Study of Pyrotinib in Combination With Capecitabine in Patients With Trastuzumab-resistant HER2-positive Advanced Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04001621). Stand des Eintrags: 28.06.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04001621	A5
18	NCT01702558	Hoffmann-La Roche (2012): MO28230 2012-001547-46 (EudraCT Number) - Phase I Study of the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients, Followed by a Randomized, Open-Label Phase II Study of Trastuzumab Emtansine and Capecitabine Versus Trastuzumab Emtansine Alone in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01702558). Stand des Eintrags:	A2

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		19.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01702558	
19	NCT00964704	Hoffmann-La Roche (2009): ML22056 2008-007495-20 - A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy on Tumor Response and the Safety of Bevacizumab and Trastuzumab Combination and Sequential Capecitabine in Patients With HER2 +Ive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer After Early Relapse to Adjuvant Trastuzumab-containing Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT00964704). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00964704	A5
20	NCT04246502	Shandong Cancer Hospital and Institute (2020): Shandong CHI-11 - A Phase 2,Randomized, Evaluate Efficacy and Safety of Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04246502). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04246502	A3
21	NCT00440622	Hellenic Oncology Research Group (2007): CT/03.09 - A Multicenter Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus Herceptin Combination Versus the Capecitabine Plus Herceptin Combination in Pretreated Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00440622). Stand des Eintrags: 13.02.2013. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00440622	A3
22	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03501979). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03501979	A3
23	NCT01873833	University of Southern California (2013): 1B-12-10 NCI-2013-01086 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) P30CA014089 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Trial of Metronomic Capecitabine and Cyclophosphamide With Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-Based Regimen - ClinicalTrials.gov (NCT01873833). Stand des Eintrags: 14.05.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01873833	A5
24	NCT01300962	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2011): LCCC 1024 11-0060 (Other Identifier: UNC-IRB assigned protocol number) - A Four Part, Phase I Dose-Escalation Study of the Combinations of Concurrent BKM120 and Capecitabine, or Concurrent BYL719 and Capecitabine, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Trastuzumab, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01300962). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01300962	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
25	NCT03084939	Hoffmann-La Roche (2017): BO29919 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03084939). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03084939	A2
26	NCT01471847	Novartis Pharmaceuticals (2011): CBEZ235B2203 - A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT01471847). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01471847	A2
27	NCT02422199	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2015): HR-BLTN-I/II-MBC - A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT02422199). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02422199	A2
28	NCT00130507	Spanish Breast Cancer Research Group (2005): GEICAM 2004-06 - Randomized Trial to Assess the Benefit of Adding Trastuzumab to Capecitabine and Vinorelbine as Second Line for HER2positive Breast Cancer Patients With Locally Advanced or Metastatic Disease, Previously Treated With Trastuzumab and Taxanes - ClinicalTrials.gov (NCT00130507). Stand des Eintrags: 26.02.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00130507	A3
29	NCT00006108	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2000): LCCC 9904 UNC-9904 NCI-G00-1834 (Registry Identifier: National Cancer Institute) CDR0000068119 (Other Identifier: PDQ number) - A Phase II Trial of Xeloda, Every Three Week Taxol and Herceptin in Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00006108). Stand des Eintrags: 07.02.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00006108	A3
30	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): NONE - Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04220203). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04220203	A5
31	NCT04337658	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2020): FAVOR - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anti-HER2 Therapy Plus Fulvestrant or Capecitabine in First-line Treatment of Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases, Stage IV Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04337658). Stand des Eintrags: 08.04.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04337658	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
32	NCT00807859	Amgen (2008): 20062042 - An Open-Label Study of AMG 386 in Combination With Either Paclitaxel and Trastuzumab or Capecitabine and Lapatinib in Subjects With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00807859). Stand des Eintrags: 04.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00807859	A5
33	NCT00288002	German Breast Group (2006): CDR0000455125 GBG-GEPARQUATTRO GBG-40 EU-205101 AVENTIS-GBG-GEPARQUATTRO ROCHE-AVENTIS-GBG-GEPARQUATTRO EUDRACT-2005-001546-17 - A Randomized Phase III Study Exploring the Efficacy of Capecitabine Given Concomitantly or in Sequence to EC-Doc With or Without Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment of Primary Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00288002). Stand des Eintrags: 26.08.2013. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00288002	A3
34	NCT00127933	Hoffmann-La Roche (2005): ML18530 - An Open-label Study of Xeloda Plus Taxotere on Treatment Response in Patients With HER2-neu-negative, and the Addition of Herceptin for HER2-neu-positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00127933). Stand des Eintrags: 10.08.2011. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00127933	A3
35	NCT00820222	Novartis Pharmaceuticals (2009): 111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00820222). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00820222	E
36	NCT02656589	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (2016): SSC201512 - A Perspective Study of the Predictive Value of microRNA in Patients With HER2 Positive Advanced Stage Breast Cancer Who Were Treated With Herceptin - ClinicalTrials.gov (NCT02656589). Stand des Eintrags: 13.10.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656589	A5
37	NCT01387295	Dorte Nielsen (2011): MA 0918 - Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer A Phase II Trial in Patients With Limited Extrahepatic Disease - ClinicalTrials.gov (NCT01387295). Stand des Eintrags: 21.03.2014. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01387295	A5
38	NCT02229149	US Oncology Research (2014): 13011 ML29212 (Other Identifier: Genentech, Inc.) - Randomized Phase II Trial of Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Versus Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab In Women With Pretreated, HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC) - ClinicalTrials.gov (NCT02229149). Stand des Eintrags:	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		10.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02229149	
39	NCT01387373	Dorte Nielsen (2011): MA 0919 - Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer. A Phase II Trial - ClinicalTrials.gov (NCT01387373). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01387373	A5
40	NCT02297230	NYU Langone Health (2014): 10289 - Locally Advanced Breast Cancer: Individualized Treatment Based On Tumor Molecular Characteristics - ClinicalTrials.gov (NCT02297230). Stand des Eintrags: 15.10.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02297230	A5
41	NCT00885755	Hoffmann-La Roche (2009): MO22004 2008-004013-94 - A Prospective Study to Evaluate Alterations in Molecular Biomarkers in HER2 Neu Positive Metastatic Breast Cancer Together With Assessment of Trastuzumab Use Beyond Progression After Initial Response to Trastuzumab-taxane Based Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT00885755). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00885755	A5
42	NCT02362958	Sun Yat-sen University (2015): SYSUCC-005 - Sun Yat-sen University Cancer Center - ClinicalTrials.gov (NCT02362958). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02362958	A5
43	NCT02000882	US Oncology Research (2013): 11025 CBKM120ZUS39T (Other Identifier: Novartis) - Phase II Multicenter Single-arm Study of BKM120 Plus Capecitabine for Breast Cancer Patients With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02000882). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02000882	A5
44	NCT01238029	Sponsor GmbH (2010): 0907-002 - Combinational Therapy of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine for the Treatment of Patients With her2/Neu Positive, Relapsed or Metastatic Breast Carcinoma Following Treatment Failure With Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT01238029). Stand des Eintrags: 21.11.2014. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01238029	A5
45	NCT01783756	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2013): TRIO-US B09 NCI-2013-00082 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 12-001358 (Other Identifier: UCLA IRB) - Phase 1b/2 Single-arm Trial Evaluating the Combination of Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for the Treatment of Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer With CNS Progression After Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT01783756). Stand des Eintrags: 12.11.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783756	A5
46	NCT01262469	UNICANCER (2010): GERICO 09/0907 2009-015981-73 (EudraCT Number) - PHASE II STUDY Evaluating the Toxicity and Activity of the Combination Lapatinib + Capecitabine in Elderly	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Patients Aged 70 and Over With Metastatic Breast Cancer Over Expressing HER2 - ClinicalTrials.gov (NCT01262469). Stand des Eintrags: 16.12.2014. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01262469	
47	NCT04302441	Fudan University (2020): FUSCC-162-9 - A Study to Evaluate Vinorelbine Plus Capecitabine Combined With Trastuzumab as the Adjuvant Treatment of HER2 Positive Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04302441). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04302441	A3
48	NCT03523585	Daiichi Sankyo, Inc. (2018): DS8201-A-U301 2018-000221-31 (EudraCT Number) 184017 (Registry Identifier: JAPIC CTI) DESTINY-B02 (Other Identifier: Daiichi Sankyo and AstraZeneca) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 - ClinicalTrials.gov (NCT03523585). Stand des Eintrags: 08.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03523585	A2
49	NCT02338245	Aslan Pharmaceuticals (2015): ASLAN001-003 - Randomized Phase 2A/2B Study to Compare the Efficacy and Safety of ASLAN001 + Capecitabine to Lapatinib + Capecitabine in Patients With HER 2-Positive MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02338245). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02338245	A2
50	NCT01132664	Novartis Pharmaceuticals (2010): CBKM120X2107 2009-015417-46 (EudraCT Number) - A Phase Ib/II, Open Label, Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of BKM120 in Combination With Trastuzumab in Patients With Relapsing HER2 Overexpressing Breast Cancer Who Have Previously Failed Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT01132664). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01132664	A5
51	NCT00657137	Tragara Pharmaceuticals, Inc. (2008): TP2001-202 APRiCOT-B - A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of Patients With HER2/Neu+ Breast Cancer Who Have Failed Trastuzumab and Chemotherapy Including a Taxane - ClinicalTrials.gov (NCT00657137). Stand des Eintrags: 15.03.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00657137	A2
52	NCT02213744	Merrimack Pharmaceuticals (2014): MM-302-02-02-03 - A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients With Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02213744). Stand des Eintrags: 06.01.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02213744	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
53	NCT04383275	Fudan University (2020): SCHBCC-N030 - An Open-label,Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Oral Chemotherapy or Endocrine Therapy in Patients With HER-2 Positive Stage I Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04383275). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04383275	A5
54	NCT01038466	Contact Asia Pacific (2009): CB.0901 - Follow-Up Observational Study In CHAT Trial Participants With Advanced And/Or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2, Who Were Randomised To Receive Trastuzumab And Docetaxel With Or Without Capecitabine - ClinicalTrials.gov (NCT01038466). Stand des Eintrags: 24.12.2009. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01038466	A5
55	NCT00684983	National Cancer Institute (NCI) (2008): NCI-2009-00665 NCI-2009-00665 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PN0733_A15PAMDREVV01 NCCTG N0733 CDR0000596070 NCCTG-N0733 N0733 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) N0733 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA025224 (U.S. NIH Grant/Contract) - Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib With or Without IMC-A12 in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and an Anthracycline and/or a Taxane - ClinicalTrials.gov (NCT00684983). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00684983	A2
56	NCT01494662	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 11-344 TBCRC 022 (Other Identifier: TBCRC) - A Phase II Trial of HKI-272 (Neratinib), Neratinib and Capecitabine, and Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer and Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT01494662). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01494662	A2
57	NCT01950182	Sun Yat-sen University (2013): SYSUCC-002 - A Multicentre, Randomized Study of Trastuzumab Combined With Chemotherapy or Endocrine Therapy as the First Line Treatment for Patients With Metastatic Luminal B2 Breast Cancer Subtype - ClinicalTrials.gov (NCT01950182). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950182	A3
58	NCT04494425	AstraZeneca (2020): D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - ClinicalTrials.gov (NCT04494425). Stand des Eintrags: 03.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04494425	A3
59	NCT00479856	GlaxoSmithKline (2007): EGF108916 - An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combinationwith Chemotherapy in Patients	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		With ErbB2 Overexpressing Breastcancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvantsetting. - ClinicalTrials.gov (NCT00479856). Stand des Eintrags: 05.06.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00479856	
60	NCT02492711	MacroGenics (2015): CP-MGAH22-04 - A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02492711). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02492711	A3
61	NCT04646759	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (2020): 2020-KY-140 - Fulvestrant or Capecitabine Combined With Pyrotinib in HR-positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter, Randomized, Phase III Study - ClinicalTrials.gov (NCT04646759). Stand des Eintrags: 30.11.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04646759	A3
62	NCT03080805	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2017): HR-BLTN-â...ç-MBC - A Randomised, Open-label, Parallel Controlled, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: - ClinicalTrials.gov (NCT03080805). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03080805	A2
63	NCT03500380	RemeGen (2018): RC48-C006 - A Randomized, Multicenter, Phase II Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody-MMAE Conjugate For Injection in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03500380). Stand des Eintrags: 07.01.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03500380	A2
64	NCT04095390	Jinming Yu (2019): HR-BLTN-010 - A Phase â...j Trial Program Exploring The Integration Of Novel HER2-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Pyrotinib and CDK4/6 Inhibitor SHR6390 Into Current Chemotherapy/Endocrine Therapy Regimes For Prior Trastuzumab-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04095390). Stand des Eintrags: 19.09.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04095390	A3
65	NCT03923166	Chinese Academy of Medical Sciences (2019): LQ006 - Pyrotinib Combined With Capecitabine Metronomic Therapy in HER2-positive Advanced Breast Cancer: Single Arm, Single Center, Phase II Clinical Trial. - ClinicalTrials.gov (NCT03923166). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03923166	A5
66	NCT00795678	Case Comprehensive Cancer Center (2008): CASE4107 P30CA043703 (U.S. NIH Grant/Contract) CASE 4107 (Other Identifier: Case Comprehensive Cancer Center) - Clinical Study to Assess Entry of Chemotherapeutic Agents Into Brain Metastases in	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Women With Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00795678). Stand des Eintrags: 02.08.2013. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00795678	
67	NCT02973737	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2016): HR-BLTN-â...ç-MBC-A - Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Placebo Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer:a Randomised, Double-blind, Multicentre, Phase 3 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02973737). Stand des Eintrags: 20.12.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02973737	A3
68	NCT02514681	Japan Breast Cancer Research Group (2015): JBCRG-M05 - A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Advanced Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02514681). Stand des Eintrags: 07.01.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02514681	A3
69	NCT04185649	Bio-Thera Solutions (2019): BAT-8001-002-CR - A Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of BAT8001 Injection for the Treatment of HER2-positive Advanced Breast Cancer - A Multicenter, Randomized, Open-label, Positive-controlled, Superiority Phase III Clinical Trial in China - ClinicalTrials.gov (NCT04185649). Stand des Eintrags: 04.12.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04185649	A2
70	NCT03561740	Sun Yat-sen University (2018): SCBCG-006 - A Randomized, Multicenter, Open-label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adding Metronomic Chemotherapy of Capecitabine to Standard Adjuvant Therapy for Patients With High Risk HER2-positive Primary Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03561740). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03561740	A3
71	NCT01050322	Latin American Cooperative Oncology Group (2010): GLICO-0801 - A Randomized Open-Label, Phase II Study of Lapatinib-capecitabine or Lapatinib-vinorelbine or Lapatinib/Gemcitabine in Subjects With Her2/Neu Amplified Metastatic Breast Cancer Patients Progression After Taxanes Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT01050322). Stand des Eintrags: 05.06.2013. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01050322	A7
72	NCT04262804	Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. (2020): ZL-1302-002 - A Randomized, Open-Label, Multiple-center, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Chinese Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT04262804). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04262804	A7
73	NCT03734029	Daiichi Sankyo, Inc. (2018): DS8201-A-U303 2018-003069-33 (EudraCT Number) 184223 (Registry Identifier: JAPIC CTI)	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		DESTINY-B04 (Other Identifier: Daiichi Sankyo and AstraZeneca) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03734029). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03734029	
74	NCT04556773	AstraZeneca (2020): D967JC00002 - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) - ClinicalTrials.gov (NCT04556773). Stand des Eintrags: 07.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04556773	A5
75	NCT01534455	German Breast Group (2012): GBG 64 2010-023237-37 (EudraCT Number) - A Randomized Phase II Study to Determine the Efficacy and Tolerability of Two Doses of Eribulin Plus Lapatinib in Trastuzumab Pre-treated Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (E-VITA) - ClinicalTrials.gov (NCT01534455). Stand des Eintrags: 10.02.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01534455	A2
76	NCT03755141	National Cancer Center, Korea (2018): KM10B - Open Label, Multicenter, Prospective Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Biosimilar (Herzuma [®]) Plus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Progressed After 2 or More HER-2 Directed Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03755141). Stand des Eintrags: 13.01.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03755141	A5
77	NCT02294786	Novartis Pharmaceuticals (2014): 117314 - A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II Study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib With Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02294786). Stand des Eintrags: 15.07.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02294786	A2
78	NCT04681911	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (2020): 2020-KY-125 - A Phase II Single-arm Clinical Trial of Inetetamab Combined With Pyrotinib and Chemotherapy in the Treatment of HER2 Positive Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04681911). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04681911	A5
79	NCT03085368	Peking Union Medical College Hospital (2017): lapatinib - A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib and Paclitaxel vs Herceptin and Paclitaxel With Sequential and Synchronous Anthracycline - ClinicalTrials.gov (NCT03085368). Stand des Eintrags: 28.07.2017.	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03085368	
80	NCT01641406	Auxilio Mutuo Cancer Center (2012): NAC CCAM 11-01 - "Phase II Study of PET Guided Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) and Oncotype Guided Hormonal Therapy of Breast Cancer" - ClinicalTrials.gov (NCT01641406). Stand des Eintrags: 16.07.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01641406	A5
81	NCT00952692	Michael Morse, MD (2009): Pro00016847 GSK-dHER2AS15 (Other Identifier: sponsor) - A Monocentric, Open-label Phase I/II Study to Assess dHER2+AS15 Cancer Immunotherapeutic Given in Combination With Lapatinib to Patients With ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Refractory to Trastuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT00952692). Stand des Eintrags: 20.11.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00952692	A5
82	NCT02344472	Prof. W. Janni (2015): D-V 2014-002249-22 (EudraCT Number) - DETECT V / CHEVENDO A Multicenter, Randomized Phase III Study to Compare Chemo- Versus Endocrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) Plus Kisqali® (Ribociclib) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer. - ClinicalTrials.gov (NCT02344472). Stand des Eintrags: 25.10.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02344472	A7
83	NCT03262935	Byondis B.V. (2017): SYD985.002 - A Multi-centre, Open-label, Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of the Antibody-drug Conjugate SYD985 to Physician's Choice in Patients With HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03262935). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03262935	A7
84	NCT04170595	Genor Biopharma Co., Ltd. (2019): GENOR GB221-002 - A Randomized, Multicenter, Phase I/IIa Clinical Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Immunogenicity of GB221 for Injection for the Treatment of HER2-positive Breast Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04170595). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04170595	A7
85	NCT03006614	Shi Yanxia (2016): 2014-FXY-077-â†…ç§ˆ - Using PERS(PERsonalized Regimen Selection) Genetic Model Assistant Decision-making System of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Multicentric, Prospective, Randomized Controlled Phase III Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03006614). Stand des Eintrags: 16.01.2017. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03006614	A7
86	NCT02448420	SOLTI Breast Cancer Research Group (2015): SOLTI-1303 2014-005006-38 (EudraCT Number) - A Phase II Trial of Palbociclib in Combination With Trastuzumab and Endocrine Therapy in Patients	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		With Previously-treated Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer (PATRICIA II) - ClinicalTrials.gov (NCT02448420). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02448420	
87	NCT00194779	University of Washington (2005): 6278 NCI-2011-00934 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Study of Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus G-CSF Followed by Weekly Paclitaxel as Neoadjuvant Therapy for Resectable, Hormone Receptor Negative or Hormone Receptor Positive, HER-2/Neu Positive Breast Cancer Followed by a Novel Regimen of Capecitabine, Methotrexate and Vinorelbine for Patients Who Do Not Have Either a Macroscopic or Microscopic Pathologic Complete Response, a Phase II Study - ClinicalTrials.gov (NCT00194779). Stand des Eintrags: 12.03.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00194779	A3
88	NCT00741260	Puma Biotechnology, Inc. (2008): 3144A1-2206 / B1891017 - A Phase 1/2, Open-Label Study Of Neratinib (HKI-272) In Combination With Capecitabine In Subjects With Solid Tumors And ErbB-2 Positive Metastatic Or Locally Advanced Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00741260). Stand des Eintrags: 05.09.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00741260	A5
89	NCT00078572	GlaxoSmithKline (2004): 100151 - A Phase III, Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing GW572016 and Capecitabine (XELODA) Versus Capecitabine in Women With Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00078572). Stand des Eintrags: 13.12.2010. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00078572	A2
90	NCT04158258	Hoffmann-La Roche (2019): MO39485 - A STUDY TO OBSERVE PATIENTS CHARACTERISTICS, TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BREAST CANCER IN LATIN AMERICA - ClinicalTrials.gov (NCT04158258). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04158258	A5
91	NCT04400695	RemeGen (2020): RC48-C012 - Randomized, Controlled, Multicenter Phase III Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of RC48-ADC for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Low Expression of HER2 - ClinicalTrials.gov (NCT04400695). Stand des Eintrags: 27.05.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04400695	A3
92	NCT01160094	Novartis (2010): 113780 - Clinical Outcomes on ErbB2+ MBC Patients Treated With Lapatinib-Capecitabine After Trastuzumab Progression: Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine (TYCO) - ClinicalTrials.gov (NCT01160094). Stand des Eintrags: 28.03.2016. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01160094	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
93	NCT04398108	Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. (2020): ZL-MG-BC-001 - An Open-Label, Single-arm, Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Margetuximab Plus Chemotherapy in the Treatment of Chinese Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT04398108). Stand des Eintrags: 13.11.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04398108	A5
94	NCT04681287	Henan Cancer Hospital (2020): HNCH-HER2-MBC001 - Exploratory Study of Advanced Breast Cancer in HER2 Positive Patients With Failure of Multi-line Therapy Treated by Combination of Inistuzumab (Cyproterin) + PD-1 Inhibitor Combined With Chemotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT04681287). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04681287	A5
95	NCT01357863	GlaxoSmithKline (2011): 113960 - Clinical Outcomes on ErbB2+ MBC Patients Treated With Lapatinib-Capecitabine After Trastuzumab Progression: Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine (TYCO1) - Brazil - ClinicalTrials.gov (NCT01357863). Stand des Eintrags: 14.09.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01357863	A5
96	NCT03925233	Xijing Hospital (2019): KY20182079-F-1 - Sensitivity Detection and Drug Resistance Mechanism of Breast Cancer Therapeutic Drugs Based on Organ-like Culture - ClinicalTrials.gov (NCT03925233). Stand des Eintrags: 24.04.2019. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03925233	A5
97	NCT00830544	Auxilio Mutuo Cancer Center (2009): CCAM 07-03 - Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00830544). Stand des Eintrags: 13.07.2012. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00830544	A5
98	NCT00790816	Novartis Pharmaceuticals (2008): 111767 - An Open-Label Phase Ib Continuation Study of Lapatinib Monotherapy or Lapatinib in Combination With Other Anti-Cancer Treatment in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT00790816). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00790816	A5
99	NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute (2019): STUDY00015588 NCI-2020-02743 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00015588 (Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute) - Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME - ClinicalTrials.gov (NCT03878524). Stand des Eintrags: 21.12.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878524	A5
100	NCT04215003	Fudan University (2019): SCHBCC0N026 - This is a Phase Ib/II, Prospective , Open-label, Single Center, Bayesian Adaptive Design, Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neo-adjuvant Therapy in Patients With Breast Cancer. - ClinicalTrials.gov	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		(NCT04215003). Stand des Eintrags: 14.01.2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04215003	
EU-CTR			
101	2008-004013-94	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2009): MO22004 - A prospective Phase II study to evaluate alterations in molecular biomarkers in HER2-positive metastatic breast cancer together with assessment of trastuzumab use beyond progression after initial exposure to trastuzumab-taxane based treatment - EU-CTR (2008-004013-94). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004013-94	A3
102	2010-024099-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2011): MO22982 - A randomized, multi-center cross-over study to evaluate patient preference and Health Care Professional (HCP) satisfaction with subcutaneous (SC) administration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer (EBC) - EU-CTR (2010-024099-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024099-25	A3
103	2010-019577-16	Novartis Pharma Services AG (2011): EGF114299 - positive, HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who have received trastuzumab and endocrine therapies - EU-CTR (2010-019577-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019577-16	A7
104	2008-006801-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2009): MO22324 - A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) - EU-CTR (2008-006801-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006801-17	A3
105	2006-001365-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2012): BO20231 - A randomized, open-label, 2-arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with trastuzumab / docetaxel compared with trastuzumab / docetaxel alone as first line treatment for patients with HER2 positive locally recurrent or metastatic breast cancer. - EU-CTR (2006-001365-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001365-42	A3
106	2013-004172-35	Samsung Bioepis Co., Ltd. (2013): SB3-G31-BC - A Phase III Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity between SB3 (proposed trastuzumab biosimilar) and Herceptin® in Women with Newly Diagnosed HER2 Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer in Neoadjuvant Setting - EU-CTR (2013-004172-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004172-35	A3
107	2016-000435-41	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC) (2020): GOIRC-01-2016 - Phase II, Open Label, Randomized, Biomarker Study of Immune-mediated Mechanism of	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Action of Neoadjuvant Subcutaneous (SC) Trastuzumab in Patients with Operable or Locally Advanced/Inflammatory HER2-positive Breast Cancer (ImmunHER) - EU-CTR (2016-000435-41). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000435-41	
108	2008-007951-29	Herlev Hospital, Onkologisk Afd. R (2009): MA0826 - Et fase II forsøg af neoadjuverende behandling med pegyleret liposomal doxorubicin (Caelyx®) og cyklofosamid +/- trastuzumab med efterfølgende docetaxel til patienter med primært inoperabel og lokoregional avanceret cancer mammae (LABC). - EU-CTR (2008-007951-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007951-29	A3
109	2009-014863-37	Herlev hospital (2009): MA0919 - A phase II trial in patients without extrahepatic disease. - EU-CTR (2009-014863-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014863-37	A3
110	2005-002084-85	GBG Forschungs GmbH (2005): GBG26/TBP (UK sponsor ID-MO05/7222) - A multicenter randomized phase III study to compare capecitabine alone or in combination with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer and progression after previous treatment with trastuzumab (Treatment Beyond Progression, TBP). - EU-CTR (2005-002084-85). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002084-85	A7
111	2018-000236-97	Tanvex Biologics Corp. (2018): TX05-03E - A double-blinded extension study to provide adjuvant treatment with single agent Herceptin® or TX05 and assess continued safety and immunogenicity in subjects with HER2-positive early breast cancer following neoadjuvant treatment and surgical resection in Protocol TX05-03 - EU-CTR (2018-000236-97). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000236-97	A7
112	2009-015417-46	Novartis Pharma Services AG (2010): CBKM120X2107 - A Phase Ib/II, open label, multi-center study evaluating the safety and efficacy of BKM120 in combination with trastuzumab in patients with relapsing HER2 overexpressing breast cancer who have previously failed trastuzumab - EU-CTR (2009-015417-46). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015417-46	A3
113	2006-002860-25	Roche Hungary Ltd. (2006): ML19944 - A multicenter randomized phase II trial to compare trastuzumab (Herceptin®) continuation or discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapies after progression on a 1st-line chemotherapy combined with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (Treatment Beyond Progression, TBP) - EU-CTR (2006-002860-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002860-25	A3
114	2007-001105-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Pharmaceuticals Division, PDR (2008): WO20697 - A randomised, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. - EU-CTR (2007-001105-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13	
115	2007-000348-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2007): BO15943 - A single arm, multi-centre, international, continuation trial of recombinant humanized antibody Herceptin® (trastuzumab) in patients with HER2 overexpressing tumors. - EU-CTR (2007-000348-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000348-28	A5
116	2011-003602-25	Novartis Farmaceutica S.A. (2011): CBEZ235B2203 - Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab - EU-CTR (2011-003602-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003602-25	A2
117	2010-021067-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2011): BO25430(TDM4529g) - An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study. - EU-CTR (2010-021067-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32	A2
118	2009-015476-98	Boehringer Ingelheim Limited (2011): 1200.75 - LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment - EU-CTR (2009-015476-98). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015476-98	A3
119	2013-001023-39	Roche Austria GmbH (2013): ML28786 - LISAH: AN OPEN-LABEL, RANDOMISED PHASE II STUDY ASSESSING QUALITY OF LIFE ASSOCIATED WITH SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB INJECTED INTO THE THIGH OR UPPER ARM IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER - EU-CTR (2013-001023-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001023-39	A3
120	2012-003442-32	ROCHE SAS (2013): ML28589 - AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE III STUDY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER RESPONDING TO FIRST LINE TREATMENT WITH INTRAVENOUS TRASTUZUMAB FOR AT LEAST 3 YEARS AND INVESTIGATING PATIENT PREFERENCE FOR SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB - EU-CTR (2012-003442-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003442-32	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
121	2017-001994-18	Synthon Biopharmaceuticals BV (2017): SYD985.002 - A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physicianâ€™s choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer - EU-CTR (2017-001994-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001994-18	A7
122	2014-001458-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2015): BO29159 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN® SC IN COMBINATION WITH PERJETA® AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT) - EU-CTR (2014-001458-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40	A5
123	2013-001352-34	Pfizer Inc, (2013): B3271002 - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PF-05280014 PLUS PACLITAXEL VERSUS TRASTUZUMAB PLUS PACLITAXEL FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER - EU-CTR (2013-001352-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001352-34	A3
124	2017-004190-13	Tanvex Biologics Corp. (2018): TX05-03 - A randomized, double-blind, parallel group, Phase III trial to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of TX05 with Herceptin® in subjects with HER2 positive early breast cancer - EU-CTR (2017-004190-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004190-13	A7
125	2012-004928-38	GEICAM (Fundaci3n Grupo Espaol de Investigaci3n en C3ncer de Mama) (2012): GEICAM/2012-07 - A phase III clinical trial to evaluate patient's preference of subcutaneous trastuzumab (SC) versus intravenous (IV) administration in patients with HER2 positive Advanced Breast Cancer (ABC) who have received intravenous trastuzumab at least 4 months and without disease progression - EU-CTR (2012-004928-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004928-38	A3
126	2008-003283-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2008): MO21926 - pacientes con c3ncer de mama localmente recurrente o metast3tico HER2-positivo. - EU-CTR (2008-003283-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003283-20	A5
127	2009-009885-15	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2009): LAP112620 - A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2009-009885-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A2

