



IQWiG-Berichte – Nr. 1129

Tucatinib (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-26
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-26

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an den Kommunalen Kliniken Günzburg und Krumbach

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Charlotte Hecker
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Cornelia Rüdig
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Tucatinib, Mammatumoren - Mensch, Nutzenbewertung, NCT02614794, NCT00820222

Keywords

Tucatinib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02614794, NCT00820222

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Direkter Vergleich	12
2.3.2 Indirekter Vergleich	13
2.3.2.1 Studie HER2CLIMB.....	14
2.3.2.2 Studie CEREBEL	16
2.3.2.3 Vom pU ausgeschlossene Studien	17
2.3.2.4 Indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.....	18
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	23
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	23
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	30
3.2.1 Behandlungsdauer	30
3.2.2 Verbrauch	30
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	32
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
5	Literatur	39
Anhang A	Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika	44
Anhang B	Dokumentation der Suchstrategien	61
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	3
Tabelle 3: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	10
Tabelle 5: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	22
Tabelle 6: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	33
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	35
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin	44
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	47
Tabelle 11: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	51
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin	52
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	58
Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin (Studie HER2CLIMB)	60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Lapatinib + Capecitabin	13
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation
DDD	definierte Tagesdosis
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tucatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tucatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none">▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU ist die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet 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. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.

Die Ergebnisse der Studie CEREBEL sind nicht geeignet, die abweichende Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinietherapie nach mindestens 2 HER2-zielgerichteten Therapien zu begründen. Die Population der Studie CEREBEL befand sich überwiegend in früheren Therapielinien als die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und war zum Teil noch nicht mit HER2-zielgerichteten Therapien behandelt worden. Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich aus der Studie CEREBEL dementsprechend nicht ableiten.

Unabhängig von der unzureichenden Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ist die vom pU benannte Vergleichstherapie (HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, die sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richtet), in der von ihm zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie HER2CLIMB nicht umgesetzt. Folglich wäre die Studie HER2CLIMB für einen direkten Vergleich von Tucatinib mit der von ihm benannten Vergleichstherapie auch dann nicht für die Nutzenbewertung relevant, wenn die Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend wäre.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB heran. In der Studie HER2CLIMB erfolgt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Trastuzumab + Capecitabin. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt unzureichend. Die vorliegende Nutzenbewertung

wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Studie HER2CLIMB wird daher nicht als direkter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen.

Indirekter Vergleich

Obwohl der pU eine abweichende Auffassung bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vertritt, legt er zur Bewertung von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib + Capecitabin vor. Der pU führt den Vergleich über den Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin durch und identifiziert dafür die Studien CEREBEL, ELTOP und LANTERN. Er schließt für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB und für Lapatinib + Capecitabin die Studie CEREBEL ein. Die Studien ELTOP und LANTERN berücksichtigt der pU für den indirekten Vergleich nicht.

Studie HER2CLIMB

Bei der Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde Phase-2-RCT zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Insgesamt wurden 612 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitation der Studie HER2CLIMB – Lokale Therapie von Hirnmetastasen nicht gestattet

In der Studie HER2CLIMB war eine Strahlentherapie oder Operation ausschließlich für Läsionen außerhalb des zentralen Nervensystems gestattet. Nur unter bestimmten Bedingungen konnten Patientinnen und Patienten mit einem isolierten radiografischen Progress von bestimmten Hirnmetastasen nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten und anschließend weiter mit der Studienmedikation bis zum 2. Progress behandelt werden. Dies war jedoch aufgrund spezifischer Kriterien nur in Ausnahmefällen möglich. Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden. Zusätzlich zu den nicht medikamentösen Behandlungsoptionen, war auch der Zugang zu einer

symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen mittels Glukokortikoiden in der Studie HER2CLIMB eingeschränkt.

Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumortherapie, Bestandteil der aktuell in Leitlinien empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Insgesamt erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.

Studie CEREBEL

Bei der Studie CEREBEL handelt es sich um eine vorzeitig beendete, offene Phase-3-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen entweder (neo-)adjuvant oder im metastasierten Stadium erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Trastuzumab war optional. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Insgesamt wurden 540 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 271 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 269 Patientinnen eine Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie CEREBEL war die Inzidenz von Hirnmetastasen als erste Lokalisation des Rezidivs. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU ausgeschlossene Studien

Studie ELTOP

Bei der Studie ELTOP handelt es sich um eine offene Phase-2-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Tumoren unter einer Therapie mit Trastuzumab progredient waren. Patientinnen mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern sie asymptomatisch waren. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an japanischen Zentren eingeschlossen. Die Studie wurde aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Es wurden insgesamt 86 Patientinnen eingeschlossen (ursprünglich geplant waren 170 Patientinnen) und in einer 1:1-Randomisierung den

Behandlungsarmen zugeteilt. Jeweils 43 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie ELTOP war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie LANTERN

Bei der Studie LANTERN handelt es sich um eine offene Phase-2 Screening RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder neu diagnostizierte oder innerhalb der letzten 12 Monate progrediente Hirnmetastasen mit mindestens 10 mm Größe aufwiesen. Die vorangegangenen Therapien mussten Trastuzumab, entweder Taxane oder Anthrazykline sowie eine abgeschlossene Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktische Bestrahlung umfassen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an Zentren in Großbritannien eingeschlossen. Es wurden insgesamt 30 Patientinnen eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 16 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 14 Patientinnen einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie LANTERN war die Zeit bis zur Progression von Hirnmetastasen. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar

Auswirkungen der Limitation der Studie HER2CLIMB auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs

Indirekte Vergleiche sind generell mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Damit, wie hier vom pU vorgelegt, bei nur 1 Studie auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs mit nur 1 verfügbaren Brückenkomparator Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können, müssen beide Studien eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durch die beschriebene Limitation bei der Begleitbehandlung von Hirnmetastasen, ist die Aussagesicherheit der Studie HER2CLIMB jedoch eingeschränkt. Auf Basis der Studien HER2CLIMB und CEREBEL kann im adjustierten indirekten Vergleich somit kein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studien HER2CLIMB und CEREBEL

Unterschiede in der Therapielinie der metastasierten Erkrankung

Durch die abweichenden Einschlusskriterien bei den notwendigen Vortherapien der Studien HER2CLIMB und CEREBEL befinden sich die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in unterschiedlichen Therapielinien ihrer metastasierten Erkrankung. So hatten die Patientinnen und Patienten in der Studie HER2CLIMB vor Studieneinschluss mindestens 1 Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten, im Median hatten sie bereits 3, im Maximum sogar bis zu 14 Vortherapien erhalten. In der Studie CEREBEL hingegen hatten 44 % der Patientinnen bei Studieneinschluss noch keine Therapie im metastasierten Stadium erhalten.

Unterschiede in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung

Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL unterscheiden sich im Hinblick auf den Zeitraum der Durchführung. Es liegen etwa 7 Jahre zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien. Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom, was sich maßgeblich in Unterschieden in den verabreichten Vortherapien zwischen den beiden Studien widerspiegelt.

Unterschiede und fehlende Angaben in Studien- Patienten- und Interventionscharakteristika

In der Studie HER2CLIMB wiesen ca. 48 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen zu Studienbeginn auf. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie CEREBEL jedoch ausgeschlossen. Hirnmetastasen sind ein relevanter prognostischer sowie prädiktiver Faktor im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms und begrenzen sowohl den Therapieerfolg als auch die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Ein indirekter Vergleich mit der Studie CEREBEL, in denen keine Patientinnen mit dem prädiktiven Merkmal Hirnmetastasen eingeschlossen wurden, ist dementsprechend nicht sinnvoll interpretierbar.

Für die Studie CEREBEL liegen keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor. Eine Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL ist für dieses Kriterium somit nicht möglich.

Zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL zeigen sich in weiteren Patientencharakteristika relevante Unterschiede (Abstammung weiß 72,5 % vs. 98 %, Östrogen Rezeptorstatus 58,0 % vs. 47 %, Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose 35,9 % vs. 18 %). Neben den beschriebenen Unterschieden ist für die möglicherweise prädiktiven Merkmale Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, vorherige Chemotherapien, die genaue Anzahl vorheriger Therapien für die metastasierte Erkrankung und Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils nur für 1 der beiden Studien berichtet. Auch die Begleitbehandlungen in den Studien können nicht verglichen werden, da diese Angaben weder für die Studie HER2CLIMB noch für die Studie CEREBEL vorliegen.

Des Weiteren existieren Unterschiede bei der Dosierung der Studienmedikation. So wurde in der Studie HER2CLIMB Capecitabin im Vergleichsarm mit einer Dosis von 1000 mg 2-mal täglich verabreicht. Abweichend davon wurden die Patientinnen in der Studie CEREBEL im Vergleichsarm gemäß Fachinformation mit 1250 mg 2-mal täglich behandelt.

Ausschluss der Studien ELTOP und LANTERN

Der Ausschluss der Studie ELTOP aufgrund der Studiendurchführung in Japan und dem Einschluss von nur wenigen Patientinnen ist nicht sachgerecht. Die Population der Studie ELTOP ist im Vergleich zur Studie CEREBEL tatsächlich klein (ca. 16 % der Studie CEREBEL) und hätte daher wahrscheinlich nur einen kleinen Einfluss auf die Ergebnisse des

indirekten Vergleichs. Es ist allerdings anzumerken, dass sich in der Studie ELTOP beim Gesamtüberleben eine gegensätzliche Effektrichtung im Vergleich zur Studie CEREBEL zeigt. Angaben zu Vortherapien und zum Krankheitsstadium fehlen nicht nur für die Studie ELTOP, sondern auch für die Studie CEREBEL. Die Studie CEREBEL hat der pU jedoch unabhängig davon für den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Der Ausschluss der Studie LANTERN vom indirekten Vergleich ist sachgerecht.

Zusammenfassung zum indirekten Vergleich

Der indirekte Vergleich ist aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit durch die Limitation in der Studie HER2CLIMB nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Außerdem ist die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht hinreichend erfüllt. Zusätzlich ist der Ausschluss der Studie ELTOP vom pU nicht adäquat begründet. Somit ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin.

Tabelle 3: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none">▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU ist die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet 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. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU benennt als Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Dabei soll sich die Auswahl der spezifischen Therapie nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patientinnen und Patienten richten. Er begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von

Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere [3-8], im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde [9] und in der Studie CEREBEL (zur Beschreibung der Studie CEREBEL siehe Abschnitt 2.3.2.2) ein numerischer Vorteil Endpunkt beim Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien [3-8] verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [10]. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland [9] aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.

Die Ergebnisse der Studie CEREBEL sind nicht geeignet, die abweichende Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinietherapie nach mindestens 2 HER2-zielgerichteten Therapien zu begründen. Die Population der Studie CEREBEL befand sich überwiegend in früheren Therapielinien als die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und war zum Teil noch nicht mit HER2-zielgerichteten Therapien behandelt worden. Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich aus der Studie CEREBEL dementsprechend nicht ableiten.