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009885-15	
128	2004-000752-17	Hoffmann-La Roche Ltd/Inc/AG/Roche Global Development (2004): WO17299 - Phase II study of Herceptin® alone or in combination with a taxane, as a first-line treatment for patients with metastatic breast cancer, who have relapsed after receiving Herceptin® in the adjuvant setting for HER2 positive early breast cancer - EU-CTR (2004-000752-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000752-17	A3
129	2008-005713-22	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): TDM4370g/BO21977 - A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. - EU-CTR (2008-005713-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005713-22	A2
130	2005-003926-24	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2006): EGF104900 - A randomized, multicentre, open-label Phase III study of lapatinib in combination with trastuzumab versus lapatinib monotherapy in subjects with metastatic breast cancer whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens - EU-CTR (2005-003926-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003926-24	A3
131	2012-001547-46	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2014): MO28230 - Phase I study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer patients, followed by a randomized, open-label phase II study of trastuzumab emtansine and capecitabine versus trastuzumab emtansine alone in HER2-positive metastatic breast cancer - EU-CTR (2012-001547-46). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001547-46	A2
132	2009-016197-33	Celltrion, Inc. (2010): 3.1 - A Double-blind, Randomised, Parallel Group, Phase III Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and Comparable Safety of CT-P6 and Herceptin, Both in Combination with Paclitaxel, in Patients with Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2009-016197-33). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016197-33	A7
133	2012-004902-82	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2013): BO28407 - A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2 POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER. - EU-CTR (2012-004902-82). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004902-82	A2

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
134	2006-000703-42	ROCHE (2007): ML 18742 - A phase III randomized trial of trastuzumab continuation vs discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapy after progression on a 1st-line trastuzumab-chemotherapy combination for HER2 overexpressing metastatic breast cancer patients. - EU-CTR (2006-000703-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000703-42	A3
135	2013-004525-84	CELLTRION, Inc. (2014): CT-P6-3.2 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of CT-P6 and Herceptin as Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer - EU-CTR (2013-004525-84). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004525-84	A3
136	2011-005328-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2012): MO28048 - A phase III prospective, two-cohort non-randomized, multi-centre, multinational, open label study to assess the safety of assisted- and self-administered subcutaneous trastuzumab as therapy in patients with operable Her2-positive early breast cancer [SafeHer study] - EU-CTR (2011-005328-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005328-17	A5
137	2012-004879-38	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): BO28408 - PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER. - EU-CTR (2012-004879-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A3
138	2018-001881-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BO40747 - A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer - EU-CTR (2018-001881-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001881-40	A7
139	2012-004319-29	Amgen Inc. (2013): 20120283 - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 980 Compared with Trastuzumab in Subjects with HER2 Positive Early Breast Cancer - EU-CTR (2012-004319-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004319-29	A3
140	2015-003400-24	Eli Lilly and Company (2016): I3Y-MC-JPBZ - monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2015-003400-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
141	2005-003493-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2005): BO17929 - An exploratory phase II, single arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of pertuzumab and Herceptin® (trastuzumab) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. - EU-CTR (2005-003493-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003493-19	A5
142	2008-000673-38	Novartis Pharma Services AG (2010): EGF111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. - EU-CTR (2008-000673-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000673-38	E
143	2007-003634-42	Klinikum der Universität München, Standort Großhadern (2007): TRAS-LIQ-2004 - Prospective phase II trial using Capecitabine and Trastuzumab for therapy of female patients with cerebral metastasizing, HER2-overexpressing breast cancer - EU-CTR (2007-003634-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003634-42	A7
144	2004-000618-38	Aventis Pharmaceuticals Inc. (2005): XRP9881B-3001 - A randomized, open-label, phase III study of RPR109881 IV every 3 weeks versus capecitabine (Xeloda®) tablets twice daily for 2 weeks in 3-week cycles in patients with metastatic breast cancer progressing after taxanes and anthracycline therapy. - EU-CTR (2004-000618-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000618-38	A3
145	2018-000221-31	Daiichi Sankyo Inc. (2018): DS8201-A-U301 - A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 - EU-CTR (2018-000221-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31	A7
146	2008-007326-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): BO22227 - A phase III, randomized, open-label study to compare pharmacokinetics, efficacy and safety of subcutaneous (SC) trastuzumab with intravenous (IV) trastuzumab administered in women with HER2 positive early breast cancer (EBC). - EU-CTR (2008-007326-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007326-19	A3
147	2010-021415-16	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2011): 1200.67 - Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy - EU-CTR (2010-021415-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021415-16	
148	2009-017905-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): BO22589/TDM4788g - A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). - EU-CTR (2009-017905-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	A2
149	2007-006025-27	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2008): IEOS380/607 - A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with bevacizumab and erlotinib (BEXE), plus trastuzumab in HER2/neu positive tumors (BEXET), in advanced breast cancer - EU-CTR (2007-006025-27). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006025-27	A7
150	2009-012019-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2009): BO22280 - A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer - EU-CTR (2009-012019-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012019-17	A2
151	2005-005433-35	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) (2008): DBCG 05 H - TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) SOM ADJUVERENDE BEHANDLING AF PATIENTER MED TIDLIG OPERABEL HER2-POSITIV BRYSTKRÆFT Æ ET FASE IV-STUDIE - EU-CTR (2005-005433-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005433-35	A7
152	2011-001965-42	MYLAN GmbH (2012): MYL-Her3001 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF HERCULES PLUS TAXANE VERSUS HERCEPTIN® PLUS TAXANE AS FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER - EU-CTR (2011-001965-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001965-42	A3
153	2014-000156-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): WO29217 - A MULTICENTER, MULTINATIONAL, PHASE II STUDY TO EVALUATE PERTUZUMAB IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AND STANDARD NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED,	A2