Unabhängig von der unzureichenden Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ist die vom pU benannte Vergleichstherapie (HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, die sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richtet), in der von ihm zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie HER2CLIMB (zur Beschreibung der Studie HER2CLIMB siehe Abschnitt 2.3.2.1) nicht umgesetzt. Folglich wäre die Studie HER2CLIMB für einen direkten Vergleich von Tucatinib mit der von ihm benannten Vergleichstherapie auch dann nicht für die Nutzenbewertung relevant, wenn die Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend wäre.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tucatinib (Stand zum 01.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Tucatinib (letzte Suche am 11.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tucatinib (letzte Suche am 08.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tucatinib (letzte Suche am 15.01.2021)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tucatinib (letzte Suche am 24.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang B
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der pU nach Studien zu Trastuzumab + Capecitabin + Lapatinib gesucht. Dadurch ist die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sichergestellt.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU aber keine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU zieht allerdings die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) HER2CLIMB (siehe Abschnitt 2.3.2.1) für einen direkten Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin für die Nutzenbewertung heran, obwohl die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Studie nicht umgesetzt ist. Darüber hinaus legt er zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lapatinib + Capecitabin) ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Sowohl der direkte Vergleich als auch der indirekte Vergleich sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird nachfolgend erläutert.

2.3.1 Direkter Vergleich

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB heran. Eine ausführliche Beschreibung der Studie HER2CLIMB findet sich in Abschnitt 2.3.2.1. In der Studie HER2CLIMB erfolgt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Trastuzumab + Capecitabin. Zwar begründet der pU die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, die Begründung ist jedoch unzureichend (siehe Abschnitt 2.2). Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des

G-BA durchgeführt. Die Studie HER2CLIMB wird daher nicht als direkter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Indirekter Vergleich

Für die vorliegende Fragestellung liegen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Obwohl der pU eine abweichende Auffassung bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vertritt (siehe Abschnitt 2.2), legt er zur Bewertung von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib + Capecitabin vor. Der pU führt den Vergleich über den Brückenkompator Trastuzumab + Capecitabin durch und identifiziert dafür die Studien CEREBEL, ELTOP und LANTERN. Er schließt für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB und für Lapatinib + Capecitabin die Studie CEREBEL ein (siehe Abbildung 1). Die Studien ELTOP und LANTERN berücksichtigt der pU für den indirekten Vergleich nicht.

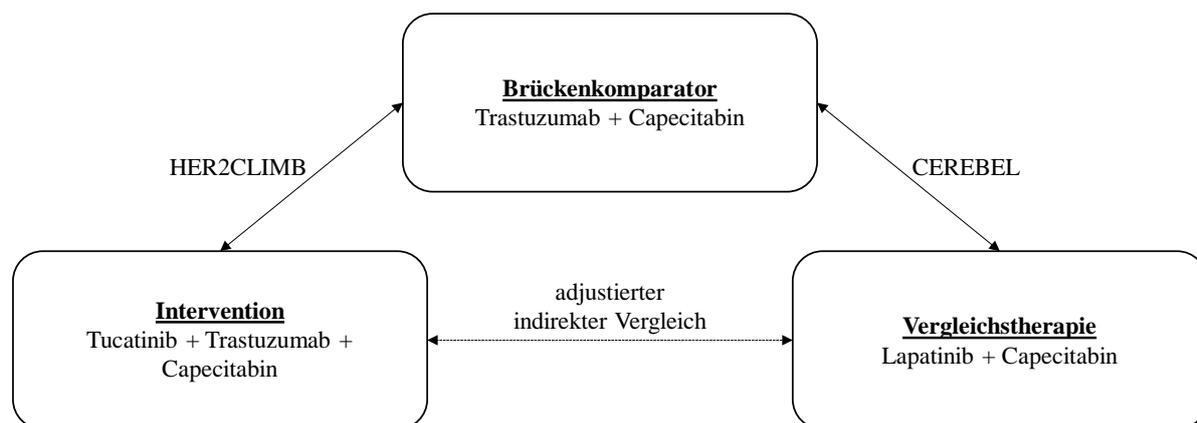


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Lapatinib + Capecitabin

Insgesamt sind die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil der indirekte Vergleich durch die Limitation der Studie HER2CLIMB keine ausreichende Ergebnissicherheit aufweist. Des Weiteren sind die eingeschlossenen Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht ähnlich genug. Zusätzlich ist der Ausschluss der Studie ELTOP vom indirekten Vergleich nicht adäquat begründet.

Die vom pU identifizierten Studien und die fehlende Eignung des indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung werden nachfolgend beschrieben. Weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sind in Anhang A dargestellt. Angaben zu Folgetherapien waren ausschließlich für die Studie HER2CLIMB verfügbar und sind ebenfalls in Anhang A aufgeführt.

2.3.2.1 Studie HER2CLIMB

Bei der Studie HER2CLIMB [11-15] handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde Phase-2-RCT zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (im Folgenden Interventionsarm genannt) und Trastuzumab + Capecitabin (im Folgenden Vergleichsarm genannt). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor bereits mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin behandelt worden sein. Eine vorherige Behandlung mit Lapatinib innerhalb der letzten 12 Monate war nicht erlaubt. Vortherapien mit Capecitabin waren (neo-)adjuvant bis 12 Monate vor Beginn der Studienmedikation erlaubt. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand. Patientinnen und Patienten, die zunächst eine Behandlung von Hirnmetastasen erhielten, die während des Screenings festgestellt worden waren, konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern ≥ 21 Tage zwischen Ganzhirnbestrahlung, ≥ 7 Tage zwischen stereotaktischer Bestrahlung oder ≥ 28 Tage zwischen Operation und der ersten Dosis der Studienmedikation lagen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung durften die Patientinnen und Patienten maximal 2 mg Dexamethason-Äquivalent pro Tag zur symptomatischen Behandlung von Hirnmetastasen erhalten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen.

Insgesamt wurden 612 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zur Baseline (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Tucatinib bzw. Placebo sowie Trastuzumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation und Empfehlungen der Leitlinien [4,7,16-18]. Die im Vergleichsarm verabreichte Dosis von 1000 mg Capecitabin 2-mal täglich weicht jedoch von den Vorgaben der Fachinformation ab, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Trastuzumab 1250 mg 2-mal täglich vorsieht [19].

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod behandelt. Ein Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Tucatinib war erst nach dem primären Datenschnitt vom 04.09.2019 und anschließender Entblindung möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet.