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		INFLAMMATORY, OR EARLY-STAGE BREAST CANCER - EU-CTR (2014-000156-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000156-28	
154	2010-022902-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2011): BIG4-11/BO25126/TOC4939g - primary breast cancer - EU-CTR (2010-022902-41). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41	A3
155	2007-004568-27	Novartis Pharma Services AG (2008): EGF108919 - [COMPLETE: Comparison of Lapatinib Efficacy vs. Trastuzumab, Each with a Taxane in First Line Metastatic Breast Cancer] - EU-CTR (2007-004568-27). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004568-27	A3
156	2009-014821-17	Herlev Hospital (2009): MA0918 - Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin®) in patient with non-resectable liver metastases from breast cancer. - EU-CTR (2009-014821-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014821-17	A5
157	2005-003944-68	Novartis Pharma Services AG (2006): CLAP016A2202(formerEGF105084) - Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy - EU-CTR (2005-003944-68). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003944-68	A3
158	2008-005425-11	Puma Biotechnology, Inc (2009): 3144A2-3003/B1891003 - A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2008-005425-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005425-11	A2
159	2006-000562-36	Novartis Pharma Services AG (2007): BIG2-06/N063D/EGF106708 - ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer. - EU-CTR (2006-000562-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36	A7
160	2005-002625-31	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2007): EORTC10041 - A prospective, randomised study comparing the 70-gene expression signature with common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer with 0 to 3 positive nodes. (EORTC Protocol 10041 - BIG 3-04) - EU-CTR (2005-002625-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
161	2008-003779-37	iOMEDICO AG (2008): IOM-080-2 - Capecitabine and bevacizumab ± vinorelbine as 1st line treatment in HER2/neu-negative metastatic or locally advanced inoperable breast cancer patients - EU-CTR (2008-003779-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003779-37	A7
162	2008-005127-29	SANOFI-AVENTIS (2009): TAX_GMA_302 - MULTICENTER PHASE III RANDOMIZED TRIAL COMPARING DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY DOCETAXEL (AC->T) WITH DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY DOCETAXEL AND TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®) (AC->TH) AND WITH DOCETAXEL, CARBOPLATIN AND TRASTUZUMAB (TCH) IN THE ADJUVANT TREATMENT OF NODE POSITIVE AND HIGH RISK NODE NEGATIVE PATIENTS WITH OPERABLE BREAST CANCER CONTAINING THE HER2 ALTERATION. - EU-CTR (2008-005127-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005127-29	A3
163	2011-003308-18	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2012): MO27782 - A two-cohort, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab and vinorelbine in first line patients with HER2-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer. - EU-CTR (2011-003308-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003308-18	A3
164	2007-002997-72	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2007): TOC4129g/WO20698 - A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL vs. PLACEBO + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL IN PREVIOUSLY UNTREATED HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER - EU-CTR (2007-002997-72). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72	A3
165	2006-001267-33	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2008): A6181107 - Phase III Randomized, Multi Center Study of Sunitinib Malate (SU 011248) or Capecitabine in Subjects with Advanced Breast Cancer who failed both a taxane and an anthracycline chemotherapy regimen or failed with a taxane and for whom further anthracycline therapy is not indicated - EU-CTR (2006-001267-33). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001267-33	A3
166	2006-000564-81	Novartis Pharma Services AG (2007): EGF106903 - with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer - EU-CTR (2006-000564-81). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000564-81	A3
167	2005-001701-26	CESAR Central European Society for (2006): C-III-001 - First- Line Treatment of Postmenopausal Patients with Endocrine Responsive	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Metastatic Breast Cancer. A Randomized, Multicenter Study Comparing Letrozole Combined with Standard Chemotherapy Vs Letrozole Single Agent. The CELER (= CEsar LETrozole Randomized phase III) Study - EU-CTR (2005-001701-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001701-26	
168	2014-002048-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): MO29406 - An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study - EU-CTR (2014-002048-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42	A5
169	2007-005182-35	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2008): BO20906 - A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Bevacizumab - EU-CTR (2007-005182-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35	A3
170	2011-005214-11	GBG Forschungs GmbH (2012): GBG-68 - Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) - EU-CTR (2011-005214-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005214-11	A7
171	2008-000528-22	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA (2009): GOIRC01/2008 - Phase I/II study of Lapatinib in combination with Capecitabine and Vinorelbine for the second-line treatment of patients with refractory locally recurrent or metastatic breast cancer with ErbB2 overexpression - EU-CTR (2008-000528-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000528-22	A7
172	2005-004009-26	Eisai Limited (2006): E7389-G000-301 - A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes and Refractory to the Most Recent Chemotherapy - EU-CTR (2005-004009-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004009-26	A3
173	2006-002080-93	Glaxo SmithKline Research and Development Limited (2008): EGF103659 - An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects with ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2006-002080-93). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002080-93	A7
174	2007-007031-13	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA (GEICAM) (2008): GEICAM/2006-14 - ESTUDIO	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		MULTICÉNTRICO FASE II DE DISTRIBUCIÓN ALEATORIA, PARA COMPARAR EL TRATAMIENTO DE EPIRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA SEGUIDO DE DOCETAXEL Y TRASTUZUMAB VERSUS EPIRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA SEGUIDO DE DOCETAXEL Y LAPATINIB EN MUJERES CON CANCER DE MAMA PRIMARIO RESECABLE O LOCALMENTE AVANZADO HER 2 POSITIVO - EU-CTR (2007-007031-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007031-13	
175	2009-017219-13	Deutsche Krebsgesellschaft Sponsor GmbH (2010): 0907-002 - Adjunction with Capecitabin, Lapatinib and Vinorelbin to treat patients with HER2/new-positive, advanced or metastized breast cancer after failure of Trastuzumab - EU-CTR (2009-017219-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017219-13	A5
176	2007-001128-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2007): BO20289 - An international multi-centre open-label 2-arm phase III trial of adjuvant bevacizumab in triple negative breast cancer. - EU-CTR (2007-001128-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001128-11	A3
177	2004-000572-14	Aventis Pharmaceuticals, Inc. (a subsidiary of sanofi-aventis group) (2004): EFC6088 (XRP9881B/2001) - Phase II multicenter, open label, non-randomized study of intravenous RPR109881 q 3 weeks in patients with metastatic breast cancer progressing after therapy with anthracyclines, taxanes, and capecitabine. - EU-CTR (2004-000572-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000572-14	A5
178	2009-012706-39	Klinikum der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg (2009): UMD-Depocyt - Multicentric, open-label, single-arm phase II study with oral lapatinib in combination with oral capecitabine plus intrathecally administered liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of meningeal metastasis or meningeal metastasis plus brain metastases in HER2-positive breast-cancer patients - EU-CTR (2009-012706-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012706-39	A5
179	2008-001662-85	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (2008): 3144A1-2206-WW - Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast Cancer - EU-CTR (2008-001662-85). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001662-85	A2
180	2008-004171-21	PIERRE FABRE MEDICAMENT (2009): L00070IN305B0 - A phase III trial of vinflunine + capecitabine versus capecitabine alone in patients with advanced breast cancer previously treated with or resistant to an anthracycline and who are taxane resistant - EU-CTR (2008-004171-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004171-21	
181	2006-004624-36	Pfizer Inc. 235 East 42nd street â€œ New York â€œ 10017 NY - USA (2008): A6181099 - A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN COMBINATION WITH CAPECITABINE COMPARED WITH CAPECITABINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED BREAST CANCER - EU-CTR (2006-004624-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004624-36	A3
182	2005-003164-35	Essex Pharma GmbH (2005): PELICAN - Comparing Treatment with Either Pegylated Liposomal Doxorubicin or Capecitabine as First Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2005-003164-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003164-35	A3
183	2009-015981-73	FNCLCC (FÃ©dÃ©ration Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) (2009): GERICO 09/0907 - Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 - EU-CTR (2009-015981-73). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015981-73	A7
184	2010-021090-36	AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA (2010): Tipicall - LAPATINIB plus LETROZOLE or CAPECITABINE AS FIRST LINE TREATMENT OF ER+/HER2+ METASTATIC BREAST CANCERâ€œ A phase IIb randomized study with built-in crossover - EU-CTR (2010-021090-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021090-36	A7
185	2010-024266-21	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2011): IEOS582/111 - A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer patients - EU-CTR (2010-024266-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024266-21	A7
186	2011-000509-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2011): BO25734/TDM4997g - A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physicianâ€™s choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - EU-CTR (2011-000509-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000509-29	A2
187	2015-002801-12	Seagen Inc. (2018): ONT-380-206 - Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) - EU-CTR (2015-002801-12). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002801-12	A7
188	2011-003399-36	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2011): MK-4214-008 - A Phase III Randomized, Double-Blind,	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Active-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-4214 (filgrastim) and Neupogen [®] as an Adjunct to Combination Chemotherapy with Doxorubicin and Docetaxel in Breast Cancer Patients - EU-CTR (2011-003399-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003399-36	
189	2014-003159-73	Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (2015): MM-302-02-02-03 - HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - EU-CTR (2014-003159-73). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003159-73	A7
190	2010-024238-46	Universitätsklinikum Ulm (2011): D-III - DETECT III – A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells - EU-CTR (2010-024238-46). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024238-46	A7
191	2007-002552-42	Novartis Farmac [®] utica, S.A (2007): CBGT226A2101 - Estudio de fase I/II, multic [®] ntrico, abierto de BGT226, administrado por v [®] a oral a pacientes adultos con tumores s [®] lidos avanzados, incluyendo pacientes con c [®] ncer de mama avanzado - EU-CTR (2007-002552-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002552-42	A2
192	2011-002132-10	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2011): MO27775 - assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer. - EU-CTR (2011-002132-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002132-10	A3
193	2008-007345-31	Puma Biotechnology, Inc (2009): 3144A2-3004-WW - A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women With Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. - EU-CTR (2008-007345-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007345-31	A2
194	2017-000419-17	Alliance Foundation Trials, LLC (2017): AFT-38 - A Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy after Induction Treatment for Hormone Receptor Positive (HR+)/HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2017-000419-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000419-17	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
195	2016-002453-38	Nektar Therapeutics (2016): 15-102-14 - A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine - EU-CTR (2016-002453-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38	A7
196	2012-000134-19	Aeterna Zentaris GmbH (2012): AEZS-108-049 - A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer - EU-CTR (2012-000134-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19	A7
197	2011-005334-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2012): MO28047 - A multicenter, open-label, single-arm study of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first line treatment of patients with HER2- positive advanced (metastatic or locally recurrent) breast cancer - EU-CTR (2011-005334-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005334-20	A5
198	2005-003656-35	Eisai Limited (2006): E7389-G000-211 - A phase II open label single-arm study of E7389 in patients with locally advanced or metastatic breast cancer, previously treated with anthracycline, taxane, and capecitabine therapy, refractory to the last prior therapy for their disease. - EU-CTR (2005-003656-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003656-35	A5
199	2005-003862-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2006): BO17708 - A randomised, double blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel compared with docetaxel plus placebo, as first line treatment for patients with HER2 negative metastatic and locally recurrent breast cancer - EU-CTR (2005-003862-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003862-40	A2
200	2007-002531-83	Institut Curie (2007): IC2007-01 - Etude de phase 2 randomis�e comparant une irradiation enc�phalique associ�e au t�mozolomide � une irradiation seule chez des patientes pr�sentant des m�tastases c�r�brales d'un cancer du sein. - EU-CTR (2007-002531-83). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002531-83	A7
201	2009-017671-22	Eisai Limited (2010): E7389-G000-398 - An Open-Label, Multi-Center, Expanded Access Program With Eribulin for the Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to All Other Commercially Available Therapies - EU-CTR (2009-017671-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017671-22	A5
202	2014-000345-70	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2014): M12-914 - A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Paclitaxel with or without the PARP Inhibitor Veliparib (ABT-888) in Her-2 Negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-Associated Breast Cancer - EU-CTR (2014-000345-70). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000345-70	
203	2010-022646-24	AB Science (2014): AB10005 - A prospective, multicentre, open-label, randomized, uncontrolled, phase 1/2 study to evaluate efficacy and safety of masitinib in combination with gemcitabine or carboplatin or capecitabine in patients with a metastatic or locally advanced breast cancer (all hormonal status tumor except triple negative tumor) and who relapsed after a first line chemotherapy. - EU-CTR (2010-022646-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022646-24	A5
204	2007-000794-31	Pharma Mar, S.A. (2007): ET-B-027-06 - HER2 overexpressing tumors and BRCA1 or BRCA2 mutation carriers - EU-CTR (2007-000794-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000794-31	A3
205	2014-000256-28	GlaxoSmithKline research & Development (2014): LAP117314 - A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib with Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. - EU-CTR (2014-000256-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000256-28	A2
206	2017-000981-31	FONDAZIONE MICHELANGELO ONLUS PER L'AVANZAMENTO DELLO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (2018): FM-17-B01 - Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer. - EU-CTR (2017-000981-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000981-31	A7
207	2006-006537-40	GlaxoSmithkline Research & Development Limited (2007): VEG108838 - A Randomized, Multicenter, Phase III Study Comparing the Combination of Pazopanib and Lapatinib versus Lapatinib Monotherapy in Patients with ErbB2 over-expressing Inflammatory Breast Cancer - EU-CTR (2006-006537-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006537-40	A3
208	2013-002377-21	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2014): M14-011 - Negative Breast Cancer (TNBC) - EU-CTR (2013-002377-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002377-21	A7
209	2010-021945-29	Boehringer Ingelheim (2010): 1200.98 - LUX-Breast 2; An open label, phase II trial of BIBW 2992 (afatinib) in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing HER2-targeted treatment in the neoadjuvant and/or adjuvant treatment setting - EU-CTR (2010-021945-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021945-29	
210	2006-001910-33	Genzyme Europe BV (2006): AGAL02603 - A Multicenter, Multinational Study of the Effects of Fabrazyme® (agalsidase beta) Treatment on Lactation and Infants - EU-CTR (2006-001910-33). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001910-33	A7
211	2007-001370-88	International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (2009): IBCSG35-07/BIG1-07 - A phase III trial evaluating the role of continuous letrozole versus intermittent letrozole following 4 to 6 years of prior adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-receptor positive, node positive early stage breast cancer. - EU-CTR (2007-001370-88). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001370-88	A7
212	2010-019001-42	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company (2010): NEUGR-003 - A Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Non-Inferiority Study of Subcutaneously Administered Neugranin (Recombinant Human Albumin-Human Granulocyte Colony Stimulating Factor) or Pegfilgrastim in Subjects with Breast Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy (Doxorubicin/Docetaxel) - EU-CTR (2010-019001-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019001-42	A3
213	2008-003620-32	Centre Oscar Lambret (2008): MNEMOSYNE-0712 - l��hormonoth��rapie adjuvante dans le cancer du sein de la femme m��nopaus��e - EU-CTR (2008-003620-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003620-32	A7
214	2009-015999-10	BioGeneriX AG (2010): XM22-03 - Efficacy and Safety of XM22 compared to pegfilgrastim in patients with breast cancer receiving chemotherapy. A multinational, multicentre, randomised, double-blind controlled study - EU-CTR (2009-015999-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015999-10	A3
215	2012-005019-14	University of Nottingham (2013): 12076 - The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial) - EU-CTR (2012-005019-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A3
216	2004-000748-26	Pierre Fabre Ib��rica, S.A. en representaci��n de Pierre Fabre M��dicament (2004): PM0259CA215B0 - Phase II trial of oral vinorelbine in combination with capecitabine and trastuzumab as first line therapy in women with previously untreated HER2 positive metastatic breast cancer. - EU-CTR (2004-000748-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000748-26	A7
217	2014-002249-22	Universit��tsklinikum Ulm (A��R) (2015): D-V - DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer. - EU-CTR (2014-002249-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22	
218	2005-000387-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2005): BO18255 - An open-label randomized multicentre phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2 positive advanced gastric cancer. - EU-CTR (2005-000387-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000387-39	A1
219	2005-000405-56	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN CANCER DE MAMA (GEICAM) (2006): GEICAM/2004-06 - RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO COMPARE THE BENEFIT OF ADDING HERCEPTIN TO CAPECITABINE PLUS VINOURELBINE AS SECOND LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON OPERABLE OR METASTATIC BREAST CANCER WITH OVEREXPRESSION OF HER-2, WHO HAVE PROGRESSED TO A PREVIOUS LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC DISEASE WITH TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH TAXANES - EU-CTR (2005-000405-56). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000405-56	A7
220	2012-000598-22	Berufsverband der niedergelassenen gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V.; BNGO e.V. (2013): BNGO/01 - Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer - EU-CTR (2012-000598-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000598-22	A7
221	2013-003947-51	NKI-AVL (2014): M14POS - Phase I/prospective randomized phase II trial Of the Safety and Efficacy of tamoxifen in combination with the Isoform selective Pi3K inhibitor GDC-0032 compared with tamoxifen alone in hormone receptor positive, HER2 negative, metastatic breast cancer patients with prior exposure to endocrine treatment (POSEIDON trial) - EU-CTR (2013-003947-51). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003947-51	A7
222	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): MO29112 - A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) - EU-CTR (2014-001017-61). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61	A1
223	2020-000464-27	Artelo Biosciences Limited (2020): ART27.13-100 - A Phase 1/2 Trial of the Synthetic Cannabinoid ART27.13 in Patients with Cancer Anorexia and Weight Loss - EU-CTR (2020-000464-27).	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000464-27	
224	2006-005254-68	GEL/TAMO (Cooperative Spanish Group of Lymphoma/Autologous bone marrow transplant). (2007): GEL/TAMO-2006 - Treatment with R-MegaCHOP and early rescue with R-IFE and autologous stem cells transplant (ASCT) according response measured by positron emission tomography (PET) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with severe prognosis. - EU-CTR (2006-005254-68). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005254-68	A7
225	2014-005006-38	SOLTI (2015): SOLTI-1303 - PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients - EU-CTR (2014-005006-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38	A7
226	2008-000881-22	Abbott GmbH & Co. KG (2008): M10-336 - A Randomized, Open-label, Study of Lopinavir/ritonavir 400/100 mg Tablet Twice-Daily + Co-formulated Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 200/300 mg Once-Daily Versus Lopinavir/ritonavir 400/100 mg Tablet Twice-Daily + Raltegravir 400 mg Twice-Daily in Antiretroviral-Na ⁺ ve, HIV-1 Infected Subjects - EU-CTR (2008-000881-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000881-22	A1
227	2019-000569-19	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (2020): MK-7902-009 - Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) (LEAP-009) - EU-CTR (2019-000569-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000569-19	A7
228	2014-004689-11	MorphoSys AG (2016): MOR208C204 - A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT) - EU-CTR (2014-004689-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11	A7
229	2004-001452-36	BioGeneriX (2004): XM02-02-INT - Efficacy and Safety of XM 02 compared to Filgrastim in patients with breast cancer receiving chemotherapy. Multinational, multicentre, randomised, controlled study - EU-CTR (2004-001452-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001452-36	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
230	2018-003069-33	Daiichi Sankyo Inc. (2019): DS8201-A-U303 - A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) - EU-CTR (2018-003069-33). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33	A2
231	2013-001637-40	MSD Italia s.r.l (2014): MK-0518-284-01 - Switching from regimens consisting of a RTV -boosted protease inhibitor plus TDF/FTC to a combination of RAltegravir plus NevIrapiine and IAmivudine in HIV patients with suppressed viremia and and impaired renal function (RANIA study) - EU-CTR (2013-001637-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001637-40	A1
232	2012-000335-11	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2012): 8669-064 - Breast Cancer Patients - EU-CTR (2012-000335-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000335-11	A3
233	2017-003256-22	Universitätsklinikum Münster (2017): UKM17_0017 - Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma - EU-CTR (2017-003256-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22	A7
234	2019-001068-31	(2020): 2019/2894 - High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN) - EU-CTR (2019-001068-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001068-31	A7
235	2005-000535-18	Roche Pharma (Schweiz) AG (2005): ML17632 - 6 mg ibandronic acid infusions over 15 min or 60 min in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. - EU-CTR (2005-000535-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000535-18	A7
236	2018-001461-16	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2018): 4280-003 - A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies - EU-CTR (2018-001461-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16	A7
237	2018-003330-32	Oscotec Inc. (2019): OSCO-P2201 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral SKI-O-703 in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Treatment With Conventional Therapies - EU-CTR (2018-003330-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003330-32	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
238	2019-004081-18	Celgene Corporation (2020): JCAR017-FOL-001 - A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) (Transcend FL) - EU-CTR (2019-004081-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18	A5
239	2010-022206-40	Eli Lilly and Company (2010): H9B-MC-BCDO - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2127399 in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) with or without Background Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug (DMARD) Therapy - EU-CTR (2010-022206-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022206-40	A1
240	2010-022208-36	Eli Lilly and Company (2010): H9B-MC-BCDP - A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of LY2127399 in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) - EU-CTR (2010-022208-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022208-36	A1
241	2004-002030-19	AUSTRIAN BREAST CANCER STUDY GROUP (2005): ABCSG-24 - A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF to epirubicin and docetaxel + G-CSF as neoadjuvant treatment for early HER-2 negative breast cancer and comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF ± trastuzumab to epirubicin and docetaxel + G-CSF ± trastuzumab as neoadjuvant treatment for early HER-2 positive breast cancer - EU-CTR (2004-002030-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002030-19	A7
242	2010-022737-28	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (2011): CO10/9344 - A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing Lapatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es - EU-CTR (2010-022737-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022737-28	E
243	2013-000123-13	NV ROCHE SA (2013): ML28794 - A single arm multi-center study investigating the at home administration of trastuzumab subcutaneous vial for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer - EU-CTR (2013-000123-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000123-13	A5
244	2009-017083-16	GOIM GRUPPO ONCOLOGICO MERIDIONALE (2010): GOIM2905 - A phase II study of metronomic oral chemotherapy with Cyclophosphamide plus Capecitabine combined with Trastuzumab in advanced breast cancer - EU-CTR (2009-017083-16). [Zugriff:	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017083-16	
245	2008-007495-20	Roche Austria GmbH (2009): ML22056 - A single arm, open-label, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and trastuzumab combination and sequential capecitabine in patients with HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer after early relapse to adjuvant trastuzumab-containing therapy - EU-CTR (2008-007495-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007495-20	A5
246	2007-000394-36	Hospira UK limited (2009): GCF071 - A Phase III randomised, multicentre, double-blind, therapeutic equivalence study of biosimilar G-CSF (PLIVA/Mayne filgrastim) versus Neupogen (filgrastim-Amgen) in subjects receiving doxorubicin and docetaxel as a combination chemotherapy regimen for breast cancer. - EU-CTR (2007-000394-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000394-36	A3
247	2017-000624-10	AIO-Studien-gGmbH (2017): AIO-STO-0217 - Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial - EU-CTR (2017-000624-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10	A1
248	2013-001161-16	ROCHE SPA (2013): ML28879 - NATIONAL PHASE IIIB PROSPECTIVE, TWO-COHORT NON-RANDOMIZED, MULTICENTRE, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB AND MOLECULAR BIOMARKERS IN PATIENTS WITH EARLY AND LOCALLY ADVANCED HER2-POSITIVE BREAST CANCER - EU-CTR (2013-001161-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001161-16	A5
249	2011-001526-19	F.Hoffmann-La Roche Ltd (2011): BO27798 - A randomized, open-label, multicenter Phase IIb study comparing two trastuzumab dosing regimens, each in combination with cisplatin/ capecitabine chemotherapy, as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma who have not received prior treatment for metastatic disease. - EU-CTR (2011-001526-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001526-19	A1
250	2013-000829-31	Roche Nederland B.V. (2013): ML28878 - A LOCAL, OPEN LABEL, MULTICENTRE, PHASE IIIB STUDY, INVESTIGATING SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB ADMINISTERED AT HOME WITH SINGLE INJECTION DEVICE IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER - EU-CTR (2013-000829-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000829-31	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
251	2005-001546-17	German Breast Group (2005): GBG40 - A joint study of GBG and AGO - EU-CTR (2005-001546-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001546-17	A7
252	2019-003518-15	Celltrion, Inc. (2019): CT-P6_4.2 - A Follow-Up Study of Long-Term Efficacy of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer Who Had Been Enrolled in Study CT-P6 4.2 - EU-CTR (2019-003518-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003518-15	A7
253	2009-013331-37	WSG GmbH (2010): WSG-AM05 - GALADON - Molecular Imaging Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer - EU-CTR (2009-013331-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013331-37	A7
254	2006-005834-19	GBG Forschungs GmbH (2007): GBG44 - A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer - EU-CTR (2006-005834-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005834-19	A7
255	2014-000619-14	German Breast Group (2014): GBG84 - A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto) - EU-CTR (2014-000619-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000619-14	A7
256	2006-005912-28	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (2007): EGF107671 - A Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy - EU-CTR (2006-005912-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005912-28	A2
257	2009-013472-41	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA (2009): GOIRC01/2009 - A GOIRC Phase II randomized trial of an oral chemotherapy combination of Capecitabine plus Vinorelbine and their sequential single agent use in Metastatic Breast Cancer - EU-CTR (2009-013472-41). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013472-41	A7
258	2008-001084-10	FNCLCC (2008): GEP 02/0801 - A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer. - EU-CTR (2008-001084-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001084-10	A7
259	2019-004493-26	AstraZeneca AB (2020): D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - EU-CTR (2019-004493-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26	
260	2019-002741-37	Novartis Pharma AG (2020): CBYL719G12301 - EPIK-B2: A two part, Phase III, multicenter, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer with a PIK3CA mutation - EU-CTR (2019-002741-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002741-37	A7
261	2011-004171-36	Samsung Electronics Co. Ltd. (2011): S101-RGL-003 - A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of SAIT101 to MabThera® in Subjects with Severe Rheumatoid Arthritis (RA) - EU-CTR (2011-004171-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004171-36	A7
262	2012-004987-23	Cytokinetics Inc (2013): CY4026 - A Phase IIb, multi-national, double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CK-2017357 in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - EU-CTR (2012-004987-23). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004987-23	A1
263	2014-004688-19	MorphoSys AG (2015): MOR208C203 - A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) - EU-CTR (2014-004688-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19	A5
264	2005-001431-30	Abbott GmbH & Co. KG (2005): M05-731 - A Randomized, Open Label Study Assessing Safety, Tolerability, and Efficacy of an Induction/Maintenance Treatment Strategy Including Lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Emtricitabine (FTC) versus Efavirenz (EFV) plus TDF and FTC in Antiretroviral-Naïve HIV-1/HCV Co-infected Subjects - EU-CTR (2005-001431-30). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001431-30	A1
265	2020-000716-30	Gedeon Richter Plc. (2020): RGL-003-001 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, proof-of-concept study to evaluate a combined oral contraceptive (COC) containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel plus 50 mg dehydroepiandrosterone (DHEA) or placebo to counteract distressing decreased sexual desire secondary to COC use. - EU-CTR (2020-000716-30). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000716-30	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
266	2017-003723-29	Corbus Pharmaceuticals, Inc. (2018): JBT101-CF-002 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenabasum in Cystic Fibrosis - EU-CTR (2017-003723-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003723-29	A7
267	2010-022205-17	Eli Lilly and Company (2010): H9B-MC-BCDM - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy - EU-CTR (2010-022205-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022205-17	A1
268	2012-000924-16	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS (2012): FIL_Veral12 - Phase II randomized study with R-DHAP +/- Bortezomib as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT). BR-DHAP + BEAM + ASCT versus R-DHAP + BEAM + ASCT. - EU-CTR (2012-000924-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16	A1
269	2010-022504-42	Eli Lilly and Company (2010): I4V-MC-JADA - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on background Methotrexate Therapy - EU-CTR (2010-022504-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022504-42	A1
270	2015-004158-17	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) (2015): GELTAMO-IMCL-2015 - Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. - EU-CTR (2015-004158-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004158-17	A1
271	2009-017674-20	BioGeneriX AG (2009): XM17-05 - Phase III study including follow-up periods - EU-CTR (2009-017674-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017674-20	A1
272	2007-000886-40	sanofi-aventis groupe (2007): LEFLU_R_01143 - Assessment of the early efficacy response rate of leflunomide according to the initial dosing regimen in the treatment of naïve-DMARD early RA-patients. - EU-CTR (2007-000886-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000886-40	A1
273	2017-000594-37	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2018): MK-3475-629 - A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC) - EU-CTR (2017-000594-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	
274	2011-004714-41	GBG Forschungs GmbH (2012): GBG69 - (GeparSepto) - EU-CTR (2011-004714-41). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41	A7
275	2010-021283-14	Novo Nordisk A/S (2010): NN8226-3875 - (109-0012) in subjects with rheumatoid arthritis - EU-CTR (2010-021283-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021283-14	A1
276	2008-004875-23	Eli Lilly and Company (2009): H9B-MC-BCDI - An Open-Label Extension Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR (2008-004875-23). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004875-23	A1
277	2007-007539-14	AstraZeneca AB (2008): D1710C00009 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIb Dose-Ranging Study (with Open-label Etanercept Treatment Group) to Investigate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of AZD5672 Administered for 12 Weeks to Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Methotrexate - EU-CTR (2007-007539-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007539-14	A1
278	2007-005349-39	BioGeneriX AG (2008): XM22-02-INT - Dose-finding of a fixed dose XM22 in patients with breast cancer receiving 4 cycles of chemotherapy versus 6 mg Neulasta® - EU-CTR (2007-005349-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005349-39	A7
279	2019-003717-34	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2020): MK-7902-010 - A Phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab and lenvatinib as 1L intervention in a PD-L1 selected population of participants with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010). - EU-CTR (2019-003717-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003717-34	A7
280	2005-002004-42	Grupo Oncopaz y Hospitales Asociados (2005): OPHA 05-55 - "Phase IV-II safety protocol, open-label, not randomized, of Myocet® in combination with Taxotere® as first line antineoplastic treatment in patients with advanced breast cancer" • Protocolo de tratamiento en abierto, no aleatorizado de seguridad, en fase IV-II, con la asociación de Myocet R y Taxotere R como tratamiento antineoplásico de primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado - EU-CTR (2005-002004-42).	A7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002004-42	
281	2005-001698-89	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (2006): Monet - Molecular profiling of postmenopausal women with breast cancer on neoadjuvant exemestane or tamoxifen - EU-CTR (2005-001698-89). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001698-89	A3
282	2019-004046-16	Immunocore Ltd. (2020): IMC-F106C-101 - A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers - EU-CTR (2019-004046-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	A7
283	2015-005173-20	Celgene International II SÄ r l (2016): MEDI4736-DLBCL-001 - A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone (R-CHOP) or with Lenalidomide plus R-CHOP (R2-CHOP) in Subjects With Previously Untreated, High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma - EU-CTR (2015-005173-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005173-20	A7
284	2013-000830-37	OPKO Biologics Ltd. (2013): CP-4-005 - A Phase 3, Multicenter Study Designed to Evaluate the Efficacy and Safety of a Long Acting hGH Product (MOD-4023) in Adult Subjects with Growth Hormone Deficiency - EU-CTR (2013-000830-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37	A7
285	2008-004083-39	GMIHO Gesellschaft fÄ¼r Medizinische Innovation ä€“ HÄ¼matologie und Onkologie mbH (2009): DSMM_XIII - The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma - EU-CTR (2008-004083-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39	A7
286	2008-004894-16	Eli Lilly and Company limited (2008): H9B-MC-BCDH - Phase 2, Dose-Ranging Study of Multiple Subcutaneous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Ongoing Methotrexate Therapy - EU-CTR (2008-004894-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004894-16	A1
287	2004-003927-11	NV Organon (2005): A7501008 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode - EU-CTR (2004-003927-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003927-11	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
288	2008-001105-42	Eli Lilly and Company (2008): H9B-MC-BCDG - A Phase 2 Study of Multiple Intravenous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate and an Inadequate Response to TNF α Inhibitor Therapy - EU-CTR (2008-001105-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001105-42	A1
289	2010-022378-15	Nycomed GmbH (2011): VT-4001-001-SP - VELVET (Veltuzumab various doses exploratory trial), a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre, multinational phase II dose range finding trial in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis insufficiently controlled with either methotrexate alone or methotrexate plus anti-tumour necrosis factor biological treatment, comparing 3 different subcutaneous dosages of anti-CD20 monoclonal antibody veltuzumab to placebo as an add-on therapy to methotrexate. - EU-CTR (2010-022378-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022378-15	A1
290	2011-006021-23	Astellas Pharma Global Development (2012): 015K-CL-RA25 - A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of ASP015K in Subjects Previously Enrolled in a Phase 2 ASP015K Rheumatoid Arthritis Study - EU-CTR (2011-006021-23). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006021-23	A1
291	2015-003289-97	Eli Lilly and Company (2016): I8K-MC-JPDA - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Part Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LY3337641 in Adult Subjects with Rheumatoid Arthritis: The RAjuvenate Study - EU-CTR (2015-003289-97). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003289-97	A1
292	2014-005413-23	Cytokinetics, Inc. (2015): CY4031 - A Phase 3, Multi-National, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel Group, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Tirasemtiv in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EU-CTR (2014-005413-23). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005413-23	A1
293	2007-001420-12	AstraZeneca AB (2007): D1520C00001 - A Randomised, Double-Blind (with Open Comparator Etanercept Limb), Placebo-Controlled, Phase IIb, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy of 4 Doses of AZD9056 Administered for 6 Months on the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Patients with Active Disease Receiving Background Methotrexate or Sulphasalazine - EU-CTR (2007-001420-12). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001420-12	A1
294	2017-001338-24	Incyte Corporation (2017): 3475-669 - A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304) - EU-CTR (2017-001338-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24	
295	2011-006020-20	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) (2012): 015K-CL-RA22 - A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Subjects - EU-CTR (2011-006020-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006020-20	A1
296	2015-003516-21	Celgene International II SÃ r l (2016): MEDI4736-NHL-001 - A Phase 1/2, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. The "FUSION NHL 001" Study. - EU-CTR (2015-003516-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003516-21	A1
297	2006-002880-19	Servicio de psiquiatria. Hospital Universitario La Paz (2006): lapaz2006 - ComparaciÃ³n de dos estrategias de intervenciÃ³n para el tratamiento de los trastornos depresivos en pacientes oncolÃ³gicos - EU-CTR (2006-002880-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002880-19	A1
298	2012-005138-12	GELTAMO (Grupo Cooperativo EspaÃ±ol de Linfoma/Trasplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã©sea) (2013): BRCAP-GELTAMO12 - Randomized phase II study of treatment with R-CHOP vs Bortezomib-R-CAP for young patients with poor IPI diffuse large B-cell lymphoma. - EU-CTR (2012-005138-12). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12	A1
299	2005-006165-14	Millennium Pharmaceuticals Inc, (2006): C08005 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MLN3897 in Patients with Rheumatoid Arthritis Taking Methotrexate - EU-CTR (2005-006165-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006165-14	A1
300	2004-004223-36	South Manchester University Hospital (2005): CFEM345EGB05 - Short term biological study effects of Zoledronate and Letrozole on invasive breast cancer - EU-CTR (2004-004223-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004223-36	A3
301	2006-000251-18	Dr. Llombart Cussac (2006): PO4572 - Phase II Cardiac Safety trial of liposomal pegillated doxorubicine in patients with breast cancer with non evidence of disease and previous exposition to Antraciclines. - EU-CTR (2006-000251-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000251-18	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
302	2016-000897-39	Gilead Sciences, Inc. (2016): GS-US-373-1499 - Evaluation of the Efficacy and Safety of GS-5745 as Add-On Therapy to a Tumor Necrosis Factor Inhibitor and Methotrexate Regimen in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. - EU-CTR (2016-000897-39). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000897-39	A1
303	2005-000558-60	Pharmexa A/S (2005): PX104.1.7-202 - A Phase II trial evaluating the immunological and clinical efficacy and safety of HER-2 Protein AutoVac(TM) and Stimulon® Adjuvant QS-21 monotherapy in patients with metastatic breast cancer - EU-CTR (2005-000558-60). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000558-60	A7
304	2010-022207-22	Eli Lilly and Company (2010): H9B-MC-BCDV - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an Inadequate Response to one or more TNF-Î± Inhibitors (FLEX-V) - EU-CTR (2010-022207-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022207-22	A1
305	2011-006018-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) (2012): 015K-CL-RA21 - A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR (2011-006018-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006018-15	A1
306	2010-018674-20	Bristol Myers Squibb International Corporation (2010): IM101-226 - Revised protocol 01 incorporating protocol amendment 01 - EU-CTR (2010-018674-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018674-20	A1
307	2011-003250-34	IVI Madrid (2011): IVI-ERA-2011 - Endometrial receptivity with different support protocols for the luteal phase in ovarian stimulation cycles in which final oocyte maturation is carried out with GnRH analogues. Analysis by endometrial microarrays. - EU-CTR (2011-003250-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003250-34	A1
308	2016-002629-13	Cytokinetics, Inc. (2018): CY4033 - A Phase 3, Open-Label Extension Study of Tirasemtiv for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) who Completed VITALITY-ALS (CY 4031) - EU-CTR (2016-002629-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002629-13	A1
309	2013-002351-15	Merck KGaA (2014): EMR200559006 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-Î²-1a 30 Åµg IM Weekly in Subjects	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - EU-CTR (2013-002351-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15	
310	2007-005668-28	Genzyme Europe BV (2008): AGAL06207 - A Randomized, Multicenter, Multinational, Phase 3B, Open-Label, Parallel-Group Study of Fabryzyme (agalsidase beta) in Treatment-Naive Male Pediatric Patients with Fabry Disease Without Severe Symptoms - EU-CTR (2007-005668-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005668-28	A1
311	2004-000530-37	Serono International S.A. (2004): 24978 - A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of subcutaneously administered onercept in the initial treatment and continued treatment after extended therapy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. - EU-CTR (2004-000530-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000530-37	A1
312	2019-004980-36	Merck Healthcare KGaA (2020): MS200527E• 0082 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety. - EU-CTR (2019-004980-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004980-36	A1
313	2017-001094-16	South Tees NHS Foundation Trust (2017): PROACT - Anthracycline-induced CardioToxicity (PROACT). - EU-CTR (2017-001094-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001094-16	A7
314	2009-012666-31	Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds (2009): OG09/8956 - The role of progesterone support and genetic polymorphisms for inflammatory cytokines on the risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women undergoing In-Vitro fertilisation/Intracytoplasmic sperm injection (IVF, IVF^ICSI) treatment for infertility. - EU-CTR (2009-012666-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012666-31	A1
315	2017-001055-30	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2018): MK-8228-002 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients - EU-CTR (2017-001055-30). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001055-30	A1
316	2012-003501-10	Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) (2013): 3883 - Efficacy of dual antiretroviral treatment with maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in early rescue therapy in patients with HIV-1 infection: pilot, multicenter, randomized, controlled and open phase II clinical	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		trial. BIMARTHE study - EU-CTR (2012-003501-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003501-10	
317	2018-001038-17	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (2019): 8228-040 - A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) - EU-CTR (2018-001038-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001038-17	A1
318	2010-023430-23	Merck Serono S.A. (2011): EMR701048_009 - A phase IIIb, open-label, single-arm, multicenter study to assess the immunogenicity of the r-hGH liquid multidose formulation (Saizen solution for injection) when administered to male and female adults with documented growth hormone deficiency (GHD) - EU-CTR (2010-023430-23). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023430-23	A5
319	2014-001835-35	Fundaci3n Santiago Dexeus Font (Dexeus) (2015): 2014.TTRANSPORT - Transdermal testosterone gel for poor ovarian responders. A multicenter double-blind placebo controlled randomized trial. - EU-CTR (2014-001835-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001835-35	A1
320	2018-001326-25	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (2019): MK-8228-030 - A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - EU-CTR (2018-001326-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001326-25	A5
321	2011-002379-40	Novartis Pharma Services AG (2012): CAFQ056B2278 - An open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of AFQ056 in adolescent patients with Fragile X Syndrome - EU-CTR (2011-002379-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002379-40	A1
322	2008-003706-33	Merck Serono S.A. - Geneva (2008): 28821 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS - EU-CTR (2008-003706-33). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33	A1
323	2007-003936-50	Merck Serono S.A. - Geneva (2009): 28063 - A four-arm randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy as assessed by frequent MRI measures of three doses of atacicept monotherapy in	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		subjects with relapsing multiple sclerosis (RMS) over a 36 weeks treatment course. - EU-CTR (2007-003936-50). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003936-50	
324	2004-000535-29	Serono International S.A. (2004): 24981 - A multicentre, open label and subsequent randomised, double blind, placebo controlled phase III study to assess the safety and efficacy of maintenance and extended therapy with subcutaneously administered oncept of subjects with moderate to severe plaque psoriasis who have either responded or partially responded to an initial 12-week induction treatment with oncept. - EU-CTR (2004-000535-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000535-29	A1
325	2005-004289-18	Merck AB (2005): 26588 - A Multi-centre, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Minocycline versus placebo as add-on therapy in patients who are on treatment with Interferon-beta-1a 44mcg tiw (Rebif®) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - EU-CTR (2005-004289-18). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004289-18	A1
326	2018-000929-32	Celgene Corporation (2018): JCAR017-BCM-003 - A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM) - EU-CTR (2018-000929-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32	A1
327	2004-000816-24	Abbott France (2004): FRAN-03-001 - A Pilot, Open-Label, Randomized, Comparative Study of the Antiviral Efficacy of Lopinavir/Ritonavir Single-Drug Regimen versus Lopinavir/Ritonavir in Combination with Lamivudine/Zidovudine in Antiretroviral Naive Patients - EU-CTR (2004-000816-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000816-24	A1
328	2006-005972-42	Merck Serono International SA (2007): 27571 - A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. - EU-CTR (2006-005972-42). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005972-42	A1
329	2004-000867-92	Merck Sharp & Dohme Limited (2005): 0431-023 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - EU-CTR (2004-000867-92). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
330	2004-000311-26	Merck & Co., Inc. (2004): 0431-019 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who Have Inadequate Glycemic Control on Pioglitazone Therapy - EU-CTR (2004-000311-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	A1
331	2004-000337-12	Serono International SA (2004): 24810 - A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - EU-CTR (2004-000337-12). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000337-12	A5
332	2009-013333-24	MERCK SERONO SPA (2009): EMR 701048-525 - Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartridge (BRIDGE) - EU-CTR (2009-013333-24). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013333-24	A1
333	2008-000499-25	Merck Serono International S.A. (2008): 28733 - International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS) - EU-CTR (2008-000499-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000499-25	A5
334	2007-001159-20	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2008): STH14404 - A Prospective, Multi-centre, Single-Arm, Open Label Study of the Long term Use of a LHRH Agonist (Decapeptyl® SR, 11.25 mg) in Combination with Livial® Add-back Therapy in the Management of Chronic Cyclical Pelvic Pain in Pre-Menopausal Women - EU-CTR (2007-001159-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001159-20	A5
335	2012-005783-10	Pharmacosmos A/S (2013): P-Monofer-PP-02 - A Randomized Comparative, Open-Label Study of Intravenous Iron Isomaltoside 1000 (Monofer®) Administered by High Single Dose In-fusions or Red Blood Cell transfusion in Women with Severe Postpartum Iron Deficiency Anaemia - EU-CTR (2012-005783-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005783-10	A1
336	2008-006722-34	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA` (2008): SLA_Litio - Multicentric randomized placebo controlled trial of Lithium carbonate combined with Riluzole in patients with ALS - EU-CTR (2008-006722-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006722-34	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
337	2016-001515-20	UNIVERSITÄ CATTOLICA DEL SACRO CUORE-POLICLINICO A. GEMELLI (2018): 12971/16 - PERIPHERAL BLOOD FROM RRMS PATIENTS - EU-CTR (2016-001515-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001515-20	A1
338	2017-000896-99	NHS Lothian (2018): AC16148 - A multicentre prospective randomised open-label blinded end-point controlled trial of high-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta blocker therapy to prevent cardiac toxicity in breast cancer and lymphoma patients receiving anthracycline adjuvant therapy - EU-CTR (2017-000896-99). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000896-99	A7
339	2006-003037-32	Merck Serono SA (2006): 27178 - A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. - EU-CTR (2006-003037-32). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003037-32	A1
340	2009-014339-19	ONO Pharmaceutical Co., Ltd. (2010): ONO-4641POU006 - A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS - EU-CTR (2009-014339-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014339-19	A1
341	2012-005782-12	Pharmacosmos A/S (2013): P-Monofer-PP-01 - A, Randomized Comparative, Open-Label Study of Intravenous Iron Isomaltoside 1000 (Monofer®) Administered by High Single Dose Infusions or Standard Medical Care in Women after Postpartum Haemorrhage - EU-CTR (2012-005782-12). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005782-12	A1
342	2015-003596-30	Celgene International II S r l (2016): MEDI4736-MDS-001 - A Randomized Multicenter, Open-label, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azacitidine Subcutaneous in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Previously Untreated Subjects with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or in Elderly (≥ 65 years) Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Not Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) - EU-CTR (2015-003596-30). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003596-30	A1
343	2012-005846-39	University of Heidelberg (2014): GISG-06 - Phase II, multicenter, open-label, single-arm trial in advanced and relapsed Angiosarcomas, to evaluate the efficacy of pazopanib (Votrient) in combination with standard of care treatment paclitaxel (Evaluation of Votrient in angiosarcoma - EVA) - EU-CTR (2012-005846-39).	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005846-39	
344	2005-000093-50	Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (2005): 0431-035 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Alone or in Combination with Metformin - EU-CTR (2005-000093-50). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	A1
345	2013-001245-14	Celgene Corporation (2013): CC-5013-NHL-007 - A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Placebo in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma. - EU-CTR (2013-001245-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001245-14	A1
346	2007-003560-21	Gruppo Italiano Multiregionale per lo studio dei Linfomi e delle Leucemie Onlus (GIMURELL) (2010): LR-CHOP21 - Prospective multicenter dose finding phase II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide puls R-CHOP21 (LR-CHOP21) for elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - EU-CTR (2007-003560-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003560-21	A1
347	2006-005931-56	Merck & Co., Inc. (2006): 0431-064 - With Type 2 Diabetes Mellitus - EU-CTR (2006-005931-56). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	A1
348	2011-004062-15	University Hospital of Regensburg (2012): RIST-rNB-2011 - Prospective, open label, randomized phase II trial to assess a multimodal molecular targeted therapy in children, adolescent and young adults with relapsed or refractory high risk neuroblastoma - EU-CTR (2011-004062-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004062-15	A1
349	2016-000894-19	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-647 - A Phase 2, Open-label, Single-arm, Two-cohort Study of Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) or Relapsed/Refractory Primary Testicular Lymphoma (PTL) - EU-CTR (2016-000894-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000894-19	A5
350	2019-003576-40	Janssen-Cilag International N.V. (2020): 74494550MDS2001 - A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Cusatuzumab in Combination with Azacitidine Compared with Azacitidine Alone in Patients with Higher-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) and who are not candidates for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) - EU-CTR (2019-003576-40). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003576-40	
351	2018-000586-37	Cytokinetics, Inc. (2018): CY5022 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability Of CK-2127107 In Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EU-CTR (2018-000586-37). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000586-37	A1
352	2018-002208-15	ViiV Healthcare UK Limited (2018): 208132 - A Randomized, Double-Blind (Sponsor-unblinded), Placebo-Controlled, Adaptive Trial to Investigate the Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK3640254 in HIV-1 Infected Treatment-Na ⁻ ve Adults - EU-CTR (2018-002208-15). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002208-15	A1
353	2015-005390-21	GELTAMO (2016): IBDCL-GELTAMO-2015 - Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT - EU-CTR (2015-005390-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21	A1
354	2013-004014-17	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (2014): FIL_GA101_DHAP - chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT). - EU-CTR (2013-004014-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17	A1
355	2011-002668-25	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (2011): VX11-950-115 - An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys [®]) and Ribavirin (Copegus [®]) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HCV/HIV-1) - EU-CTR (2011-002668-25). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A1
356	2008-000007-28	Universitaetsklinikum Wuerzburg (2009): DSMMXII - Lenalidomide (Revlimid [®]), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance – A Multicenter Phase II Trial by Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom - EU-CTR (2008-000007-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28	A1
357	2013-004478-80	University Hospital Bristol NHS Foundation Trust (2014): Issue1 - XENON AND COOLING THERAPY IN BABIES AT HIGH RISK OF BRAIN INJURY FOLLOWING POOR CONDITION AT BIRTH: A RANDOMISED OUTCOME STUDY (COOLXENON3 STUDY) - EU-CTR (2013-004478-80). [Zugriff: 13.01.2021]. URL:	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004478-80	
358	2016-003102-14	Institut für Frauengesundheit GmbH (2017): IFG-NIB-01 - A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER - EU-CTR (2016-003102-14). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14	A7
359	2016-003736-21	Acerta Pharma BV (2018): ACE-LY-110 - A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies - EU-CTR (2016-003736-21). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21	A1
360	2011-002695-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA204009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2011-002695-16). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002695-16	A1
361	2006-000497-80	Eli Lilly and Company Ltd (2006): H7U-MC-IDAV - Insulin in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - EU-CTR (2006-000497-80). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000497-80	A1
362	2017-004886-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): MN39158 - PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS PREVIOUSLY ENROLLED IN A F. HOFFMANN-LA ROCHE SPONSORED OCRELIZUMAB PHASE IIIb/IV CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2017-004886-29). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004886-29	A1
363	2012-003708-11	Gilead Sciences Incorporated (2012): GS-US-236-0128 - A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women - EU-CTR (2012-003708-11). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1
364	2011-005397-34	University Hospital Bristol NHS Foundation Trust (2012): Issue1 - Xenon and cooling therapy in babies at high risk of brain injury following poor condition at birth: Randomised pilot study. (CoolXenon2 study) - EU-CTR (2011-005397-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005397-34	A1
365	2008-004587-38	Abbott GmbH & Co. KG (2009): M10-467 - A Phase 2 Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Adalimumab in Subjects with	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Moderate to Severe Chronic Hidradenitis Suppurativa - EU-CTR (2008-004587-38). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004587-38	
366	2016-004372-22	Tioma Therapeutics, Inc. (2017): Ti-061-101 - A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies - EU-CTR (2016-004372-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	A3
367	2009-014469-19	(2010): RECOVERY[OCTUMI-4] - A randomised, double-blind, 2x2 factorial trial - EU-CTR (2009-014469-19). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014469-19	A1
368	2019-004972-20	Merck Healthcare KGaA (2020): MS200527E• 0080 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety. - EU-CTR (2019-004972-20). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004972-20	A1
369	2006-002999-17	Eli Lilly and Company Limited (2006): H7U-MC-IDAY - with Type 2 Diabetes Mellitus - EU-CTR (2006-002999-17). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002999-17	A1
370	2004-001756-36	GELA(RC) (2006): PRIMA 15.08 - A multicentre, phase III, open-label, randomised study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with Rituximab (MabThera®) after induction of response with chemotherapy plus Rituximab in comparison with no maintenance therapy - EU-CTR (2004-001756-36). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001756-36	A1
371	2018-000264-28	Celgene Corporation (2018): bb2121-MM-002 - A Phase 2, Multi-Cohort, Open-Label, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of bb2121 in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects with Clinical High-Risk Multiple Myeloma (KarMMa-2) - EU-CTR (2018-000264-28). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000264-28	A1
372	2017-001491-35	Cellestia Biotech AG (2020): CB103-C-101 - Pathway - EU-CTR (2017-001491-35). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35	A7
373	2006-000247-26	Eli Lilly and Company Ltd (2006): H7U-MC-IDBA - A Phase 3, Open-Label, Three-Group Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Once-Daily Insulin Glargine - EU-CTR (2006-000247-26). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000247-26	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
374	2007-002957-22	Eli Lilly and Company (2008): H80-MC-GWBR(b) - Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea. - EU-CTR (2007-002957-22). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22	A1
375	2008-006226-34	sanofi-aventis recherche et developpement (2010): EFC10891 - A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. - EU-CTR (2008-006226-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	A1
376	2005-005423-34	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2006): ROP105323 - A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group Comparison of 24 Weeks of Treatment with Ropinirole Immediate Release (IR) Tablets or Ropinirole Prolonged Release / Extended Release (PR/XR) Tablets in Advanced Stage Parkinson's Disease Subjects who are not Adequately Controlled on L-dopa. - EU-CTR (2005-005423-34). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005423-34	A1
377	2018-000789-13	ISA Therapeutics B.V. (2018): ISA101b-HN-01-17 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Oropharyngeal Cancer (OPC) - EU-CTR (2018-000789-13). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13	A1
378	2009-016720-31	Baxter Healthcare Corporation (2010): 250901 - BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level ≥ 2%) Hemophilia B - EU-CTR (2009-016720-31). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31	A1
379	2010-022235-10	Erasmus MC (2013): ITCC-015/EWOG-MDS-Azacytidine-2010 - A Phase I/II study of Azacitidine (Vidaza®) in pediatric patients with newly diagnosed or relapsed high-grade pediatric MDS or JMML - EU-CTR (2010-022235-10). [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022235-10	A1
WHO ICTRP			
380	2005-000405-56	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN CANCER DE MAMA (GEICAM) (2006): GEICAM/2004-06 - RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO COMPARE THE BENEFIT OF ADDING HERCEPTIN TO CAPECITABINE PLUS VINORELBINE AS SECOND LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON OPERABLE OR METASTATIC	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		BREAST CANCER WITH OVEREXPRESSION OF HER-2, WHO HAVE PROGRESSED TO A PREVIOUS LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC DISEASE WITH TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH TAXANES - WHO ICTRP (2005-000405-56). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000405-56-ES	
381	2007-003634-42	Klinikum der Universität München, Standort Großhadern (2007): TRAS-LIQ-2004 - Prospective phase II trial using Capecitabine and Trastuzumab for therapy of female patients with cerebral metastasizing, HER2-overexpressing breast cancer - HERXEL - WHO ICTRP (2007-003634-42). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003634-42-DE	A7
382	2008-007495-20	Roche Austria GmbH (2009): ML22056 - A single arm, open-label, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and trastuzumab combination and sequential capecitabine in patients with HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer after early relapse to adjuvant trastuzumab-containing therapy - WHO ICTRP (2008-007495-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007495-20-AT	A5
383	2009-015981-73	FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) (2009): GERICO 09/0907 - Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 - WHO ICTRP (2009-015981-73). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015981-73-FR	A7
384	2008-003283-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2008): MO21926 - Estudio de fase II abierto, con un solo grupo de tratamiento, de bevacizumab en - WHO ICTRP (2008-003283-20). Stand des Eintrags: 01.06.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003283-20-ES	A5
385	2009-017083-16	GOIM GRUPPO ONCOLOGICO MERIDIONALE (2010): GOIM2905 - A phase II study of metronomic oral chemotherapy with Cyclophosphamide plus Capecitabine combined with Trastuzumab in advanced breast cancer - ND - WHO ICTRP (2009-017083-16). Stand des Eintrags: 03.09.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017083-16-IT	A7
386	2009-017219-13	Deutsche Krebsgesellschaft Sponsor GmbH (2010): 0907-002 - Adjunction with Capecitabin, Lapatinib and Vinorelbin to treat patients with HER2/new-positive, advanced or metastized breast cancer after failure of Trastuzumab - WHO ICTRP (2009-017219-13). Stand des Eintrags: 01.09.2012. [Zugriff: 14.01.2021]. URL:	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017219-13-DE	
387	2005-001546-17	German Breast Group (2005): GBG40 - GeparQuattro: A randomized phase III study exploring the efficacy of Capecitabine given concomitantly or in sequence to EC - Doc with or without Trastuzumab as neoadjuvant treatment of primary breast cancer. - WHO ICTRP (2005-001546-17). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001546-17-DE	A7
388	2007-006025-27	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2008): IEOS380/607 - A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with bevacizumab and erlotinib (BEXE), plus trastuzumab in HER2/neu positive tumors (BEXET), in advanced breast cancer - WHO ICTRP (2007-006025-27). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006025-27-IT	A7
389	2010-021415-16	Boehringer Ingelheim (2011): 1200.67 - Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy - WHO ICTRP (2010-021415-16). Stand des Eintrags: 02.10.2013. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021415-16-FI	A3
390	2012-000598-22	Berufsverband der niedergelassenen gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V.; BNGO e.V. (2013): BNGO/01 - Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer - THOR - WHO ICTRP (2012-000598-22). Stand des Eintrags: 06.01.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000598-22-DE	A7
391	2011-003602-25	Novartis Farmaceutica S.A. (2011): CBEZ235B2203 - Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab - WHO ICTRP (2011-003602-25). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003602-25-ES	A2
392	NCT00006108	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2000): CDR0000068119 LCCC 9904 NCI-G00-1834 UNC-9904 - A Phase II Trial of Xeloda, Every Three Week Taxol and Herceptin in Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00006108). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006108	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
393	NCT00107393	Tohoku University (2005): CDR0000380787 TUGSM-UHA-BC03-01 - Phase II Study of Trastuzumab (Herceptin) and Capecitabine (Xeloda) in Women With Taxanes and Anthracyclines Refractory Metastatic Breast Cancer and HER2 Over-Expression - WHO ICTRP (NCT00107393). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107393	A3
394	NCT00148876	German Breast Group (2005): BIG3-05 GBG 26 - A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare Capecitabine Alone or in Combination With Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer and Progression After Previous Treatment With Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT00148876). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00148876	A3
395	NCT00216073	Hoosier Cancer Research Network (2005): HOG BRE03-61 - A Phase II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin and Trastuzumab (CAPOX-T) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer: Hoosier Oncology Group BRE03-61 - WHO ICTRP (NCT00216073). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216073	A5
396	NCT00440622	Hellenic Oncology Research Group (2007): CT/03.09 - A Multicenter Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus Herceptin Combination Versus the Capecitabine Plus Herceptin Combination in Pretreated Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00440622). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440622	A3
397	NCT00657137	Tragara Pharmaceuticals, Inc. (2008): APRiCOT-B TP2001-202 - A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of Patients With HER2/Neu+ Breast Cancer Who Have Failed Trastuzumab and Chemotherapy Including a Taxane - WHO ICTRP (NCT00657137). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657137	A2
398	NCT00795678	Case Comprehensive Cancer Center (2008): CASE 4107 CASE4107 P30CA043703 - Clinical Study to Assess Entry of Chemotherapeutic Agents Into Brain Metastases in Women With Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00795678). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795678	A5
399	NCT01038466	Contact Asia Pacific (2009): CB.0901 - Follow-Up Observational Study In CHAT Trial Participants With Advanced And/Or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2, Who Were Randomised To Receive Trastuzumab And Docetaxel With Or Without Capecitabine - WHO ICTRP (NCT01038466). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038466	A5
400	NCT01238029	Sponsor GmbH (2010): 0907-002 - Combinational Therapy of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine for the Treatment of	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Patients With her2/Neu Positive, Relapsed or Metastatic Breast Carcinoma Following Treatment Failure With Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT01238029). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238029	
401	NCT01387295	Dorte Nielsen (2011): MA 0918 - Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer A Phase II Trial in Patients With Limited Extrahepatic Disease - WHO ICTRP (NCT01387295). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387295	A5
402	NCT01641406	Auxilio Mutuo Cancer Center (2012): NAC CCAM 11-01 - "Phase II Study of PET Guided Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) and Oncotype Guided Hormonal Therapy of Breast Cancer" - WHO ICTRP (NCT01641406). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641406	A5
403	2008-005713-22	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): TDM4370g/BO21977 - Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab - WHO ICTRP (2008-005713-22). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-ES	A2
404	NCT01985893	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (2013): BNGO/01 THOR - Randomised, Open-label Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Trastuzumab-resistant HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01985893). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985893	A2
405	2015-003400-24	Lilly S.A. (2015): I3Y-MC-JPBZ - monarchER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - monarchER - WHO ICTRP (2015-003400-24). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES	A3
406	2004-002030-19	AUSTRIAN BREAST CANCER STUDY GROUP (2005): ABCSG-24 NCT00309556 - A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF to epirubicin and docetaxel + G-CSF as neoadjuvant treatment for early HER-2 negative breast cancer and comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF ± trastuzumab to epirubicin and docetaxel + G-CSF ± trastuzumab as neoadjuvant treatment for	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		early HER-2 positive breast cancer - ABCSG Studie 24 - WHO ICTRP (2004-002030-19). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002030-19-AT	
407	NCT02656589	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (2016): SSC201512 - A Perspective Study of the Predictive Value of microRNA in Patients With HER2 Positive Advanced Stage Breast Cancer Who Were Treated With Herceptin - WHO ICTRP (NCT02656589). Stand des Eintrags: 02.10.2016. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656589	A5
408	2009-014821-17	Herlev Hospital (2009): MA0918 - Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin®) in patient with non-resectable liver metastases from breast cancer. - WHO ICTRP (2009-014821-17). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014821-17-DK	A5
409	2009-014863-37	Herlev hospital (2009): MA0919 - Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin (R)) in patients with non-resectable liver metastases from breast cancer - WHO ICTRP (2009-014863-37). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014863-37-DK	A3
410	2012-001547-46	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2012): MO28230 - Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients - WHO ICTRP (2012-001547-46). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001547-46-ES	A2
411	2008-006801-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2009): MO22324 - A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) - PHEREXA - WHO ICTRP (2008-006801-17). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006801-17-AT	A3
412	NCT00127933	Hoffmann-La Roche (2005): ML18530 - An Open-label Study of Xeloda Plus Taxotere on Treatment Response in Patients With HER2-neu-negative, and the Addition of Herceptin for HER2-neu-positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00127933). Stand des	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127933	
413	NCT00479856	GlaxoSmithKline (2007): EGF108916 - An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combination with Chemotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Breastcancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvantsetting. - WHO ICTRP (NCT00479856). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00479856	A5
414	NCT01132664	Novartis Pharmaceuticals (2010): 2009-015417-46 CBKM120X2107 - A Phase Ib/II, Open Label, Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of BKM120 in Combination With Trastuzumab in Patients With Relapsing HER2 Overexpressing Breast Cancer Who Have Previously Failed Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT01132664). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132664	A5
415	NCT01290718	Hoffmann-La Roche (2011): ML21833 - Study of Trastuzumab Combined With Capecitabine on HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Pretreated With Trastuzumab and Taxanes or HER2- Positive Breast Cancer Patients Relapsed From (Neo)Adjuvant Therapy of Trastuzumab and Taxanes - WHO ICTRP (NCT01290718). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01290718	A5
416	NCT02748213	Hoffmann-La Roche (2016): MO16419 - An Open-Label, Randomized Phase II Study of Herceptin (Trastuzumab), Taxotere (Docetaxel), and Xeloda (Capecitabine) in Combination, Versus Herceptin (Trastuzumab) Plus Taxotere (Docetaxel), in Patients With Advanced and/or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2 - WHO ICTRP (NCT02748213). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748213	A3
417	NCT00093808	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2004): CDR0000390344 NCCTG-N0337 NCI-2012-02625 - Phase II Study of Capecitabine in Combination With Vinorelbine and Trastuzumab for the First- or Second-Line Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00093808). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093808	A5
418	NCT00721630	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2008): 08-025 - Phase II Study of a Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) -Refractory, Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00721630). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721630	A5
419	NCT02213744	Merrimack Pharmaceuticals (2014): MM-302-02-02-03 - A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients With Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02213744). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213744	
420	NCT02338245	Aslan Pharmaceuticals (2015): ASLAN001-003 - Randomized Phase 2A/2B Study to Compare the Efficacy and Safety of ASLAN001 + Capecitabine to Lapatinib + Capecitabine in Patients With HER 2-Positive MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab Therapy - WHO ICTRP (NCT02338245). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338245	A2
421	2014-003159-73	Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (2015): 107006 MM-302-02-02-03 - HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer - WHO ICTRP (2014-003159-73). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003159-73-DE	A7
422	2017-001994-18	Synthon Biopharmaceuticals BV (2017): SYD985.002 - A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer - WHO ICTRP (2017-001994-18). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-ES	A7
423	2005-003944-68	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2005): EGF105084 - A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy - WHO ICTRP (2005-003944-68). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003944-68-SE	A3
424	KCT0003425	NCC Hospital (1-15): NCT03755141 - Open label, multicenter, prospective phase II study to investigate the efficacy and safety of Trastuzumab biosimilar (Herzuma®) plus treatment of physician's choice (TPC) in Patients with HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Progressed after 2 or more HER-2 directed Chemotherapy - WHO ICTRP (KCT0003425). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003425	A3
425	JPRN-UMIN000005219	West Japan Oncology Group (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005219). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005219	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
426	JPRN-UMIN000006464	West Japan Oncology Group (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006464). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006464	A7
427	JPRN-UMIN000012030	Saitama Breast Cancer Clinical Study Group (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000012030). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012030	A5
428	JPRN-UMIN000012208	Kurume University Hospital (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000012208). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012208	A5
429	JPRN-UMIN000018383	St Marianna University School of Medicine (2015): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000018383). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018383	A5
430	2008-000673-38	Novartis Pharma Services AG (2008): EGF111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. - WHO ICTRP (2008-000673-38). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000673-38-DE	E
431	2018-000221-31	Daiichi Sankyo Inc. (2018): 2018-000221-31-GB DS8201-A-U301 NCT03523585 - Testing a new targeted therapy (DS-8201a) against other targeted and chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. - WHO ICTRP (2018-000221-31). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000221-31-BE	A7
432	2011-000509-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2011): BO25734/TDM4997g NCT01419197 - A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA - WHO ICTRP (2011-000509-29). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-GB	A2
433	2005-002084-85	GBG Forschungs GmbH (2005): GBG26/TBP (UK sponsor ID-MO05/7222) - - WHO ICTRP (2005-002084-85). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002084-85-GB	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
434	2010-022737-28	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (2011): CO10/9344 - A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPatiNib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es - LANTERN - WHO ICTRP (2010-022737-28). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022737-28-GB	E
435	2017-001994-18	Synthon Biopharmaceuticals BV (2017): 2017-001994-18-ES SYD985.002 - A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer - WHO ICTRP (2017-001994-18). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-NL	A7
436	JPRN-UMIN000018202	Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) (2015): - A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer (Study of Perjeta re-treatment for clinical outcomes) - JBCRG-M05(PRECIOUS) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000018202). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018202	A3
437	2017-001994-18	Synthon Biopharmaceuticals BV (2017): 2017-001994-18-ES SYD985.002 - A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer - WHO ICTRP (2017-001994-18). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-SE	A7
438	JPRN-JapicCTI-184223	DAIICHI SANKYO CO., LTD. (2018): NCT03734029 - A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184223). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223	A3
439	2004-000748-26	Pierre Fabre Ibárica, S.A. en representaci3n de Pierre Fabre Mádicamente (2004): Not applicable PM0259CA215B0 - Phase II trial of oral vinorelbine in combination with capecitabine and trastuzumab as first line therapy in women with previously untreated HER2 positive metastatic breast cancer. - Not applicable - WHO ICTRP (2004-000748-26). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff:	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000748-26-ES	
440	ISRCTN58771616	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (UK) (2011): CO10/9344 - A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing Lapatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer developing brain metastasis/es - WHO ICTRP (ISRCTN58771616). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58771616	A7
441	2019-004493-26	AstraZeneca AB (2020): 2019-004493-26-HU D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 - WHO ICTRP (2019-004493-26). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-BE	A7
442	2019-004493-26	AstraZeneca AB (2020): D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 - WHO ICTRP (2019-004493-26). Stand des Eintrags: 02.10.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU	A7
443	2019-004493-26	AstraZeneca AB (2020): D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 - WHO ICTRP (2019-004493-26). Stand des Eintrags: 01.11.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE	A7
444	JPRN-jRCT2061200028	Nagao Kiminori (2020): NCT04494425 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting - DESTINY-Breast06 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2061200028). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
445	CTRI/2011/07/001865	Genentech Inc (2011): BO21977 NCT00829166 TDM4370g - A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB-MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB-BASED THERAPY - EMILIA - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001865). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865	A7
446	CTRI/2020/09/028041	AstraZeneca AB (2020): D9670C00001 Version 2.0, 22 May 2020 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab - WHO ICTRP (CTRI/2020/09/028041). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041	A7
447	NCT00130507	Spanish Breast Cancer Research Group (2005): GEICAM 2004-06 - Randomized Trial to Assess the Benefit of Adding Trastuzumab to Capecitabine and Vinorelbine as Second Line for HER2positive Breast Cancer Patients With Locally Advanced or Metastatic Disease, Previously Treated With Trastuzumab and Taxanes - WHO ICTRP (NCT00130507). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00130507	A3
448	NCT00194779	University of Washington (2005): 6278 NCI-2011-00934 - A Study of Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus G-CSF Followed by Weekly Paclitaxel as Neoadjuvant Therapy for Resectable, Hormone Receptor Negative or Hormone Receptor Positive, HER-2/Neu Positive Breast Cancer Followed by a Novel Regimen of Capecitabine, Methotrexate and Vinorelbine for Patients Who Do Not Have Either a Macroscopic or Microscopic Pathologic Complete Response, a Phase II Study - WHO ICTRP (NCT00194779). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194779	A3
449	NCT00684983	National Cancer Institute (NCI) (2008): CDR0000596070 N0733 NCCTG N0733 NCCTG-N0733 NCI-2009-00665 PN0733_A15PAMDREW01 U10CA025224 U10CA180821 - Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib With or Without IMC-A12 in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and an Anthracycline and/or a Taxane - WHO ICTRP (NCT00684983). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684983	A2
450	NCT00807859	Amgen (2008): 20062042 - An Open-Label Study of AMG 386 in Combination With Either Paclitaxel and Trastuzumab or Capecitabine and Lapatinib in Subjects With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00807859). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807859	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
451	NCT00820222	Novartis Pharmaceuticals (2009): 111438 - A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00820222). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820222	E
452	NCT00885755	Hoffmann-La Roche (2009): 2008-004013-94 MO22004 - A Prospective Study to Evaluate Alterations in Molecular Biomarkers in HER2 Neu Positive Metastatic Breast Cancer Together With Assessment of Trastuzumab Use Beyond Progression After Initial Response to Trastuzumab-taxane Based Treatment - WHO ICTRP (NCT00885755). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885755	A5
453	NCT01026142	Hoffmann-La Roche (2009): 2008-006801-17 MO22324 - A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab, in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) - WHO ICTRP (NCT01026142). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026142	A3
454	NCT01300962	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2011): 11-0060 LCCC 1024 - A Four Part, Phase I Dose-Escalation Study of the Combinations of Concurrent BKM120 and Capecitabine, or Concurrent BYL719 and Capecitabine, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Trastuzumab, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01300962). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300962	A5
455	NCT01387373	Dorte Nielsen (2011): MA 0919 - Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer. A Phase II Trial - WHO ICTRP (NCT01387373). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387373	A5
456	NCT01494662	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 11-344 TBCRC 022 - A Phase II Trial of HKI-272 (Neratinib), Neratinib and Capecitabine, and Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer and Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT01494662). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494662	A2
457	NCT01702558	Hoffmann-La Roche (2012): 2012-001547-46 MO28230 - Phase I Study of the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients, Followed by a Randomized, Open-Label Phase II Study of Trastuzumab Emtansine and Capecitabine Versus Trastuzumab	A2