Datenschnitte

Für die Studie HER2CLIMB liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 04.09.2019: im Studienprotokoll prädefinierte Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben
- 2. Datenschnitt 08.11.2019: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur
- 3. Datenschnitt 29.05.2020: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur

Limitation der Studie HER2CLIMB

Die Studie HER2CLIMB weist eine Limitation auf. Diese Unsicherheit wird im Folgenden beschrieben.

Lokale Therapie von Hirnmetastasen nicht gestattet

In der Studie HER2CLIMB war eine Strahlentherapie oder Operation nur für Läsionen außerhalb des zentralen Nervensystems gestattet. Nur unter bestimmten Bedingungen konnten Patientinnen und Patienten mit einem isolierten radiografischen Progress von bestimmten Hirnmetastasen nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten und anschließend weiter mit der Studienmedikation bis zum 2. Progress behandelt werden. Dies war jedoch aufgrund spezifischer Kriterien nur in Ausnahmefällen möglich. So durften diese Patientinnen und Patienten zusätzlich zum isolierten intrazerebralen Progress keine Verschlechterung ihrer tumorbedingten Symptomatik aufweisen, mussten die Studienmedikation gut vertragen und von der fortgesetzten medikamentösen Therapie profitieren. Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden. Es ist zudem unklar, ob eine lokale Therapie von Hirnmetastasen nach Abbruch der Studienmedikation als Folgetherapie möglich war. Angaben dazu, ob und wie viele Patientinnen und Patienten eine lokale Behandlung von Hirnmetastasen nach Abbruch der Studienmedikation erhielten, legt der pU nicht vor.

Die Leitlinien empfehlen eine Behandlung von Hirnmetastasen in Abhängigkeit von Lage, Größe und Anzahl der Metastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung [4,7]. Diese Empfehlungen gelten unabhängig von einem isolierten Progress der Hirnmetastasen nach RECIST-Kriterien, einer Verschlechterung der

tumorbedingten Symptomatik oder der Verträglichkeit einer aktuellen medikamentösen Behandlung. Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumortherapie, Bestandteil der aktuell empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom [7].

In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen, insgesamt erhielten aber nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen [13]. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Es ist anzunehmen, dass für weitere Patientinnen und Patienten, als diejenigen, die eine Therapie der Hirnmetastasen erhielten, eine lokale Therapie der Hirnmetastasen indiziert gewesen wäre und diese davon möglicherweise profitiert hätten. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.

Zusätzlich zu den nicht medikamentösen Behandlungsoptionen, war auch der Zugang zu einer symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen mittels Glukokortikoiden in der Studie HER2CLIMB eingeschränkt. So erforderte eine symptomatische Behandlung von Hirnmetastasen mittels Glukokortikoiden eine Rücksprache mit dem medizinischen Monitor. Dies führt unnötigerweise zu einer erschwerten und verzögerten Einleitung einer leitliniengerechten symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen [4,6].

2.3.2.2 Studie CEREBEL

Bei der Studie CEREBEL [20-22] handelt es sich um eine vorzeitig beendete, offene Phase-3-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen entweder (neo-)adjuvant oder im metastasierten Stadium erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Trastuzumab war optional. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen.

Insgesamt wurden 540 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 271 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 269 Patientinnen eine Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Vorbehandlung mit Trastuzumab (ja vs. nein) und vorangegangener Therapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [10,16,19].

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod behandelt. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Behandlungsarms war nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt der Studie CEREBEL war die Inzidenz von Hirnmetastasen als erste Lokalisation des Rezidivs. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Patientinnen wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet.

Datenschnitte

Die Studie CEREBEL wurde auf Empfehlung des Independent Data Monitoring Committee nach der Interimsanalyse von 475 Patientinnen am 11.06.2012 vorzeitig beendet. Die letzte Auswertung basiert auf 540 Patientinnen.

2.3.2.3 Vom pU ausgeschlossene Studien

Studie ELTOP

Bei der Studie ELTOP [23-25] handelt es sich um eine offene Phase-2-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Tumoren unter einer Therapie mit Trastuzumab progredient waren. Patientinnen mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern sie asymptomatisch waren. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an japanischen Zentren eingeschlossen. Die Studie wurde aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet.

Es wurden insgesamt 86 Patientinnen eingeschlossen (ursprünglich geplant waren 170 Patientinnen) und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. Jeweils 43 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum, Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), Anzahl vorangegangener Chemotherapien im metastasierten Stadium (0 vs. 1. vs. 2) und dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [10,16,19].

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt.

Der primäre Endpunkt der Studie ELTOP war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Der Einschluss von Patientinnen in die Studie ELTOP wurde im Dezember 2014 vorzeitig beendet. Weitere Angaben zu Datenschnitten liegen nicht vor.

Studie LANTERN

Bei der Studie LANTERN [26-28] handelt es sich um eine offene Phase-2 Screening RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder neu diagnostizierte oder innerhalb der letzten 12 Monate progrediente Hirnmetastasen mit mindestens 10 mm Größe aufwiesen. Die vorangegangenen Therapien mussten Trastuzumab, entweder Taxane oder Anthrazykline sowie eine abgeschlossene Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktische Bestrahlung umfassen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an Zentren in Großbritannien eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 30 Patientinnen eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 16 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 14 Patientinnen einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [10,16,19].

Die Patientinnen wurden initial bis zu 24 Wochen behandelt. Die Therapie konnte anschließend bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie LANTERN war die Zeit bis zur Progression von Hirnmetastasen. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Patientinnen wurden 24 Wochen beobachtet.

Datenschnitte

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. Weitere Informationen zu Datenschnitten liegen nicht vor.

2.3.2.4 Indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar

Der Ausschluss des adjustierten indirekten Vergleichs der beiden Studien HER2CLIMB und CEREBEL von der Nutzenbewertung wird im Folgenden begründet.

Auswirkungen der Limitation der Studie HER2CLIMB auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs

Indirekte Vergleiche sind generell mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Damit, wie hier vom pU vorgelegt, bei nur 1 Studie auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs mit nur 1 verfügbaren Brückenkomparator Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können, müssen beide Studien eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durch die in Abschnitt 2.3.2.1 beschriebene Limitation bei der Begleitbehandlung von Hirnmetastasen, ist die Aussagesicherheit der Studie HER2CLIMB jedoch eingeschränkt. Auf Basis der Studien HER2CLIMB und CEREBEL kann im adjustierten indirekten Vergleich somit kein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studien HER2CLIMB und CEREBEL

Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL untersuchen zwar Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin bzw. eine der vom G-BA festgelegten Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lapatinib + Capecitabin). Voraussetzung für einen indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ist jedoch, neben der oben beschriebenen hohen Aussagesicherheit der einzelnen Studien, die hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Diese ist bezüglich verschiedener Charakteristika nicht gegeben. Darüber hinaus fehlen Informationen, die für die Prüfung der Ähnlichkeit wichtig wären.

Unterschiede in der Therapielinie der metastasierten Erkrankung

Durch die abweichenden Einschlusskriterien bei den notwendigen Vortherapien der Studien HER2CLIMB und CEREBEL befinden sich die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in unterschiedlichen Therapielinien ihrer metastasierten Erkrankung. So hatten die Patientinnen und Patienten in der Studie HER2CLIMB vor Studieneinschluss mindestens 1 Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten, im Median hatten sie bereits 3, im Maximum sogar bis zu 14 Vortherapien erhalten. In der Studie CEREBEL hingegen hatten 44 % der Patientinnen bei Studieneinschluss noch keine Therapie im metastasierten Stadium erhalten.

Unterschiede in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung

Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL unterscheiden sich im Hinblick auf den Zeitraum der Durchführung. Es liegen etwa 7 Jahre zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien (siehe Tabelle 9). Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom, was sich maßgeblich in Unterschieden in den verabreichten Vortherapien zwischen den beiden Studien widerspiegelt. So erhielten ca. 94 % der Patientinnen und Patienten in der Studie HER2CLIMB im metastasierten Stadium vor Studieneinschluss Trastuzumab. Zusätzlich wurden > 90 % der Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium mit Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin vorbehandelt. Diese Therapien werden in der Erst- und Zweitlinie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms empfohlen

[4,6,7]. In der Studie CEREBEL erhielten hingegen nur 35 % der Patientinnen im metastasierten Stadium vor Studieneinschluss eine Therapie mit Trastuzumab, eine Vortherapie mit Pertuzumab oder Trastuzumab Emtansin erhielt keine Patientin. Dies ist darin begründet, dass Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt der Studiendurchführung der Studie CEREBEL von 2009 bis 2012 noch nicht zugelassen waren. Aus heutiger Sicht ist zu erwarten, dass die Patientinnen der Studie CEREBEL dementsprechend andere Behandlungen als die damals verabreichte Studienmedikation erhalten würden.

Unterschiede und fehlende Angaben in Studien- Patienten- und Interventionscharakteristika Hirnmetastasen zu Studienbeginn

In der Studie HER2CLIMB wiesen ca. 48 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen zu Studienbeginn auf. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie CEREBEL jedoch ausgeschlossen. Hirnmetastasen sind ein relevanter prognostischer sowie prädiktiver Faktor im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms und begrenzen sowohl den Therapieerfolg als auch die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten [7].

Ein indirekter Vergleich mit der Studie CEREBEL, in denen keine Patientinnen mit dem prädiktiven Merkmal Hirnmetastasen eingeschlossen wurden, ist dementsprechend nicht sinnvoll interpretierbar.

Fehlende Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Für die Studie CEREBEL liegen keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor. Eine Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL ist für dieses Kriterium somit nicht möglich.

Weitere Unterschiede bei Patientencharakteristika sowie fehlende Angaben zu möglicherweise prädiktiven Merkmalen

Zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL zeigen sich in weiteren möglicherweise prädiktiven Patientencharakteristika relevante Unterschiede (siehe Tabelle 12):

- Abstammung weiß: 72,5 % vs. 98 %
- Östrogen Rezeptorstatus positiv: 58,0 % vs. 47 %
- Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose: 35,9 % vs. 18 %

Neben den beschriebenen Unterschieden ist für die möglicherweise prädiktiven Merkmale Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, vorherige Chemotherapien, die genaue Anzahl vorheriger Therapien für die metastasierte Erkrankung und Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils nur für 1 der beiden Studien berichtet. Auch die Begleitbehandlungen in den Studien können nicht verglichen werden, da diese Angaben weder für die Studie HER2CLIMB noch für die Studie CEREBEL vorliegen.

Abweichende Dosierung von Capecitabin

In der Studie HER2CLIMB wurde Capecitabin im Vergleichsarm mit einer Dosis von 1000 mg 2-mal täglich verabreicht. Abweichend davon wurden die Patientinnen in der Studie CEREBEL im Vergleichsarm gemäß Fachinformation mit 1250 mg 2-mal täglich behandelt [10]. Dies entspricht einer Abweichung von 25 % (siehe Tabelle 10).