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Emtansine Alone in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01702558). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702558	
458	NCT01783756	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2013): 12-001358 NCI-2013-00082 TRIO-US B09 - Phase 1b/2 Single-arm Trial Evaluating the Combination of Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for the Treatment of Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer With CNS Progression After Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT01783756). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783756	A5
459	NCT01873833	University of Southern California (2013): 1B-12-10 NCI-2013-01086 P30CA014089 - Phase II Trial of Metronomic Capecitabine and Cyclophosphamide With Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-Based Regimen - WHO ICTRP (NCT01873833). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01873833	A5
460	NCT02000882	US Oncology Research (2013): 11025 CBKM120ZUS39T - Phase II Multicenter Single-arm Study of BKM120 Plus Capecitabine for Breast Cancer Patients With Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT02000882). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000882	A5
461	NCT02025192	Seagen Inc. (2013): ONT-380-005 - A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02025192). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025192	A5
462	NCT02229149	US Oncology Research (2014): 13011 ML29212 - Randomized Phase II Trial of Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Versus Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab In Women With Pretreated, HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC) - WHO ICTRP (NCT02229149). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229149	A3
463	NCT02297230	NYU Langone Health (2014): 10289 - Locally Advanced Breast Cancer: Individualized Treatment Based On Tumor Molecular Characteristics - WHO ICTRP (NCT02297230). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02297230	A5
464	NCT02344472	Prof. W. Janni (2015): 2014-002249-22 D-V - DETECT V / CHEVENDO A Multicenter, Randomized Phase III Study to Compare Chemo- Versus Endocrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) Plus Kisqali® (Ribociclib) in Patients	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer. - WHO ICTRP (NCT02344472). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344472	
465	NCT02362958	Sun Yat-sen University (2015): SYSUCC-005 - Sun Yat-sen University Cancer Center - WHO ICTRP (NCT02362958). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362958	A5
466	NCT02422199	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2015): HR-BLTN-I/II-MBC - A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT02422199). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422199	A2
467	NCT02492711	MacroGenics (2015): CP-MGAH22-04 - A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment - WHO ICTRP (NCT02492711). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492711	A3
468	NCT02514681	Japan Breast Cancer Research Group (2015): JBCRG-M05 - A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Advanced Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02514681). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514681	A3
469	NCT02614794	Seagen Inc. (2015): 2015-002801-12 ONT-380-206 - Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs Placebo in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02614794). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614794	A3
470	NCT03500380	RemeGen (2018): RC48-C006 - A Randomized, Multicenter, Phase II Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody-MMAE Conjugate For Injection in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03500380). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500380	A2
471	NCT03501979	University of Alabama at Birmingham (2018): UAB 1794 - A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03501979). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501979	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
472	NCT03734029	Daiichi Sankyo, Inc. (2018): 184223 2018-003069-33 DESTINY-B04 DS8201-A-U303 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects - WHO ICTRP (NCT03734029). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029	A3
473	NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute (2019): NCI-2020-02743 STUDY00015588 - Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME - WHO ICTRP (NCT03878524). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A5
474	NCT03925233	Xijing Hospital (2019): KY20182079-F-1 - Sensitivity Detection and Drug Resistance Mechanism of Breast Cancer Therapeutic Drugs Based on Organ-like Culture - WHO ICTRP (NCT03925233). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03925233	A5
475	NCT04001621	Fudan University (2019): HR-BLTN-003 - Phase II Study of Pyrotinib in Combination With Capecitabine in Patients With Trastuzumab-resistant HER2-positive Advanced Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04001621). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001621	A5
476	NCT04095390	Jinming Yu (2019): HR-BLTN-010 - A Phase ? Trial Program Exploring The Integration Of Novel HER2-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Pyrotinib and CDK4/6 Inhibitor SHR6390 Into Current Chemotherapy/Endocrine Therapy Regimes For Prior Trastuzumab-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04095390). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095390	A3
477	NCT04170595	Genor Biopharma Co., Ltd. (2019): GENOR GB221-002 - A Randomized, Multicenter, Phase I/IIa Clinical Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Immunogenicity of GB221 for Injection for the Treatment of HER2-positive Breast Cancer Patients - WHO ICTRP (NCT04170595). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170595	A7
478	NCT04220203	Seagen Inc. (2020): SGNTUC-021 - A Multicenter, Open-label, Treatment Protocol of Tucatinib in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04220203). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220203	A5
479	NCT04246502	Shandong Cancer Hospital and Institute (2020): Shandong CHI-11 - A Phase 2, Randomized, Evaluate Efficacy and Safety of Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04246502). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246502	
480	NCT04262804	Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. (2020): ZL-1302-002 - A Randomized, Open-Label, Multiple-center, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Chinese Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies - WHO ICTRP (NCT04262804). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262804	A7
481	NCT04296162	Fudan University (2020): 1503144-7 - A Phase II Study to Assess the Effectiveness and Safety of Oral Vinorelbine or Capecitabine Combined With Trastuzumab as Adjuvant Treatment for Patients With Lymph Node Negative, HER-2 Positive and Small Tumor Size Breast Cancer (ORCHID) - WHO ICTRP (NCT04296162). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296162	A3
482	NCT04302441	Fudan University (2020): FUSCC-162-9 - A Study to Evaluate Vinorelbine Plus Capecitabine Combined With Trastuzumab as the Adjuvant Treatment of HER2 Positive Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT04302441). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302441	A3
483	NCT04337658	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2020): FAVOR - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anti-HER2 Therapy Plus Fulvestrant or Capecitabine in First-line Treatment of Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases, Stage IV Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04337658). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337658	A3
484	NCT04383275	Fudan University (2020): SCHBCC-N030 - An Open-label, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Oral Chemotherapy or Endocrine Therapy in Patients With HER-2 Positive Stage I Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04383275). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383275	A5
485	NCT04509596	Dizal Pharmaceuticals (2020): DZ2019HE001 - A Phase I, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or DZD1516 in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive (HER2+) Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT04509596). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509596	A2
486	NCT04556773	AstraZeneca (2020): D967JC00002 - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to	A5

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) - WHO ICTRP (NCT04556773). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773	
487	NCT00781612	Genentech, Inc. (2008): 2010-021067-32 BO25430 TDM4529g - An Open-Label, Multicenter Extension Study of Trastuzumab Emtansine Administered as a Single Agent or in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Trastuzumab Emtansine Study - WHO ICTRP (NCT00781612). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781612	A5
488	NCT01471847	Novartis Pharmaceuticals (2011): CBEZ235B2203 - A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab - WHO ICTRP (NCT01471847). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471847	A2
489	NCT03084939	Hoffmann-La Roche (2017): BO29919 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy - WHO ICTRP (NCT03084939). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084939	A2
490	NCT04158258	Hoffmann-La Roche (2019): MO39485 - A STUDY TO OBSERVE PATIENTS CHARACTERISTICS, TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BREAST CANCER IN LATIN AMERICA - WHO ICTRP (NCT04158258). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158258	A5
491	NCT04494425	AstraZeneca (2020): D9670C00001 - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - WHO ICTRP (NCT04494425). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04494425	A3
492	DRKS00003643	Genentech (2012): BO21977 NCT00829166 TDM4370g - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy - EMILIA - WHO ICTRP (DRKS00003643). Stand	A7

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003643	
493	DRKS00008184	Prof. W. Janni (2017): 2014-002249-22 D-V NCT02344472 - DETECT V / CHEVENDO CHemo- Versus ENDOcrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (DRKS00008184). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008184	A7
494	DRKS00007744	Hoffmann-La Roche (2015): 2008-006801-17 MO22324 NCT01026142 - A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) - WHO ICTRP (DRKS00007744). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007744	A7
495	RPCEC00000329	Roche Servicios S.A. (2020): MO39485 - A study to observe patients characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with newly diagnosed breast cancer in Latin America. - LatinaBreast - WHO ICTRP (RPCEC00000329). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000329	A5
496	PER-082-14	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (2015): - PHASE I STUDY OF THE COMBINATION OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) AND CAPECITABINE IN HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER AND HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS, FOLLOWED BY A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE AND CAPECITABINE VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE ALONE IN HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER - WHO ICTRP (PER-082-14). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-082-14	A7
497	PER-105-10	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., (2011): EUCTR2008-006801-17-AT NCT01026142 - A MULTICENTER RANDOMIZED STUDY TO COMPARE THE COMBINATION TRASTUZUMAB AND CAPECITABINE, WITH OR WITHOUT PERTUZUMAB ON PROGRESSION FREE SURVIVAL, AS 2ND-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER PREVIOUS TREATMENT WITH TRASTUZUMAB. (PHEREXA) - WHO ICTRP (PER-105-10). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-105-10	A3