Ausschluss der Studien ELTOP und LANTERN

Studie ELTOP

Der pU schließt die Studie ELTOP vom indirekten Vergleich aus. Er begründet dies damit, dass die Studie ELTOP ausschließlich an japanischen Studienzentren durchgeführt wurde, lediglich 86 Patientinnen eingeschlossen wurden und aufgrund fehlender Angaben zu Vortherapien und zum Krankheitsstadium bei Studieneinschluss eine abschließende Beurteilung der Ähnlichkeit nicht möglich sei.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Ein Ausschluss von Studien allein auf Basis der geographischen Lage von Studienzentren ist nicht gerechtfertigt. Die Population der Studie ELTOP ist im Vergleich zur Studie CEREBEL tatsächlich klein: 86 Patientinnen entsprechen ca. 16 % der Studienpopulation der Studie CEREBEL und hätten daher wahrscheinlich nur einen kleinen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Es ist allerdings anzumerken, dass sich in der Studie ELTOP beim Gesamtüberleben eine gegensätzliche Effektrichtung im Vergleich zur Studie CEREBEL zeigt. Angaben zu Vortherapien und zum Krankheitsstadium fehlen nicht nur für die Studie ELTOP, sondern auch für die Studie CEREBEL (u. a. Hormonrezeptorstatus, Krankheitsstadium bei Studienbeginn, genaue Anzahl systemischer Therapien im metastasierten Stadium). Die Studie CEREBEL hat der pU jedoch unabhängig davon für den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Studie LANTERN

Der pU schließt die Studie LANTERN vom indirekten Vergleich aus. Dies begründet er mit der ausschließlich deskriptiven Ergebnisdarstellung bei einer geringen Studienpopulation von nur 30 Patientinnen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Zusammenfassung zum indirekten Vergleich

Der indirekte Vergleich ist aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit durch die Limitation der Studie HER2CLIMB nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Außerdem ist die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht hinreichend erfüllt. Zusätzlich ist der Ausschluss der Studie ELTOP vom pU nicht adäquat begründet. Somit ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Tucatinib [18]. Demnach wird Tucatinib angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

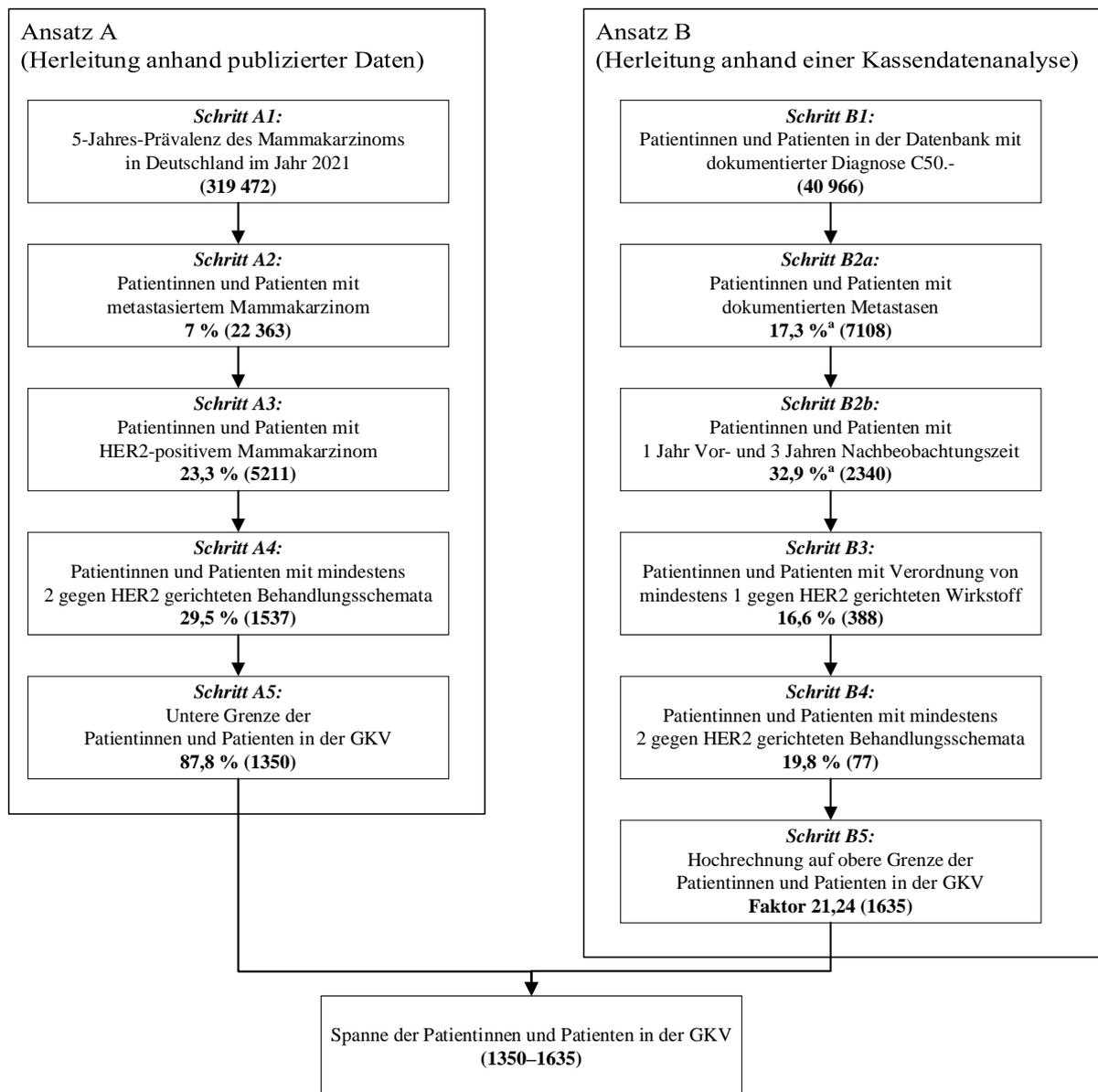
Laut pU lässt sich für die Zielpopulation keine allgemeine Standardtherapie ableiten. Seinen Angaben zufolge besteht daher ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine neue, hochwirksame und sichere gegen HER2 gerichtete Therapie, die das Gesamtüberleben nachweislich verlängert und dabei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert 2 Ansätze zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dabei entnimmt er die von ihm angegebene

- untere Grenze dem Ansatz A (Herleitung anhand publizierter Daten) und
- obere Grenze dem Ansatz B (Herleitung anhand einer Kassendatenanalyse).

Je Ansatz schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend separat je Ansatz beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ansatz A (Herleitung anhand publizierter Daten)

Schritt A1: 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland im Jahr 2021

Der pU zieht zunächst getrennt für Frauen und Männer die jeweils vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) angegebene 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms für das Jahr 2016 in Deutschland heran (Datenstand: 17.12.2019) [29]. Die rohen Raten pro 100 000 Einwohner (Frauen: 749,6; Männer: 6,4) multipliziert der pU anschließend mit dem vom Statistischen Bundesamt für Deutschland angegebenen Bevölkerungsstand zum 31.12.2021 (basierend auf Ergebnissen der 14. koordinierten

Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1L3W1, in Tausend: Frauen: 42 267; Männer: 41 228) [30]. Summiert über Frauen und Männer gibt der pU für die 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms 319 472 Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2021 an.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom

Der pU entnimmt der Publikation Krebs in Deutschland für 2015 / 2016 des ZfKD und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [31], dass sich in den Jahren 2015 bis 2016 in Deutschland 7 % der Patientinnen mit Stadienangabe bei Erst-diagnose im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befanden. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt A1.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Der pU zieht eine Publikation von Lux et al. [32] heran, in der Daten von 1936 zwischen Juli 2014 und März 2018 in der PRAEGNANT-Studie eingeschlossenen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom analysiert wurden. Von ihnen wiesen 451 Patientinnen ein HER2-positives Mammakarzinom auf. Den entsprechenden Anteilswert (23,3 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt A2.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata

Der zu Schritt A3 genannten Publikation von Lux et al. [32] entnimmt der pU, dass bei 417 Patientinnen das HER2-positive Mammakarzinom unilateral vorlag und Informationen über das Stadium bei Erstdiagnose vorhanden waren. Von diesen 417 Patientinnen befanden sich bei Datenbankschluss 47 in der Dritt-, 17 in der Viert- und 59 in der Fünftlinie oder einer späteren Therapielinie. Den entsprechenden Anteilswert der Patientinnen ab der Drittlinie (29,5 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt A3.

Schritt A5: Untere Grenze der Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % ermittelt der pU als untere Grenze eine Anzahl von 1350 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Ansatz B (Herleitung anhand einer Kassendatenanalyse)

Schritt B1: Patientinnen und Patienten in der Datenbank mit dokumentierter Diagnose C50.-

Der pU gibt an, dass eine Routinedatenanalyse durchgeführt wurde, die auf Daten der Berichtsjahre 2012 bis 2019 der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH beruht. Dem pU zufolge wurden alle im Berichtsjahr vollbeobachtbaren Versicherten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die im Berichtsjahr verstorben waren, wurden laut pU nicht ausgeschlossen.

Den Angaben des pU zufolge lag von den insgesamt 3 444 185 zwischen den Jahren 2013 und 2019 beobachteten Personen bei 40 966 mindestens 1 gesicherte ambulante oder stationäre

Diagnose C50.- (bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), vor.

Schritt B2a: Patientinnen und Patienten mit dokumentierten Metastasen

Laut pU erfolgte in diesem Schritt eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllten:

- als Operationalisierung von Metastasen im Berichtsjahr mindestens 1 gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose
 - C77.- (sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten) oder
 - C78.- (sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane) oder
 - C79.- (sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen) gemäß ICD-10 und
- Metastasendiagnose zeitgleich oder nach der Brustkrebsdiagnose, jedoch im gleichen Berichtsjahr, und
- zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose.

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt B1 erfüllten dem pU zufolge 7108 die oben genannten Kriterien.

Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit 1 Jahr Vor- und 3 Jahren Nachbeobachtungszeit

Der pU nimmt eine Einschränkung auf eine – aus seiner Sicht – möglichst große Stichprobe mit angemessenem Beobachtungszeitraum vor, um gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata zu erfassen (siehe Schritte B3 und B4). Hierzu selektiert der pU seinen Angaben zufolge diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen – ausgehend vom Zeitpunkt der 1. dokumentierten Metastasendiagnose als Indexjahr – in 1 Jahr Vorbeobachtungszeit keine Metastasen dokumentiert waren und die 3 Jahre nachbeobachtet wurden.

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt B2a erfüllten dem pU zufolge 2340 die oben genannten Kriterien.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit Verordnung von mindestens 1 gegen HER2 gerichteten Wirkstoff

Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom über die Verordnung von gegen HER2 gerichteten Wirkstoffen selektiert wurden. Laut pU wurden

die folgenden gegen HER2 gerichteten Wirkstoffe über die in Klammern angegebenen Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ berücksichtigt:

- Lapatinib (L01XE07)
- Neratinib (L01XE45)
- Pertuzumab (L01XC13)
- Trastuzumab (L01XC03)
- Trastuzumab Emtansin (L01XC14)

Dem pU zufolge musste die Verordnung im Indexjahr oder im Vor- oder Nachbeobachtungszeitraum erfolgt sein.

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt B2b lag dem pU zufolge bei 388 mindestens 1 Verordnung eines gegen HER2 gerichteten Wirkstoffs vor. Laut pU lag bei keinen der Patientinnen und Patienten eine Diagnose C16.- (bösartige Neubildung des Magens) gemäß ICD-10 vor, für die Trastuzumab ebenfalls zugelassen ist [34].