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HER2CLIMB

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Vergleich der Wirkung von Tucatinib vs. Placebo, jeweils in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab auf das progressionsfreie Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS), basierend auf der Bewertung des unabhängigen zentralen Reviews (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR) gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> Version 1.1 (RECIST1.1)</p> <p><u>Zentrale sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmen der Wirkung von Tucatinib auf das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) • Bestimmen der Wirkung von Tucatinib bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline, definiert als Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, gegenwärtig vorliegenden Hirnmetastasen oder eindeutigen Hirnläsionen, basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der Wirkung von Tucatinib auf die objektive Ansprechrare (<i>Objective Response Rate</i>, ORR), basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1 <p><u>Weitere sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmen der Wirkung von Tucatinib auf das PFS, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der Wirkung von Tucatinib auf die ORR, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) auf Tucatinib, jeweils basierend auf der Bewertung des BICR und des Prüfarztes gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der klinischen Benefitrate (<i>Clinical Benefit Rate</i>, CBR) von Tucatinib, jeweils basierend auf der Bewertung des BICR und des Prüfarztes gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL) und gesundheitsökonomischer Aspekte unter Therapie mit Tucatinib vs. Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>HER2CLIMB ist eine randomisierte, parallele, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie der Phase-2.</p> <p>Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab und • Placebo + Capecitabin + Trastuzumab <p>erfolgte im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline (ja, nein), <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG)-Performance-Status (0, 1) und Region (USA, Kanada, Rest der Welt).</p> <p>Aufgrund der geringen Anzahl der in Kanada rekrutierten Patienten, wurden die Strata USA und Kanada gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><i>Relevante globale Amendments vor Randomisierung des ersten Patienten</i></p> <p><u>Version 2 – Global, 25. September 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen der geplanten Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS auf Empfehlung der FDA <p><u>Version 3 – Global, 26. Januar 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen der numerischen Grenze für die Größe bestimmter Hirnmetastasen in den Einschlusskriterien um den Ausschluss von Hochrisikopatienten, für die eine lokale Therapie geeigneter sein könnte, an Hand des klinischen Bildes anstatt der Größe der Hirnmetastasen zu ermöglichen <p><i>Relevante globale Amendments nach Randomisierung des ersten Patienten</i></p> <p><u>Version 4 – Global, 21. März 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Befähigung des Prüfarztes, zur Entblindung eines Patienten aufgrund eines alarmierenden arzneimittelbezogenen Ereignisses, ohne vorher den Sponsor zu kontaktieren <p><u>Version 5 – Global, 06. Juli, 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Bewertungskriterien für den primären Endpunkt PFS von <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases</i> (RANO-BM) zu den validierten und im regulatorischen Umfeld etablierten RECIST1.1 Kriterien <p><u>Version 6 – Global, 29. November 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl von ca. 180 auf 480 um eine größere statistische Power für den primären und zentrale sekundäre Endpunkte zu erreichen • Änderung der Reihenfolge der sekundären Endpunkte PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen und OS in der Testhierarchie, basierend auf einem persönlichen Gespräch mit der FDA • Anpassung des Stratifizierungsfaktors „Region“ • Hinzufügen von Herzinsuffizienz in den <i>Safety Plan</i> für Kardiotoxizität <p><u>Version 7 – Global, 30. August, 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen der Voraussetzung einer vorherigen Taxan-Therapie um den Einschluss von Patienten zu ermöglichen, bei denen Taxane kontraindiziert sind und die daher Pertuzumab in Kombination mit einer anderen cytotoxischen Therapie oder einer hormonellen Therapie erhalten haben. • Hinzufügen von Endpunkten zur HRQoL und gesundheitsökonomischen Aspekten • Streichen der Interimsanalyse für den primären Endpunkt (PFS) auf Empfehlung der FDA <p><u>Version 8 – Global, 12. November 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl von 480 auf 600 und Verlängerung der Studienaufnahme auf 48 Monate um die statistische Power für die Endpunkte PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen (PFS_{BM}) und OS zu erhöhen • Änderung der statistischen Testprozedur von hierarchisch zu parallel für die sekundären Endpunkte PFS_{BM} und OS um das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>parallele Testen des klinisch relevanten Endpunkts OS mit dem anderen zentralen sekundären Endpunkt PFS_{BM} zu ermöglichen</p> <p><u>Version 9 – Global, 28. Februar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen der potenziellen Interaktion von Tucatinib mit CYP3A (Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A) Substraten <p><u>Version 10 – Global, 25. März 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassen des Analysezeitpunkts für den primären Endpunkt PFS in Absprache mit der FDA. Die Analyse erfolgt abhängig von der Anzahl der Ereignisse bei den ersten 480 randomisierten Patienten und nach Einschluss aller Patienten in die Studie Zusätzliche Klarstellung für den Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse für OS, die dann durchgeführt werden sollte, falls PFS_{BM} bei der ersten Analyse statistisch signifikant und OS bei der ersten Interimsanalyse nicht statistisch signifikant ist. <p><i>Relevante länderspezifische Amendments nach Randomisierung des ersten Patienten</i></p> <p><u>Version 6.3 – Österreich, 08. Juni 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschluss der gleichzeitigen Teilnahme an anderen klinischen Interventionsstudien <p><u>Version 6.4 - Tschechien, 27. Juni 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen von Lebendimpfstoffen zu den verbotenen Begleitmedikationen <p><u>Version 7.21 – Frankreich, 19. Oktober 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Erhöhung des Grenzwerts für Thrombozytenzahl und Streichen des Kriteriums zum Serumkreatinin für Patienten ≤ 45 kg in den Einschlusskriterien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Histologisch bestätigter HER2-positiver Brustkrebs; HER2-Status bestätigt durch In-Situ-Hybridisierung (ISH) oder Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) oder Immunhistochemie (IHC) <ol style="list-style-type: none"> Gewebeproben müssen zur Bestimmung des HER2-Status vor Randomisierung an ein vom Sponsor bestimmtes, zentrales Labor gesendet werden Zentral bestätigter HER2-Status (IHC, ISH oder FISH) aus einer vorherigen Studie kann mit Zustimmung des Sponsors herangezogen werden Vorherige Behandlung mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin Progression des nicht-resizierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach der letzten systemischen Therapie (durch den Prüfarzt bestätigt) oder Intoleranz gegenüber der letzten systemischen Therapie Messbare oder nicht-messbare Erkrankung nach RECIST1.1 Zum Zeitpunkt der Zustimmung mindestens 18 Jahre alt EGOG PS 0 oder 1 Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten nach Einschätzung des Prüfarztes Adäquate Nierenfunktion, definiert als:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5$-mal <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN); Ausnahme: Patienten mit bekanntem Gilbert's Syndrom dürfen eingeschlossen werden, wenn das konjugierte Bilirubin $\leq 1,5$-mal ULN beträgt</p> <p>b. Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST, SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT, SGPT) ≤ 2-mal ULN (≤ 5-mal ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen)</p> <p>9. Adäquate hämatologische Parameter, definiert als:</p> <p>a. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$</p> <p>b. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl von $75\text{--}100 \times 10^3/\mu\text{l}$ dürfen mit Zustimmung des medizinischen Monitors eingeschlossen werden</p> <p>c. Hämoglobin ≥ 9 g/dl</p> <p>d. Bei Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Transfusion erhalten haben, muss diese ≥ 14 Tage vor Behandlungsbeginn erfolgt sein, um adäquate hämatologische Parameter unabhängig von der Transfusion zu bestimmen</p> <p>10. Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min berechnet nach institutioneller Guideline oder bei Patienten ≤ 45 kg KG Serumkreatinin innerhalb der institutionellen Grenzen für Normalwerte</p> <p>11. <i>International Normalized Ratio</i> (INR) und activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) $\leq 1,5$ x ULN außer unter Medikation, die INR und aPTT verändert (Warfarin und andere Cumarinderivate waren verboten)</p> <p>12. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 50 %, gemessen per Echokardiogramm oder <i>Multigated Acquisition</i> (MUGA)-Scan innerhalb von 4 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>13. Bei gebärfähigen Frauen, negatives Ergebnis eines Serum-Schwangerschaftstests, der innerhalb von 7 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt wurde.</p> <p>14. Bei gebärfähigen Frauen und Männern mit gebärfähigen Partnerinnen, Anwendung geeigneter Verhütungsmethoden bis 7 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>15. Schriftliche Einwilligungserklärung, die durch das institutionelle Review Board (IRB) / die institutionelle Ethikkommission (IEC) genehmigt wurde, vor Beginn jeglicher studienbezogener Maßnahmen, die nicht Teil der Standardtherapie des Patienten sind</p> <p>16. Patienten müssen bereit und in der Lage dazu sein, die Studienmaßnahmen einzuhalten</p> <p><u>ZNS-Einschlusskriterien:</u></p> <p>In der Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (KM-MRT) des Gehirns beim Screening, müssen Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>17. Kein Hinweis auf Hirnmetastasen</p> <p>18. Unbehandelte Hirnmetastase, die keiner sofortigen lokalen Therapie bedürfen. Für Patienten mit unbehandelten ZNS-Läsionen $> 2,0$ cm in der KM-MRT beim Screening ist die Absprache mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem medizinischen Monitor und dessen Zustimmung vor Einschluss des Patienten notwendig</p> <p>19. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen</p> <p>a. Hirnmetastasen, die zuvor mit lokaler Therapie behandelt wurden, dürfen entweder seit der Behandlung stabil sein, oder seit der vorherigen lokalen Therapie fortgeschritten sein, sofern nach Ansicht des Prüfarztes keine klinische Indikation zur sofortigen erneuten Behandlung mit lokaler Therapie besteht</p> <p>b. Patienten, die aufgrund von Hirnmetastasen, die während des Screening-MRT neu identifiziert wurden, mit lokaler ZNS-Therapie behandelt werden, können für den Einschluss in die Studie geeignet sein, wenn alle der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <p>i. Zeit seit der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) \geq 21 Tage, Zeit seit der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) \geq 7 Tage, oder Zeit seit der chirurgischen Resektion \geq 28 Tage, jeweils vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>ii. Messbare Erkrankung in anderen Arealen des Körpers</p> <p>c. Relevante Dokumentation jeglicher ZNS-Therapie muss verfügbar sein, um die Klassifizierung von Target- und non-Target-Läsionen zu ermöglichen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Vorherige Behandlung mit:</p> <p>a. Lapatinib innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Studienmedikation (außer wenn Lapatinib für \leq 21 Tage gegeben und aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder schwere Toxizität abgesetzt wurde)</p> <p>b. Neratinib, Afatinib oder andere experimentelle HER2/EGFR- oder HER2-gerichtete TKI zu jeglichem Zeitpunkt</p> <p>2. Vorherige Behandlung mit Capecitabin in der metastasierten Situation (außer wenn Capecitabin für \leq 21 Tage gegeben und aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder schwere Toxizität abgesetzt wurde). Patienten, die Capecitabin in der (neo-) adjuvanten Situation, mindestens 12 Monate vor Beginn der Studienmedikation erhalten haben, sind für die Studie geeignet</p> <p>3. Folgende kumulative Anthrazyklin-Dosen in der Vergangenheit:</p> <p>a. Doxorubicin $>$ 360 mg/m²</p> <p>b. Epirubicin $>$ 720 mg/m²</p> <p>c. Mitoxantron $>$ 120 mg/m²</p> <p>d. Idarubicin $>$ 90 mg/m²</p> <p>e. Liposomales Doxorubicin (z. B. Doxil, Caelyx, Myocet) $>$ 550 mg/m²</p> <p>4. Allergische Reaktionen gegen Trastuzumab, Capecitabin oder Substanzen, die chemisch oder biologisch ähnlich zu Tucatinib sind, mit Ausnahme von Infusionsreaktionen des Grades 1 oder 2 im Zusammenhang mit Trastuzumab, die erfolgreich behandelt wurden oder bekannte Allergie gegen eines der Prüfarzneimittel.</p> <p>5. Behandlung mit jeglicher systemischer anti-neoplastischer Therapie (einschließlich hormoneller Therapie), nicht-ZNS Bestrahlung oder experimentelle Substanz \leq 3 Wochen vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten Dosis der Studienmedikation oder aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Ausnahme von <i>Gonotropin-Releasing Hormon (GnRH)</i>-Agonisten zur ovariellen Suppression bei prä-menopausalen Frauen, die als Begleitmedikation erlaubt waren.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Jegliche Toxizität im Zusammenhang mit vorheriger anti-neoplastischer Therapie, die nicht zu \leq Grad 1 abgeklungen sind, mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Alopecie und Neuropathie, die zu \leq Grad 1 abgeklungen sein müssen und • Kongestive Herzinsuffizienz \leq Grad 1 zum Zeitpunkt des Auftretens und vollständig abgeklungen 7. Klinisch signifikante kardiopulmonale Erkrankung, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Ventrikuläre Arrhythmie, die einer Therapie bedarf • Unkontrollierte Hypertensie (definiert als persistierender systolischer Blutdruck > 150 mm Hg und / oder > 100 mm Hg systolisch) oder • Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte 8. Bekannter Myokardinfarkt oder instabile <i>Angina pectoris</i> innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation 9. Bekannte Träger von Hepatitis B oder C oder bekannte chronische Lebererkrankung 10. HIV-positiv 11. Schwanger, stillend, oder eine Schwangerschaft planend 12. Eine Therapie mit Warfarin oder einem anderen Cumarin-Derivat benötigt (nicht-Cumarin Antikoagulanzen sind erlaubt) 13. Unfähig, Tabletten zu schlucken oder schwere gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption von Arzneistoffen verhindern 14. Starker CYP3A4 Induktor / Inhibitor oder starker CYP2C8 Induktor / Inhibitor innerhalb von 3 Halbwertszeiten 15. Bekannte Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DDH)-Defizienz 16. Aus jeglichem Grund nicht in der Lage, sich einer KM-MRT des Gehirns zu unterziehen 17. Jegliche anderen medizinischen, sozialen oder psychosozialen Faktoren, die nach Ansicht des Prüfarztes das Einhalten der Studienmaßnahmen beeinflussen 18. Hinweis auf eine andere maligne Erkrankung, die systemische Therapie erfordert, innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn <p><u>ZNS-Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Basierend auf der KM-MRT des Gehirns bei Screening, dürfen Patienten keines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 19. Jegliche unbehandelte Hirnläsion $> 2,0$ cm, sofern diese nicht mit dem medizinischen Monitor besprochen wurde und dieser seine Erlaubnis zum Einschluss gegeben hat 20. Andauernde Anwendung systemischer Kortikosteroide zur Kontrolle der Symptome von Hirnmetastasen mit > 2 mg/Tag Dexamethason oder äquivalent. Patienten mit einer dauerhaften stabilen Dosis von ≤ 2 mg Dexamethason oder äquivalent können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in Absprache mit dem medizinischen Monitor und nach dessen Zustimmung für die Studie geeignet sein</p> <p>21. Jegliche Hirnläsionen, die sofortiger lokaler Therapie bedürfen, einschließlich (aber nicht eingeschränkt auf) Läsionen in einem Areal, in dem eine Vergrößerung oder ein behandlungsbezogenes Ödem ein Risiko für den Patienten darstellt (z. B. Läsionen des Hirnstamms). Patienten, die sich einer lokalen Therapie solcher Läsionen unterziehen, die im Screening-MRT identifiziert wurden, können entsprechend ZNS-Einschlusskriterium 19b trotzdem für die Studie geeignet sein</p> <p>22. Bekannte oder aktuelle vom Prüfarzt dokumentierte Leptomenigeose</p> <p>23. Schlecht kontrollierte (> 1/Woche) generalisierte oder komplexe partielle Krampfanfälle oder manifeste neurologische Progression aufgrund von Hirnmetastasen trotz ZNS-gerichteter Therapie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an <u>155 Zentren in 15 Ländern durchgeführt</u> : USA, Frankreich, Großbritannien, Australien, Kanada, Spanien, Dänemark, Deutschland, Israel, Belgien, Italien, Österreich, Portugal, Tschechien, Schweiz
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tucatinib 300 mg oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus • Capecitabin 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Trastuzumab intravenös (i.v.): Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) i.v., gefolgt von 6 mg/kg KG Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab subkutan (s.c.) 600 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (keine Initialdosis) <p><u>Capecitabin + Trastuzumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus • Capecitabin 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Trastuzumab i.v.: Initialdosis von 8 mg/kg KG i.v. an Tag 1, gefolgt von 6 mg/kg KG Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <i>oder</i> Trastuzumab s.c. 600 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (keine Initialdosis) <p><u>Behandlungsdauer (beide Behandlungsarme)</u> Die Behandlung wurde bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression, Widerruf der Einwilligung oder Studienende weitergeführt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1) oder Tod jeglicher Ursache; das zuerst eintretende Ereignis wurde gewertet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS_{BM} in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline oder eindeutiger Hirnläsionen im Screening-MRT, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1) oder Tod jeglicher Ursache; das zuerst eintretende Ereignis wurde gewertet • OS, definiert als Zeit von der der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>, ORR), definiert als das Erreichen eines vollständigen Ansprechens (<i>Complete Response</i>, CR) oder teilweisen Ansprechens (<i>Partial Response</i>, PR) als bestes Gesamtansprechen, basierend auf der Bewertung des BICR nach RECIST1.1 • PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des Prüfarztes gemäß RECIST1.1) oder Tod jeglicher Ursache; das zuerst eintretende Ereignis wurde gewertet • Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR), definiert als Zeit vom ersten ansprechen (CR oder PR) bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des BICR bzw. des Prüfarztes gemäß RECIST1.1) oder Tod jeglicher Ursache; das zuerst eintretende Ereignis wurde gewertet • Klinische Benefitrate (<i>Clinical Benefit Rate</i>, CBR); klinischer Benefit ist definiert als das Erreichen einer stabilen Erkrankung (<i>Stable Disease</i>, SD) oder nicht-CR / nicht-PD für ≥ 6 Monate oder CR oder PR als bestes Gesamtansprechen, basierend auf der Bewertung des BICR bzw. des Prüfarztes gemäß RECIST1.1 <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalzeichen und andere relevante Sicherheitsvariablen • Häufigkeit der Dosiserhaltung, Dosisreduktion und Therapieabbruch von Capecitabin • Häufigkeit der Dosiserhaltung, Dosisreduktion und Therapieabbruch von Tucatinib • Häufigkeit der Dosiserhaltung und Therapieabbruch von Trastuzumab <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration von Tucatinib und dessen Metabolit ONT-993

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Gesundheitsökonomische Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz der Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung, einschließlich Dauer des Aufenthalts, Hospitalisierungen Besuche in der Notaufnahme • <i>Five-Level European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i> (EQ-5D-5L)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment vom 06. Juli 2016 wurden die Bewertungskriterien für den primären Endpunkt PFS von RANO-BM zu RECIST 1.1 geändert. Die RECIST1.1-Kriterien wurden gewählt, da es sich um validierte und im regulatorischen Umfeld etablierte Kriterien handelt, wohingegen die RANO-BM-Kriterien neuer und weniger gut validiert sind.</p> <p>Mit Amendment vom 29. November 2016 wurde die Reihenfolge der zentralen sekundären Endpunkte PFS_{BM} und OS geändert.</p> <p>Mit Amendment vom 28. Februar 2019 wurde der Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt PFS in Absprache mit der FDA angepasst. Die Analyse erfolgte abhängig von der Anzahl der Ereignisse bei den ersten 480 randomisierten Patienten und nach erfolgtem Einschluss aller Patienten in die Studie.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die ursprünglich geplante Fallzahl betrug 180 Patienten. Im November 2016 wurde die Fallzahl auf 480 Patienten erhöht, um eine ausreichende statistische Power zur Entdeckung eines Behandlungsunterschieds bezogen auf PFS und die Kontrolle des Alpha-Fehlers in den aufgrund der geplanten Interimsanalysen mehrfach gepowerten zentralen Endpunkten OS und PFS_{BM} sicherzustellen.</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl von 480 Patienten basierte auf der Annahme, dass 288 PFS-Ereignisse notwendig sind, um ein <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,67 (4,5 Monate medianes PFS im Kontrollarm vs. 6,75 Monate im Tucatinib-Arm) zu einem Alpha von 0,05 und mittels zweiseitigem Log-Rank-Test mit einer statistischen Power von 90 % zu entdecken.</p> <p>Im August 2018 wurde die Fallzahl von 480 auf ca. 600 erhöht, um eine ausreichende statistische Power zur Entdeckung eines Behandlungsunterschieds bezogen auf PFS in der Teilpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen (ITT-PFS_{BrainMets}) sicherzustellen. Die Berechnung beruhte auf der Annahme, dass 220 PFS-Ereignisse notwendig sind, um ein HR von 0,67 (4,5 Monate medianes PFS_{BM} im Kontrollarm und vs. 6,75 Monate im Tucatinib-Arm) zu einem Alpha von 0,05 und mittels zweiseitigem Log-Rank-Test mit einer statistischen Power von 80 % zu entdecken.</p> <p>Da bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorlagen war es unwahrscheinlich, die benötigte Anzahl von 220 PFS-Ereignissen in einer Gesamtpopulation von 480 Patienten zu beobachten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen</u> <p>Für den primären Endpunkt PFS waren gemäß statistischem Analyseplan (SAP) keine Interimsanalysen geplant. Für die zentralen sekundären Endpunkte waren eine (für PFS_{BM}) bzw. zwei (für OS) formale Interimsanalyse für einen Test auf Überlegenheit geplant,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wobei die zweite Interimsanalyse für OS nur unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden sollte.</p> <p>Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, wenn ca. 288 PFS Ereignisse (basierend auf der Bewertung des BICR) in der ITT-PFS-Population eingetreten waren und die Rekrutierung abgeschlossen war. Zu diesem Zeitpunkt sollte, falls der Behandlungsunterschied bezogen auf PFS statistisch signifikant war, auch eine Interimsanalyse für die zentralen sekundären Endpunkte PFS_{BM} und OS stattfinden.</p> <p>Falls PFS_{BM} in der ersten Interimsanalyse statistisch signifikant war, sollte kein weiterer formaler Test des PFS_{BM} durchgeführt werden. Für OS sollte eine zweite Interimsanalyse stattfinden, wenn, ca. 75 % (271 Ereignisse) aller OS-Ereignisse in der ITT-OS-Population eingetreten sind. Die finale OS-Analyse sollte erfolgen, nachdem etwa 361 OS-Ereignisse in der ITT-OS-Population eingetreten sind.</p> <p>Falls PFS_{BM} in der ersten Interimsanalyse nicht statistisch signifikant war, sollte eine zweite Analyse des PFS_{BM} und des OS stattfinden, wenn a) ca. 220 PFS_{BM}-Ereignisse in der ITT-PFS_{BrainMets}-Population eingetreten sind oder die PFS_{BM}-Ereignisse ausreichend reif sind und b) spätestens 3 Monate vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt der finalen OS-Analyse. Falls beide Kriterien a) und b) nicht erfüllt waren, wurde diese Analyse nicht durchgeführt und die finale PFS_{BM}-Analyse sollte zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse (d. h. nach Eintreten von ca. 361 OS-Ereignissen) stattfinden.</p> <p>Figure 1: Timing of Primary and Key Secondary Endpoints Analyses</p> <p>Primary analysis: ~288 PFS events from ITT-PFS set</p> <p>Second analysis: ~220 PFS_{BM} events or when PFS_{BM} is mature, and at least 3 months prior to final OS[‡]</p> <p>Third analysis: ~361 OS events</p> <p>Primary analysis box: PFS final analysis, PFS_{BM} interim analysis, OS interim analysis 1</p> <p>Second analysis box: PFS_{BM} final analysis, OS interim analysis 2^b</p> <p>Third analysis box: OS final analysis, PFS_{BM} final analysis^c</p> <p>[‡] If these two conditions are not met, then this analysis will be skipped. ^b If PFS_{BM} is positive at primary analysis, OS interim analysis 2 will be conducted at 75% OS events (~271) ^c only if conditions for second analysis timing not met</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Die Studie konnte jederzeit durch den Sponsor beendet werden. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch konnten z.B. sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit oder der Schweregrad von UE in der vorliegenden oder einer anderen Studie deutete auf eine potenzielle Gefahr für die Gesundheit von Patienten hin (entweder basierend auf einem Safety Review des Sponsors oder des unabhängigen DMC) • Die Rekrutierung von Patienten in die Studie war nicht zufriedenstellend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels <i>Interactive Response System</i> (IRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Um bei der ursprünglich geplanten Fallzahl von 180 Patienten eine ausreichende Anzahl an Stratifizierungsfaktoren zu erlauben, wurde eine dynamische hierarchische Randomisierung gewählt.</p> <p>Patienten wurden dem Tucatinib- und dem Kontrollarm im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Das Randomisierungsschema kontrollierte für die Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelte oder unbehandelte Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorliegend, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes (ja, nein) • ECOG PS (0, 1) • Region (USA, Kanada, Rest der World) <p>Das dynamische hierarchische Randomisierungsschema umfasste die Spezifizierungen für eine <i>Biased-Coin</i>-Zuteilung, falls das Ungleichgewicht auf einem gegebenen hierarchischen Level (Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen, dann Gleichgewicht innerhalb der einzelnen Stratifizierungsfaktoren) einen prä-spezifizierten Grenzwert überschritten hatte.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt und in Abhängigkeit der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, erfolgte die Randomisierung mittels IRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der a) Patienten, b) Prüfarzte, c) Mitarbeiter der Studienzentren und der <i>Clinical Research Organization</i> (CRO) sowie Mitarbeiter des Sponsors (mit Ausnahme präspezifizierter Mitarbeiter für Arzneimittelsicherheit) außer in Notfällen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebo-Behandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Tucatinib-Behandlung entsprach.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Tucatinib- und Placebo-Tabletten waren in Form und Farbe identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p>Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Hauptanalyse des primären Endpunkts PFS (basierend auf der Bewertung des BICR) beruht auf den 480 zuerst randomisierten Patienten (<u>ITT-PFS-Population</u>) Die Analysen der zentralen sekundären Endpunkte OS und ORR (basierend auf der Bewertung des BICR) umfasst alle Patienten in der ITT-Population (<u>ITT-OS-Population</u>) Die Analysen des zentralen sekundären Endpunkts PFS_{BM} basieren basiert auf allen Patienten in der ITT-Population mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorliegend gemäß CRF und näherer Definition im Studienprotokoll (<u>ITT-PFS_{BrainMets}-Population</u>) Die Analysen der Sicherheitsendpunkte basieren auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Tucatinib bzw. Placebo, Trastuzumab oder Capecitabin) (<u>Safety-Population</u>) <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Testprozedur / Adjustierung des Alpha-Niveaus</u></p> <p>Zur Kontrolle des Alpha-Fehlers wurde im ersten Schritt PFS in der ITT-PFS-Population zu einem Alpha von 0,05 getestet. Falls PFS signifikant war, wurden die zentralen sekundären Endpunkte PFS_{BM} und OS mittels der <i>Group Sequential Holm Variable (GSHV)</i> Prozedur getestet. Dazu wurde das globale Alpha auf PFS_{BM} (Alpha = 0,03) und OS (Alpha = 0,02) verteilt. Beide Endpunkte wurden in der Interimsanalyse und sofern die Nullhypothese nicht abgelehnt wurde, noch einmal in der finalen Analyse getestet.</p> <p><u>PFS (basierend auf Bewertung des BICR)</u></p> <p>Für die Bewertung des PFS wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und noch keinen Progress hatten, zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Tumoransprechens (CR, PR, non-CR/non-PD oder SD) zensiert.</p> <p>Die beiden Behandlungsarme wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test verglichen. Um die in der Studie verwendete dynamische Randomisierung widerzuspiegeln, wurde der p-Wert mit Hilfe eines Re-Randomisierungsverfahrens nach Rosenberger und Lachin (2002) berechnet.</p> <p>Ein Schätzer für das Hazard Ratio (HR) wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Das 95 %-KI für das HR wurde angegeben. Die PFS-Funktion wurde für jeden Behandlungsarm nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Quartil (entspricht dem 95 %-KI) sowie die Wahrscheinlichkeit für PFS zu verschiedenen Zeitpunkten wurden für jeden Behandlungsarm berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich zu der Hauptanalyse (Re-Randomisierung) wurde eine Analyse des PFS mittels stratifiziertem Log-Rank-Test basierend auf der randomisierten Gruppenzuteilung berechnet.</p> <p><u>PFS_{BM} und OS</u></p> <p>Die zentralen sekundären Endpunkte PFS_{BM} sowie OS wurden mittels derselben Methoden, einschließlich desselben Re-Randomisierungs-Verfahrens berechnet, wie der primäre Endpunkt PFS.</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen, (basierend auf der Bewertung des BICR) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mittels 2-seitigem Cochrane-Mantel-Haenszel-Test verglichen. Falls PFS_{BM} und OS beide signifikant waren, wurde ORR zwischen den Behandlungsarmen formal getestet und der p-Wert des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests berichtet.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden zusammengefasst nach MedDRA SOC und PT für jeden Behandlungsarm deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Im SAP sind folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt PFS und die zentralen sekundären Endpunkte PFS_{BM} und OS präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline vorliegend (ja, nein) • Region (Nordamerika, Rest der Welt) • ECOG PS laut CRF zu Baseline (0, 1) • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Rasse (weiß, afro-amerikanisch, andere) • Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, ER- und PgR-negativ) <p>Falls die Anzahl der Patienten in einer Subgruppe ≤ 10 % der Gesamtpopulation betrug, wurden die Analysen nicht durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden mittels konventionellem stratifiziertem Log-Rank-Test (d. h. ohne die für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte verwendete Re-Randomisierung) sowie Cox-Regression berechnet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p>a) Tucatinib-Arm: n = 410 Kontrollarm: n = 202</p> <p>b) Tucatinib-Arm: n = 404 Kontrollarm: n = 197</p> <p>c) Tucatinib-Arm: n = 320 (ITT-PFS); n = 410 (ITT-OS) Kontrollarm: n = 160 (ITT-PFS); n = 202 (ITT-OS)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Abbildung 4-27
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 23. Februar 2016 Letzter Patient randomisiert: 03. Mai 2019 Datenschnitt für die primäre Analyse: 04. September 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

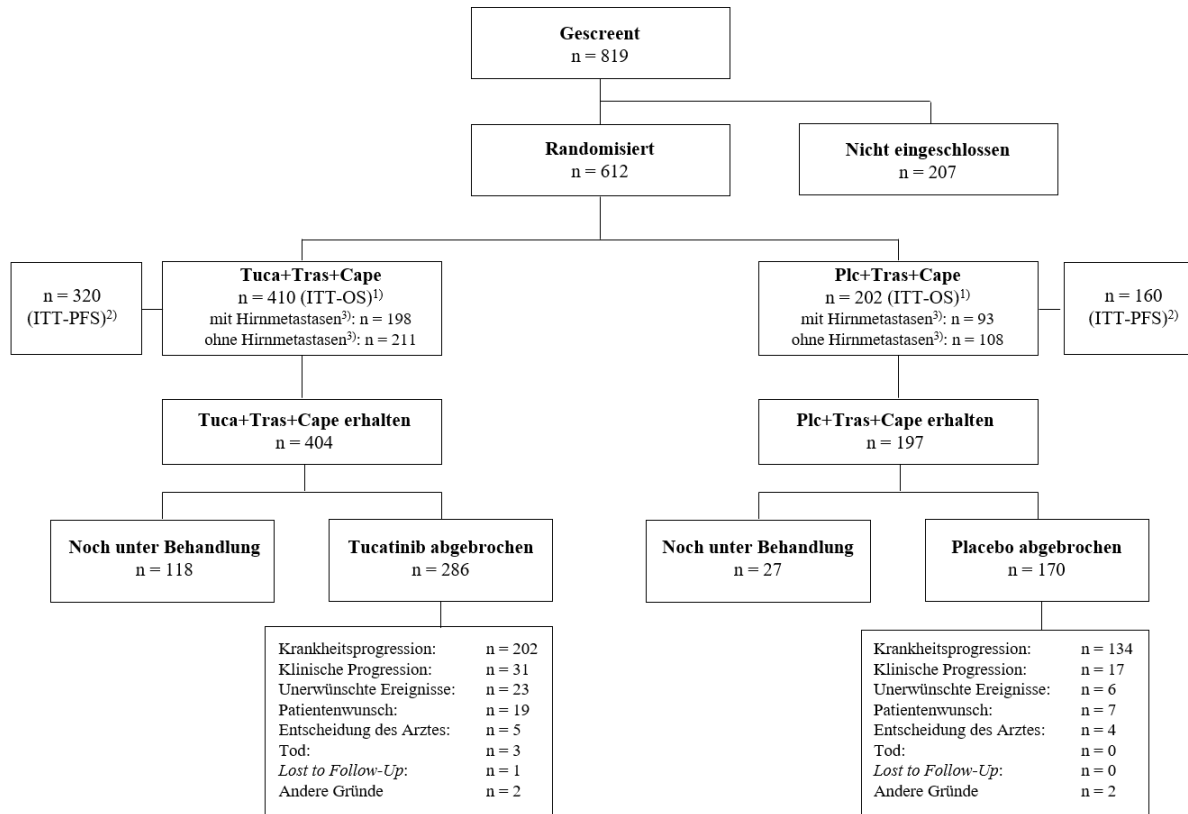


Abbildung 4-27: Patientenfluss der Studie HER2CLIMB

Zugrundeliegender Datenschnitt: 04. September 2019

(1) Die im Dossier dargestellten Analysen für OS und PFS beruhen auf der ITT-OS-Population. (2) Die Hauptanalyse des primären Endpunkts PFS laut CSR beruht auf den ersten 480 randomisierten Patienten (ITT-PFS-Population). (3) Zwei Patienten erhielten keine MRT-Untersuchung zu Baseline, ein Patient im Tucatinib- und einer im Kontrollarm.

Tuca = Tucatinib; Tras = Trastuzumab; Cape = Capecitabin; Plc = Placebo; ITT = *Intention-to-treat*; n = Anzahl Patienten

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CEREBEL (EGF111438)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Das Auftreten von ZNS-Metastasen als Ort des ersten Rückfalls basierend auf der Bewertung des unabhängigen zentralen Reviews (<i>Blinded Independent Central Review, BICR</i>) gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> Version 1.1 (RECIST1.1).</p> <p><u>Zentrale sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod. • Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dokumentierten Krankheitsfortschritts an einer beliebigen Stelle oder Tod aus beliebiger Ursache.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), das definiert ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. • Zeit bis zur ersten ZNS-Progression, die als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten ZNS-Progression definiert ist. • Gesamtansprechrage, definiert als Prozentsatz der Probanden mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) und teilweisem Ansprechen (PR) • <i>Clinical Benefit Response Rate</i> (CBR), definiert als Prozentsatz der Probanden, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine bestätigte CR oder PR oder eine stabile Erkrankung (SD) für ≥ 24 Wochen aufweisen. • Dauer des Therapieansprechens, definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (CR oder PR) bis zum Fortschreiten des Tumors an irgendeiner Stelle oder zum Tod aufgrund von Brustkrebs. • Inzidenz von ZNS-Metastasen zu jeglichem Zeitpunkt
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>CEREBEL ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase-3.</p> <p>Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin und • Lapatinib + Capecitabin <p>erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapien in der metastasierten Situation (0, ≥ 1) und vorheriger Therapie mit Trastuzumab (ja, nein).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. Es werden weibliche Patienten über 18 Jahren eingeschlossen. 3. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) <i>Performance Status</i> von 0 bis 2 4. Der Patient sollte eine Lebenserwartung von 12 Wochen aufweisen. 5. Histologisch und zytologisch bestätigter Brustkrebs im Stadium IV diagnostiziert. 6. ErbB2-Überexpression des Primärtumors bzw. der Metastasen, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. 3+ Immunhistochemiefärbung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. 2+ Immunhistochemiefärbung in Konjugation mit einer ErbB2-Gen Amplifikation durch FISH, CISH oder SISH c. ErbB2-Gen Amplifikation durch FISH, CISH oder SISH d. Patienten mit einem negativen Ergebnis oder mehrdeutiges Gesamtergebnis sind nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt <ol style="list-style-type: none"> 7. Anzeichen einer metastasierten Erkrankung, eine messbare Erkrankung ist nicht zwingend erforderlich. 8. Eine vorherige Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen ist zulässig, sofern alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1 sind. 9. Eine vorherige Behandlung mit Trastuzumab ist zulässig, sofern alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1 sind. 10. Eine vorherige Behandlung mit Chemotherapeutika ist zulässig, sofern alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1 sind. 11. Eine vorherige Behandlung mit einer endokrinen Therapie ist erlaubt, vorausgesetzt, die Therapie wurde abgesetzt und alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse sind zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1. 12. Eine vorherige Strahlentherapie ist zulässig, sofern seit der letzten Fraktion der Strahlentherapie mindestens 2 Wochen vergangen sind und alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1 sind. 13. Der Baseline-LVEF sollte \geq 50 % und nicht niedriger als die institutionelle ULN sein. Der LVEF soll durch ein Echokardiographie oder MUGA-Scan bestimmt werden. 14. Während der Studie ist eine gleichzeitige Behandlung mit Bisphosphonaten erlaubt. Die Behandlung muss jedoch vor der ersten Dosis der Studientherapie eingeleitet werden. Die prophylaktische Anwendung von Bisphosphonaten bei Probanden ohne Knochenerkrankung ist nicht erlaubt, außer zur Behandlung von Osteoporose. 15. Der Patient sollte in der Lage sein ein orales Medikament zu schlucken und bei sich zu behalten. 16. Nicht-gebärfähige Frauen (d. h. physiologisch nicht in der Lage, schwanger zu werden), einschließlich Frauen, die eine Hysterektomie, eine bilaterale Oophorektomie oder eine bilaterale Ligatur der Eileiter hatten oder postmenopausal sind (völlige Einstellung der Menstruation für \geq 1 Jahr) sind eingeschlossen. 17. Frauen im gebärfähigen Alter die 2 Wochen vor der Studiendosis einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen, sind eingeschlossen. Außerdem sollten die Frauen sich bereit erklären, eine adäquate Verhütungsmethode 2 Wochen vor der ersten Studiendosis und 28 Tagen nach der letzten Studiendosis anzuwenden. 18. Die Probanden müssen alle Screening-Untersuchungen wie im Protokoll beschrieben durchführen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<p>19. Die Probanden müssen eine normale Organ- und Knochenmarkfunktion haben, wie in der Tabelle definiert, besitzen.</p> <table border="1" data-bbox="759 376 1353 629"> <thead> <tr> <th>SYSTEM</th> <th>LABORATORY VALUES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Hematologic</td> </tr> <tr> <td>ANC (absolute neutrophil count)</td> <td>≥1.5 x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobin</td> <td>≥9 g/dL (after transfusion if needed)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>≥100 x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hepatic</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>≥2.5 g/dL</td> </tr> <tr> <td>Serum bilirubin</td> <td>≤1.5 x ULN unless due to Gilbert's syndrome</td> </tr> <tr> <td>AST and ALT</td> <td>≤3 x ULN with or without liver metastases</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Renal</td> </tr> <tr> <td>Calculated creatinine clearance[†]</td> <td>≥ 40 mL/min</td> </tr> <tr> <td>Serum Creatinine</td> <td>≤1.5 mg/dL or 132.6µmol/L</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte und/oder aktuelle Hinweise auf ZNS-Metastasen. 2. Gleichzeitige Behandlung mit einem Prüfpräparat oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Behandlung. 3. Vortherapie von ErB2, Trastuzumab, Lapatinib oder Capecitabin. 4. Ein ECOG Performance Status > 2 5. Gleichzeitige Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, biologische Therapie (einschließlich eines ErbB1- und/oder ErbB2-Inhibitors) oder Hormontherapie zur Behandlung von Krebs 6. Bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel 7. Bekannte allergische Reaktion zu Verbindungen mit ähnlicher chemischer Zusammensetzung wie Lapatinib, Capecitabin, Flurouracil oder andere Hilfsstoffe 8. Patienten, die mit den aufgeführten Medikamenten behandelt worden sind. 9. Patienten, die mit den aufgeführten CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren behandelt worden sind. 10. Patienten die eine der aufgeführten Erkrankungen haben; Malabsorptionssyndrom, Erkrankung, die die Magen-Darm-Funktion erheblich beeinträchtigt, oder Resektion des Magens oder Dünndarms 11. Anamnestisch bekannte unmittelbare oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion auf Gadolinium-Kontrastmittel oder andere Kontraindikationen für Gadolinium-Kontrastmittel 12. Beeinträchtigte Nierenfunktion, die Probanden von der Gadolinium-basierten Kontrastmittelgabe gemäß den lokalen institutionellen Richtlinien ausschließen würde 13. Andere bekannte Kontraindikationen für die MRT, wie z. B. ein Herzschrittmacher, ein implantierter Herzdefibrillator, Aneurysma-Clips im Gehirn, ein Cochlea-Implantat, ein okulärer Fremdkörper oder ein Splitter. 14. Gleichzeitige Krankheiten oder Zustände, die den Probanden für die Studienteilnahme ungeeignet machen würden, oder jede schwere medizinische oder psychiatrische Störung, die die Sicherheit des Probanden oder die Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen würde 	SYSTEM	LABORATORY VALUES	Hematologic		ANC (absolute neutrophil count)	≥1.5 x 10 ⁹ /L	Hemoglobin	≥9 g/dL (after transfusion if needed)	Platelets	≥100 x 10 ⁹ /L	Hepatic		Albumin	≥2.5 g/dL	Serum bilirubin	≤1.5 x ULN unless due to Gilbert's syndrome	AST and ALT	≤3 x ULN with or without liver metastases	Renal		Calculated creatinine clearance [†]	≥ 40 mL/min	Serum Creatinine	≤1.5 mg/dL or 132.6µmol/L
SYSTEM	LABORATORY VALUES																									
Hematologic																										
ANC (absolute neutrophil count)	≥1.5 x 10 ⁹ /L																									
Hemoglobin	≥9 g/dL (after transfusion if needed)																									
Platelets	≥100 x 10 ⁹ /L																									
Hepatic																										
Albumin	≥2.5 g/dL																									
Serum bilirubin	≤1.5 x ULN unless due to Gilbert's syndrome																									
AST and ALT	≤3 x ULN with or without liver metastases																									
Renal																										
Calculated creatinine clearance [†]	≥ 40 mL/min																									
Serum Creatinine	≤1.5 mg/dL or 132.6µmol/L																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Akute oder derzeit aktive/fordernde antivirale Therapie hepatische oder biliäre Erkrankungen haben</p> <p>16. Jegliche anhaltende Toxizität einer vorherigen Krebstherapie, die > Grad 1 ist und/oder in ihrer Schwere fortschreitet, außer Alopezie</p> <p>17. Demenz, veränderter mentaler Status oder ein psychiatrischer Zustand, der das Verständnis oder die Erteilung der Einwilligung nach Aufklärung, es sei denn, ein rechtlich zulässiger Vertreter die Einwilligung nach Aufklärung erteilen könnte</p> <p>18. Aktive Erkrankung die definiert wird durch eine der vorliegenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte oder symptomatische Angina • Vorgeschichte von medikamentös zu behandelnden Herzrhythmusstörungen oder klinisch signifikante Myokardinfarkt < 6 Monate vor Studienbeginn • Unkontrollierte oder symptomatische kongestive Herzinsuffizienz • Kardiale Angioplastie oder Stenting • Ejektionsfraktion unterhalb der institutionellen Normalgrenze • Vorgeschichte einer dokumentierten kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) oder systolischen Dysfunktion • Klinisch signifikante Herzklappenerkrankung • Jede andere kardiale Erkrankung, die nach Meinung des behandelnden Arztes dieses Protokoll unangemessen gefährlich für den Patienten machen würde. <p>19. Jede andere kardiale Erkrankung, die nach Meinung des behandelnden Arztes dieses Protokoll unangemessen gefährlich für den Patienten machen würde.</p> <p>20. Unkontrollierte Infektion</p> <p>21. Andere bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, es sei denn, sie wurden kurativ behandelt und weisen seit mindestens 5 Jahren keine Anzeichen einer Erkrankung auf.</p> <p>22. Patienten mit adäquat behandeltem DCIS oder LCIS, adäquat behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder kurativ behandeltem In-situ-Krebs des Gebärmutterhalses sind teilnahmeberechtigt.</p> <p>23. Verwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor der ersten Dosis der Prüfplanbehandlung</p> <p>24. Schwangere oder stillende Frauen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Trastuzumab + Capecitabin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin 2.500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) /Tag an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Trastuzumab: Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) gefolgt von 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle 3 Wochen <u>Lapatinib + Capecitabin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib 1.250 mg/Tag • Capecitabin 2.000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Die Dosis darf reduziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Hirnmetastasen als Ort des ersten Rezidivs, basierend auf der Bewertung von MRT-Scans des Gehirns durch das IRC mittels RECIST <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • Zeit bis zur ersten dokumentierten ZNS-Progression als Ort des ersten Rezidivs. Progression außerhalb des ZNS und Tod werden als konkurrierende Risiken gewertet • ORR, CBR, DOR • Inzidenz von ZNS-Progression zu jeglichem Zeitpunkt • Nebenwirkungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl betrug 650 randomisierte Patienten. In jedem Behandlungsarm wurden 325 Patienten randomisiert. Die Studie hat eine Power von 80 %, um einen absoluten Rückgang der Inzidenz von Hirnmetastasen im Lapatinib-Arm von 8 % im Vergleich zum Trastuzumab-Arm nachzuweisen. Dies geschieht unter der Annahme, dass im Trastuzumab-Arm eine Inzidenz von 20 % zu beobachten sein wird. Dies entspricht einer relativen Abnahme der Inzidenz von Hirnmetastasen um 40%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) sollte einberufen werden, um Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (ZNS als Ort des ersten Rezidivs und PFS) zu überprüfen. Die Studie sollte beendet werden, falls ein klinischer Beweis für ein negatives Ungleichgewicht im Sicherheitsprofil einer der beiden Behandlungsgruppen vorlag. Eine Interimsanalyse war geplant, nachdem mindestens 40 % der Patienten einen Progress unabhängig vom Ort des Rezidivs aufwiesen, verstorben waren oder mindestens ein Jahr lang beobachtet worden waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde ein permutiertes Blockdesign mit Blöcken der Größe 4 innerhalb jeder Schicht verwendet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels <i>Interactive Voice Response System (IVR)</i> .
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels <i>Interactive Voice Response System (IVR)</i> . Um einen Patienten zu randomisieren, gab das Studienpersonal die Patientenummer ein und erhielt eine Randomisierungsnummer und die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Alle Anrufe beim IVR-System wurden mit einem Fax bestätigt, das nach Beendigung jedes Anrufs an den Standort gesendet wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) Mitarbeiter des Sponsors, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Um die Integrität der Studie bei der Zwischenanalyse zu wahren, wurde die Verblindung durch eine unabhängige Statistikgruppe gebrochen und dem IDMC wurden Zusammenfassungen von dieser unabhängigen Gruppe zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der Zwischenanalysen wurden nur dem IDMC mitgeteilt. Die Empfehlung des IDMC wurde dem Upper Management des Sponsors mitgeteilt. Im Falle einer Empfehlung, die Studie vorzeitig zu beenden, wurden auch die zuständigen Zulassungsbehörden informiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen <u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patienten <u>M-ITT-Population</u> Alle randomisierten Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Baseline gemäß Beurteilung des IRC. <u>Safety-Population</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Primärer Endpunkt: ZNS als Ort des ersten Rezidivs</u></p> <p>Die Analyse basiert auf der M-ITT-Population. Es wurde ein logistisches Modell, adjustiert nach folgenden prognostische Faktoren, berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Therapie mit Trastuzumab (ja, nein) • Anzahl der Vortherapien in der metastasierten Situation (0; ≥ 1) • Östrogenrezeptor-Status (positiv, negativ) • Progesteron-Rezeptor-Status (positiv, negativ) • Anzahl der von Metastasen betroffenen Stellen zu Baseline (< 3; ≥ 3) • Ort der Erkrankung zu Baseline (viszeral, nicht-viszeral) • Alter <p>Für die Inzidenz des ZNS als Ort des ersten Rezidivs wurde das Odds-Ratio (OR) einschließlich 95 %-KI und p-Wert berichtet.</p> <p><u>Sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der ZNS-bezogenen sekundären Endpunkte wurden basiert auf der M-ITT-Population. Die Analyse aller weiteren sekundären Endpunkte basiert auf der ITT-Population. Kaplan-Meier Schätzer für PFS und OS wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Unterschiede in ORR und CBR wurden mittels Fischers exaktem Test verglichen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf der Safety-Population. UE wurden nach MedDRA Version 20.1 kodiert und nach System-Organ-Klassen (SOC) klassifiziert. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte nach CTCAE. Je Behandlungsarm wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 269 • Lapatinib + Capecitabin: n = 271 <p>b) geplante Intervention erhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 269 • Lapatinib + Capecitabin: n = 271 <p>c) M-ITT Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 250 • Lapatinib + Capecitabin: n = 251

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Abbildung 4-28
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 14.04.2009 (erster Patient eingeschlossen) Ende der Studie: 11.06.2012 (Studie vorzeitig beendet)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde auf Empfehlung des IDMC nach der geplanten Interimsanalyse der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von 475 randomisierten Patienten vorzeitig abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

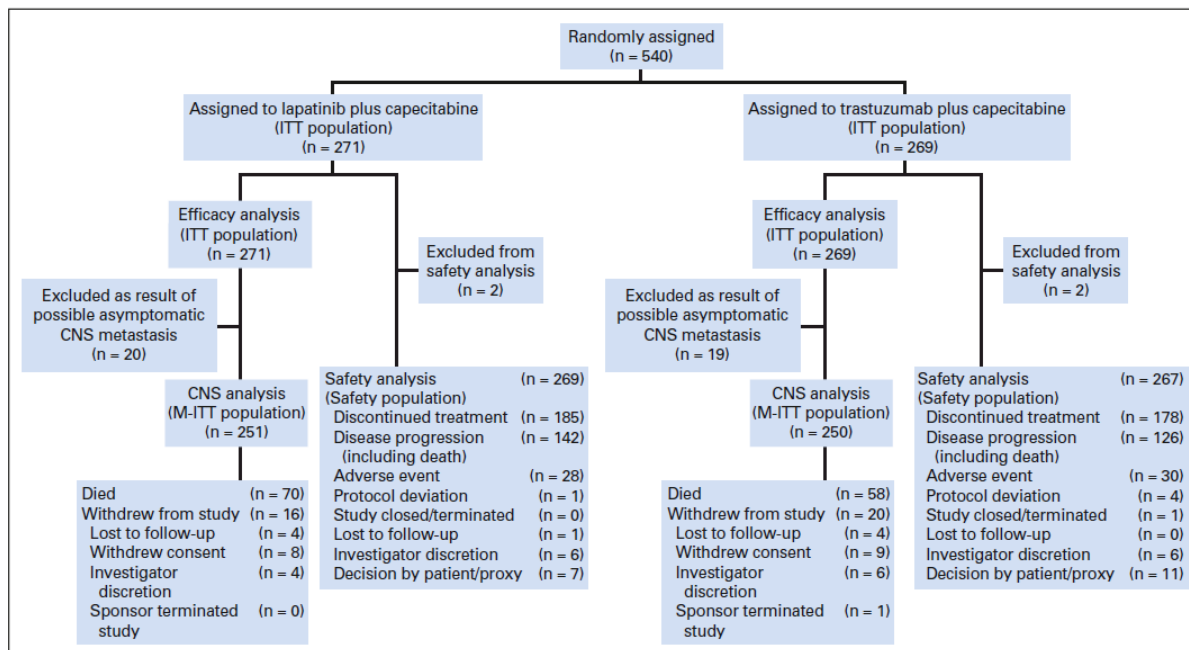


Abbildung 4-28: Patientenfluss der Studie CEREBEL (EGF111438)

Quelle: Pivot (2015) [39]

n = Anzahl randomisierter Patienten; ITT = *Intent-to-to-treat*

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WJOG6110B (ELTOP)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel</u> Vergleich der Wirkung von Trastuzumab und Lapatinib jeweils in Kombination mit Capecitabin auf das progressionsfreie Überleben (<i>Progression-Free Survival</i> , PFS) gemäß der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> Version 1.1 (RECIST1.1)</p> <p><u>Zentrale sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmen der Wirkung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin auf das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) • Bestimmen der Wirkung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin auf die objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>, ORR), basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der Wirkung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin auf die Krankheitskontrollrate (<i>disease control rate</i>, DCR), basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1 • Bestimmen der Anteile der Patienten mit Hirnmetastasen als Ort der ersten Progression • Bestimmen der Sicherheit von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>WJOG6110B/ELTOP ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase-2.</p> <p>Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin und • Lapatinib + Capecitabin <p>erfolgte stratifiziert nach Zentren, Hormonrezeptorstatus, Anzahl der Chemotherapieschemata und Hirnmetastasen in der Vorgeschichte.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 02/2014</u></p> <p>Die geplante Fallzahl wurde aufgrund langsamer Rekrutierung von ursprünglich 170 randomisierten Patienten auf 110 Patienten reduziert</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen ≥ 20 Jahre mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs 2. Vorbehandlung mit Taxan und Progression unter Therapie mit Trastuzumab 3. ECOG PS von 0 bis 2 4. Adäquate Knochenmark-, Herz-, Leber- und Nierenfunktion 5. Patienten mit Hirnmetastasen wurden eingeschlossen, wenn die Hirnmetastasen asymptomatisch waren <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die zuvor > 2 Chemotherapie-Regime erhalten hatten, wurden ausgeschlossen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an <u>28 Zentren in Japan</u> durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Tucatinib + Capecitabin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin 2.500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Trastuzumab: Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) gefolgt von 6 mg/kg KG Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-tage-Zyklus <i>oder</i> Initialdosis von 4 mg/kg Körpergewicht (KG) gefolgt von 2 mg/kg KG Erhaltungsdosis an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Lapatinib + Capecitabin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib 1.250 mg/Tag • Capecitabin 2.000 mg/m² KOF täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des BICR gemäß RECIST1.1) <u>Sekundärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS) • Krankheitskontrollrate (<i>disease control rate</i>, DCR) • Objektive Ansprechrates (<i>objective response rate</i>, ORR), MRT- oder CT-Untersuchungen des Gehirns wurden alle 6 Wochen bei Patienten mit Hirnmetastasen und alle 12 Wochen bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprünglich geplante Fallzahl von 170 randomisierten Patienten basierte auf der Annahme, dass 151 PFS-Ereignisse notwendig sind, um ein HR von 0,667 zu einem einseitigen Alpha von 0,05 mit einer Power von 0,80 zu detektieren. Aufgrund langsamer Rekrutierung wurde die Fallzahl mit Amendment von Februar 2014 auf 110 herabgesetzt. Im Dezember 2014 wurde die Rekrutierung nach Einschluss von 86 Patienten in die Studie beendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht angegeben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht angegeben.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht angegeben,
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vergleich des PFS und OS: Log-Rank-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Berichtete Subgruppenanalysen für PFS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • ECOG PS (0, 1 oder 2) • Hormonrezeptorstatus (positiv, negativ) • Krankheitsstadium (rekurrent nach primärer OP, IIIB oder IIIC oder IV) • (Neo-) adjuvante Chemotherapie (ja, nein) • Anzahl vorheriger Chemotherapieregime in der metastasierten Situation (0 oder 1, 2) • Region (Nordamerika, Rest der Welt) • Dauer der vorangegangenen systemischen Therapie zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses (< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr) • Hirnmetastasen (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-29

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tucatinib + Capecitabin: n = 43 Lapatinib + Capecitabin: n = 43 b) Tucatinib + Capecitabin: n = 43 Lapatinib + Capecitabin: n = 43 c) Tucatinib + Capecitabin: n = 43 Lapatinib + Capecitabin: n = 43
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-29
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: Mai 2011 Letzter Patient randomisiert: Dezember 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laut der Publikation von Takano (2018) [40] wurde die Rekrutierung vor Erreichen der geplanten Fallzahl beendet (s. Item 7a).
a: nach CONSORT 2010.		

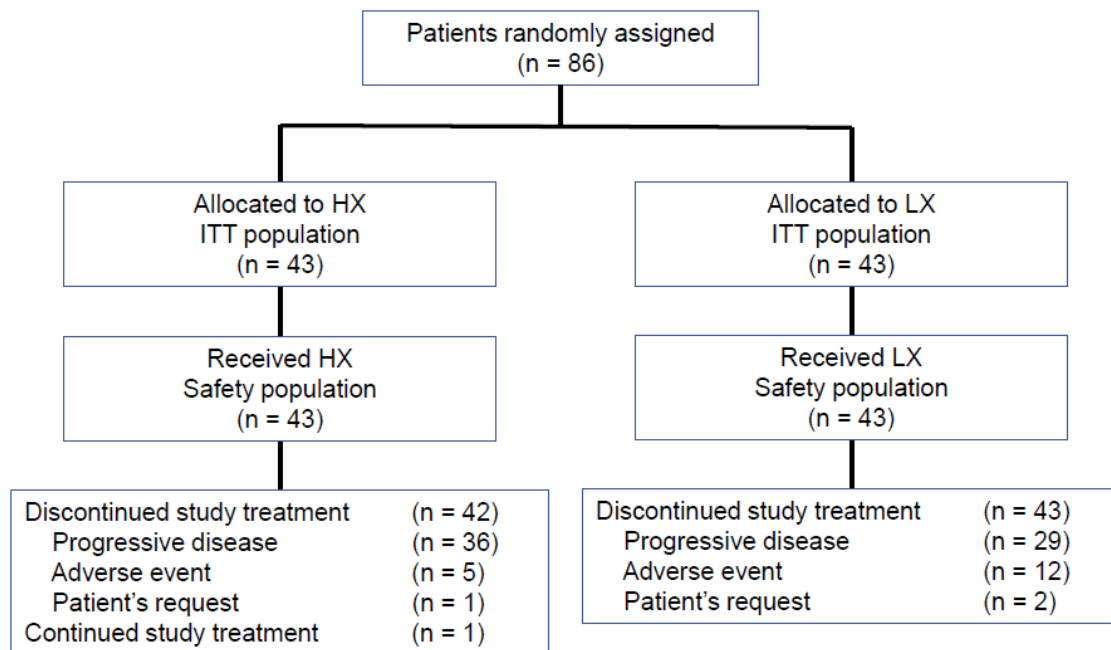


Abbildung 4-29: Patientenfluss der Studie ELTOP

Quelle: Takano (2018) [40]

HX = Trastuzumab + Capecitabin; LX = Lapatinib + Capecitabin; n = Anzahl randomisierter Patienten; ITT = *Intention-to Treat*

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LANTERN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Lapatinib + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin hinsichtlich der Zeit bis zur Progression der Hirnmetastasen</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Lapatinib + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin bezogen auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ZNS- oder nicht-ZNS oder Tod) • OS • Gesamte Ansprechrate im ZNS (vollständiges oder partielles Ansprechen zu jeglichem Zeitpunkt) • Klinische Ansprechrate im ZNS (vollständiges oder partielles Ansprechen zu jeglichem Zeitpunkt) • Palliative Therapie mit Kortikosteroiden zur Behandlung von ZNS-Symptomen • Allgemeine neurologische Lebensqualität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>LANTERN ist eine offene, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie der Phase-2.</p> <p>Die Randomisierung in die 2 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib + Capecitabin • Trastuzumab + Capecitabin <p>erfolgte stratifiziert nach Art der lokalen Therapie der ZNS-Metastasen, vorheriger Therapie mit Trastuzumab und Zeit seit der Diagnose der Hirnmetastasen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im April 2013 wurde eine wesentliche Änderung des Studienprotokolls vorgenommen, mit der die Einschlusskriterien hinsichtlich kürzlich progredienter Hirnmetastasen (innerhalb der letzten 12 Monate), vorheriger Therapie mit Trastuzumab und vorheriger lokaler Therapie der Hirnmetastasen weiter gefasst wurden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre • HER2-positiver Brustkrebs (bestimmt per Immunhistochemie oder FISH) • Neu diagnostizierte oder kürzlich progrediente (innerhalb der letzten 12 Monate) Hirnmetastasen (≥ 10 mm im längsten Durchmesser) per RECIST1.1 • Vorherige Therapie muss Trastuzumab, Taxan oder Anthracyclin und eine kürzlich abgeschlossene lokale Therapie der Hirnmetastasen (stereotaktische Radiochirurgie, oder Ganzhirnbestrahlung) • ECOG-PS 0 bis 2 <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Keine Angaben</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Trastuzumab + Capecitabin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin 2.500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) /Tag an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Trastuzumab: Initialdosis 6 mg/kg Körpergewicht (KG) Erhaltungsdosis alle 3 Wochen <p><u>Lapatinib + Capecitabin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib 1.250 mg/Tag • Capecitabin 2.000 mg/m² KOF/Tag an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus • Die Dosis darf reduziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungs-	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression der Hirnmetastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sekundäre Endpunkte</u> • PFS (Progress im ZNS- oder außerhalb des ZNS oder Tod) • OS • Gesamte Ansprechrate im ZNS (vollständiges oder partielles Ansprechen zu jeglichem Zeitpunkt) • Klinische Ansprechrate im ZNS (vollständiges oder partielles Ansprechen zu jeglichem Zeitpunkt) • Palliative Therapie mit Kortikosteroiden zur Behandlung von ZNS-Symptomen • Allgemeine neurologische Lebensqualität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 130 Patienten würde eine statistische Power von 85 % liefern, um bei einem Alpha-Fehler von 0,2 und bezogen auf das Hazard Ratio eine Reduktion des Risikos für ZNS-Progress um 35 % zu detektieren, was einer Verlängerung der medianen Zeit bis zum ZNS-Progress um 1,6 Monaten entspricht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierter Algorithmus
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Vor dem Protokollamendment: Permutierte Blockrandomisierung stratifiziert nach Art der lokalen Therapie der ZNS-Metastasen, vorheriger Therapie mit Trastuzumab und Zeit seit der Diagnose der Hirnmetastasen. • Nach dem Protokollamendment: Minimisation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines automatisierten Systems.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines automatisierten Systems.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) keine Angabe
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen <u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patienten Statistische Methoden Aufgrund der limitierten Rekrutierung wurden die Ergebnisse ausschließlich deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Keine durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 4-28
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 14 • Lapatinib + Capecitabin: n = 16 b) geplante Intervention erhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 14 • Lapatinib + Capecitabin: n = 16 c) ITT Population: <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + Capecitabin: n = 14 • Lapatinib + Capecitabin: n = 16
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Abbildung 4-30
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: September 2011 (Beginn der Rekrutierung) Ende der Studie: Oktober 2013 (Ende der Rekrutierung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Rekrutierung wurde aufgrund der geringen Anzahl rekrutierter Personen mit Ende der geplanten 2-jährigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rekrutierungsphase auf Empfehlung des unabhängigen Steering Committee und Data Monitoring Committee geschlossen.

a: nach CONSORT 2010.
Quelle: Seligmann et al. (2020) [41]

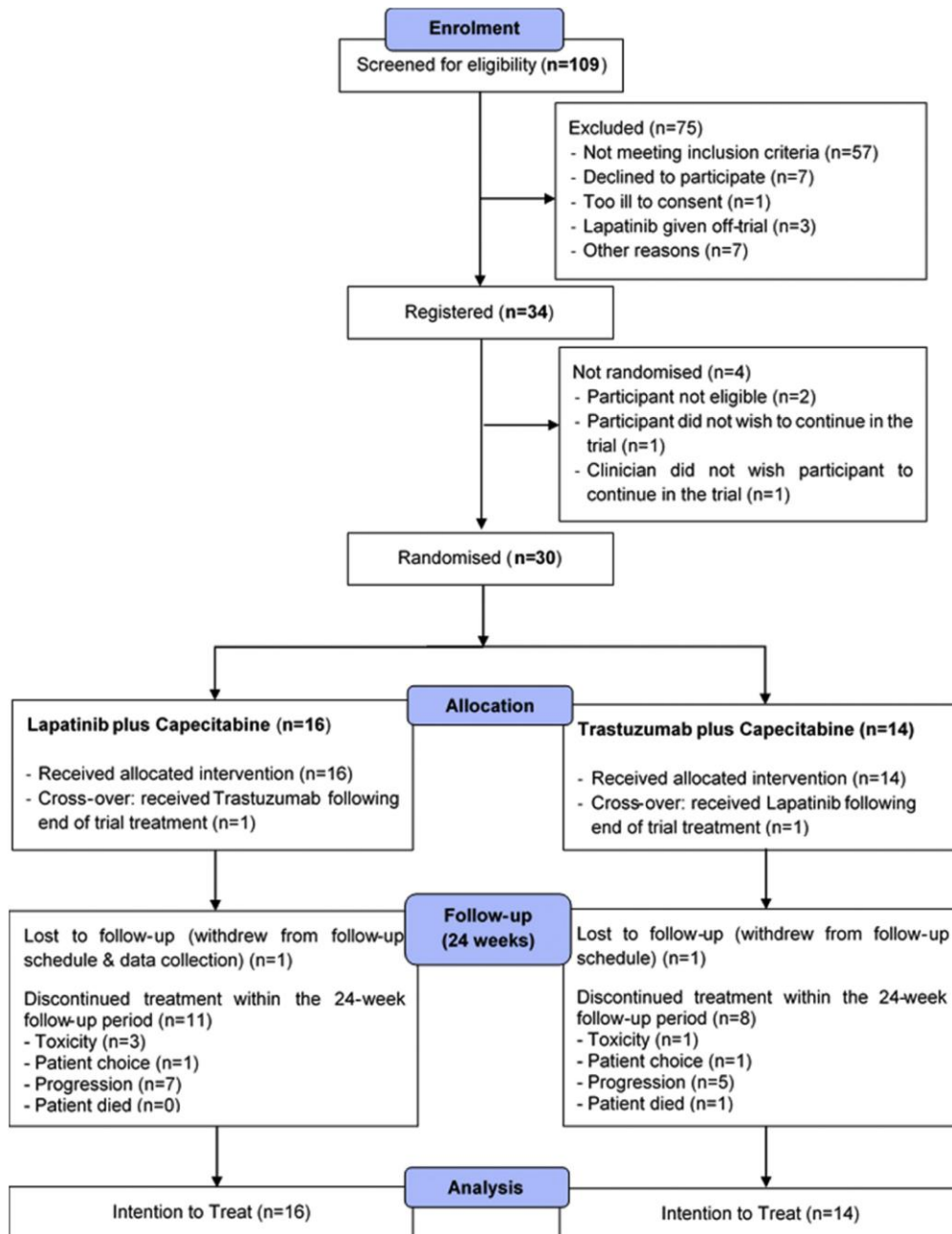


Abbildung 4-30: Patientenfluss der Studie LANTERN

Quelle: Seligmann et al. (2020) [41]

n = Anzahl randomisierter Patienten; ITT = *Intent-to-treat*

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HER2CLIMB

Studie: HER2CLIMB**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschl. Appendices [26]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Laut Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei HER2CLIMB handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüferärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors gegenüber der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet waren. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Kontrollarm zusätzlich eine Placebo-Behandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Tucatinib-Behandlung entsprach.

Basierend auf den Ergebnissen zur Wirksamkeit von Tucatinib aus dem primären Datenschnitt (04.09.2019) wurde die Studie entblindet, um Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren, einen Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen. Ab diesem Zeitpunkt hatten Patienten, Prüferärzte, Mitarbeiter des Studienzentrums und Mitarbeiter des Sponsors Kenntnis von der Gruppenzuteilung der Patienten. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die nach der Entblindung erhoben wurden, wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe vorherige Begründung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungsfrequenz wurde in HER2CLIMB adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Studie HER2CLIMB wurde bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts als doppelblinde Studie durchgeführt, d.h. sowohl behandelnde Person als auch Patient waren verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung wurden nicht beobachtet und es liegen auch keine sonstigen, endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotenzial für die Studie HER2CLIMB ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei HER2CLIMB handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors gegenüber der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet waren. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Kontrollarm zusätzlich eine Placebo-Behandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Tucatinib-Behandlung entsprach.
Basierend auf den Ergebnissen aus dem primären Datenschnitt (04.09.2019) wurde die Studie entblindet, um Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren, einen Wechsel aus dem Kontrollarm in den Tucatinib-Arm zu ermöglichen. Ab diesem Zeitpunkt hatten Patienten, Prüfarzte, Mitarbeiter des Studienzentrums und Mitarbeiter des Sponsors Kenntnis von der Gruppenzuteilung der Patienten. Die vorliegenden Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben beziehen sich auf den primären Datenschnitt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Entblindung daher nicht relevant.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, wurden diese in beiden Behandlungsarmen erfasst und ausgewertet. Der Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie erhielten, war im Interventionsarm geringer, als im Kontrollarm (69,2 % vs. 79,4 %). Dieser Unterschied ist konsistent mit einem geringeren Anteil an Patienten im Tucatinib-Arm, welche die Studienmedikation, d.h. Tucatinib oder Placebo, aufgrund eines Progresses der Primärerkrankung abbrechen (Tucatinib 70,6 % für vs. Placebo 78,8 %). Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung führen. Die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens ist daher nicht eingeschränkt. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen EQ-5D wurde mit Protokoll Version 7.0 vom 30.08.2017 und damit nach Beginn des Einschlusses von Patienten in die Studie als Endpunkt aufgenommen. In beiden Behandlungsarmen konnten daher mehr als 40 % der Patienten in der ITT-OS-Population nicht in die Analyse mit eingehen. Der Anteil der Patienten mit gültigem Baseline-Wert bezogen auf die ITT-OS-Population war mit 52,9 % der Patienten im Tucatinib-Arm bzw. 55,4 % im Kontrollarm zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Nichtberücksichtigung von Patienten in der Analyse beruht weder auf Protokollverletzern noch auf Lost-to-follow-up Patienten. Somit kann das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die EQ-5D-VAS ist ein validiertes Instrument für die Erhebung des Gesundheitszustands und die MID für die im Dossier dargestellte Analyse ist validiert. Das ITT-Prinzip kann als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ5D-VAS wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Auswertungen zu Hospitalisierungen können aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Daher sind die vorliegenden Ereigniszeitanalysen als adäquate Auswertung anzusehen. Allerdings können auch die Hazard Ratios aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ ist daher insgesamt als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Auswertungen zu UE können aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020). Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden in der Analyse des 3. Datenschnitts nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die im Rahmen des direkten Vergleichs durchgeführten des Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Die im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellten relativen Risiken sind durch informative Zensierung

potenziell verzerrt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Auswertungen zu SUE können aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020). Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden in der Analyse des 3. Datenschnitts nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die im Rahmen des direkten Vergleichs durchgeführten des Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Die im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellten relativen Risiken sind durch informative Zensierung potenziell verzerrt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Auswertungen zu schweren UE können aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020). Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden in der Analyse des 3. Datenschnitts nicht berücksichtigt.

Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die im Rahmen des direkten Vergleichs durchgeführten des Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Die für den indirekten Vergleich dargestellten relativen Risiken sind durch informative Zensierung potenziell verzerrt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die Auswertungen zu UESI können aufgrund möglicher informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020). Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontroll-arm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden in der Analyse des 3. Datenschnitts nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die durchgeführten des Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse__

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde bis zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 04.09.2019) verblindet erhoben. Im Anschluss an die primäre Analyse wurde die Studie entblindet. Für Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der Entblindung dokumentiert wurden, kann eine subjektive Beeinflussung des Prüfarztes grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden (3. Datenschnitt vom 29.05.2020). Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch unter Behandlung waren, konnten vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm wechseln. Ereignisse, die nach dem Cross-over vom Kontrollarm in den Tucatinib-Arm (+ 30 Tage) aufgetreten sind, werden in der Analyse des Datenschnitts nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer ist im Tucatinib-Arm etwas länger als im Kontrollarm. Die durchgeführten des Ereigniszeitanalysen stellen eine adäquate Auswertung dar. Allerdings können auch die Hazard Ratios bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hoch eingestuft.

Studie: _____ CEREBEL _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Pivot et al. (2015) ([39])	A
Publiziertes Studienprotokoll [42]	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov [31]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Laut Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie CEREBEL adäquat durchgeführt, die Gruppenteilung fand verdeckt statt. Die Studie wurde offen durchgeführt, d.h. weder behandelnde Personen noch Patienten waren gegenüber der Gruppenteilung verblindet. Die fehlende Verblindung wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten

von 475 randomisierten Patienten auf Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) am 11.06.2012 vorzeitig beendet. Es ist nicht auszuschließen, dass der Studienabbruch zu einer ergebnisabhängigen Berichterstattung führte. Laut der der Publikation von Pivot et al. war eine solche Interimsanalyse einschließlich der Möglichkeit eines vorzeitigen Studienabbruchs a priori für den Zeitpunkt geplant, zu dem mindestens 40 % der Patienten einen Progress erlitten hatten, verstorben waren oder für mindestens ein Jahr nachbeobachtet worden waren. In der Publikation werden alle in der Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Insgesamt ist daher von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen.

Es sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Studie CEREBEL ist somit als niedrig anzusehen (A, B).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: __ Gesamtüberleben __

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und in den identifizierten Quellen berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist. Die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens ist daher nicht eingeschränkt (A, B)

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Für UE unabhängig vom Schweregrad kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen vor. Die Ergebnisse zu SUE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Für UE unabhängig vom Schweregrad kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. In die Analyse gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation gehen nur < 1 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse nicht ein, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und in den identifizierten Quellen berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung ist für schwerwiegende UE weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Kriterien objektiv erhoben werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen vor. Die Ergebnisse zu UE können bei Vorliegen informativer Zensierung potenziell verzerrt sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung ist für schwerwiegende UE weniger relevant, da diese UE nach klar definierten Kriterien objektiv erhoben werden, Es ist jedoch nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung die Entscheidung des Arztes hinsichtlich des Umgangs mit einem UE beeinflusst. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Die Ergebnisse wurden von Pivot et al. 2015 publiziert. Es wurden die in dieser Indikation üblichen Endpunkte analysiert und berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere statistische Analysen

Die folgenden statistischen Analysen für die Studie HER2CLIMB sind separat im Dokument 2021-03-12_Modul4A_Tucatinib_Anhang_4-G aufgeführt:

- Sensitivitätsanalysen ohne potenziell progressionsbedingte Ereignisse für die Gesamtrate der UE / schweren UE (CTCAE \geq 3) und SUE
- Kaplan-Meier-Kurven für UE / schwere UE (CTCAE \geq 3) und SUE nach SOC und PT
- Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest
- Ergänzende Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest

Entsprechend der durchgeführten und im Hauptteil von Modul 4 dargestellten Analysen, werden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität für den primären Datenschnitt (04.09.2019) aufgeführt. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen werden für den primären Datenschnitt sowie den 3. Datenschnitt (29.05.2020) der Studie HER2CLIMB aufgeführt.