Schritt B4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata

Dem pU zufolge musste ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsschema mindestens 1 der in Schritt B3 genannten Wirkstoffe enthalten, konnte jedoch durch weitere antineoplastische Wirkstoffe oder endokrine Therapien ergänzt werden. Es wurden laut pU alle Verordnungen im Indexjahr sowie im Vor- und Nachbeobachtungszeitraum berücksichtigt, wobei ein neues Behandlungsschema begonnen wurde, wenn

- das 1. Mal ein gegen HER2 gerichteter Wirkstoff verordnet wurde und ab dann
- ein weiterer gegen HER2 gerichteter Wirkstoff hinzugenommen wurde,
- der gegen HER2 gerichtete Wirkstoff ausgetauscht wurde oder
- ≥ 12 Monate zwischen 2 Verordnungen desselben gegen HER2 gerichteten Wirkstoffs lagen.

Den Angaben des pU zufolge wurden Verordnungen unterschiedlicher gegen HER2 gerichteter Wirkstoffe, die innerhalb von 4 Wochen ab der 1. Verordnung erfolgten, zu 1 Behandlungsschema zusammengefasst.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [33].

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt B3 erhielten laut pU 77 im Zeitraum von 1 Jahr vor Metastasendiagnose und 3 Jahren nach Metastasendiagnose mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata.

Schritt B5: Hochrechnung auf obere Grenze der Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU gibt an, dass aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der DADB in den Jahren 2013 bis 2019 sowie der Anzahl der GKV-Versicherten im selben Jahr zunächst für jedes Berichtsjahr ein Hochrechnungsfaktor ermittelt wurde. Als Mittelwert der Hochrechnungsfaktoren gibt der pU 21,24 an und multipliziert diesen mit dem Ergebnis aus Schritt B4. Der pU ermittelt somit als obere Grenze eine Anzahl von 1635 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es ist grundsätzlich positiv, dass der pU anhand einer Kassendatenanalyse relevante Daten generiert, die über publizierte Daten hinausgehen. Dennoch stellt die Spanne, die sich aus beiden Herleitungen ergibt, eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie Unsicherheiten werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt A1

Der pU gibt korrekt an, dass durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms (Angabe des pU: 316 833 Patientinnen und 2639 Patienten) diejenigen nicht berücksichtigt werden, bei denen das Mammakarzinom vor dem Jahr 2017 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2021 noch leben. Dies wird gestützt durch die vom RKI angegebene 10-Jahres-Prävalenz (584 900 Patientinnen und 4200 Patienten) [31].

Zu Schritt A2

Es besteht eine Unsicherheit zum vom pU veranschlagten Anteilswert von 7 % für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, da er sich auf inzidente Patientinnen bezieht und der Anteilswert für prävalente Patientinnen und Patienten (siehe Schritt A1) abweichen kann. Zusätzlich sind – wie auch vom pU angegeben – Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt. Aus den in einem Verfahren zu Olaparib vorgelegten Daten und der zugehörigen Bewertung [35] ergibt sich für diesen Schritt eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten. Insgesamt liegt in diesem Schritt deshalb eine Unterschätzung vor.

Zu Schritten A3 und A4

Es ist unklar, inwieweit die 1936 Patientinnen der PRAEGNANT-Studie, auf die sich die vom pU angegebenen Anteilswerte ab der Drittlinie und für das HER2-positive Mammakarzinom beziehen, repräsentativ sind für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem bzw. HER2-positivem Mammakarzinom in Deutschland. Beispielsweise beträgt der Anteilswert für das HER2-positive Mammakarzinom in einer Analyse des Tumoregisters Mammakarzinom (TMK) [36] 32 %. Dieser Anteilswert liegt deutlich höher als vom

pU angesetzt (23,3 %) und bezieht sich auf ein Kollektiv von 1395 von Onkologen palliativ behandelten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zwischen 2007 und 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Jedoch ist auch für diese Quelle unklar, inwieweit das Patientenkollektiv repräsentativ ist.

Zu Schritt B2a

Es ist unklar, ob in jedem Fall eine Metastasierung über eine ICD-10-Diagnose C77.-, C78.- oder C79.- dokumentiert wird. Zusätzlich ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation dadurch ausgeschlossen wurden, dass in der Analyse nicht auch die Diagnose C80.- (böartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation) gemäß ICD-10 berücksichtigt wurde. Darüber hinaus ist die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag, nicht vorzunehmen. Außerdem sind Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt. Insgesamt liegt daher eine Unterschätzung in diesem Schritt vor.

Zu Schritten B2b bis B4

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre nicht berücksichtigt wurden. Für Patientinnen und Patienten mit 1. Metastasendiagnose vor dem Jahr 2016 hätte eine entsprechend längere Nachbeobachtung erfolgen können. Dadurch hätten potenziell mehr Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata erfasst werden können. Darüber hinaus liefert der pU in Modul 3 A keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zwar mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, jedoch nicht berücksichtigt wurden, weil für sie keine Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren vorlag.

Zu Schritt B4

Durch die Aufgreifkriterien in der Analyse wurden 2 Verordnungen desselben gegen HER2 gerichteten Wirkstoffs als 1 Behandlungsschema gezählt, wenn sie innerhalb von weniger als 12 Monaten erfolgten. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine erneute Behandlung mit dem gleichen Wirkstoff innerhalb dieses Zeitraums als ein weiteres Behandlungsschema zu zählen ist, wodurch die betroffenen Patientinnen und Patienten zusätzlich zu berücksichtigen wären.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz des Mammakarzinoms – jeweils als rohe Rate pro 100 000 Frauen bzw. Männer – bis zum Jahr 2026 konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie

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

benannt.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den folgenden Abschnitten kommentiert und dargestellt werden.

Nicht dargestellt und nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu weiteren Therapien, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [10,18]. Dabei ist Folgendes zu beachten: Für Trastuzumab und Capecitabin rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

Da in den Fachinformationen [10,18] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

In Kombination mit Tucatinib ist Trastuzumab sowohl in der subkutanen als auch in der intravenösen (i. v.) Darreichungsform zugelassen. Der pU berechnet den Verbrauch von Trastuzumab ausschließlich auf Basis der Darreichungsform i. v. und gibt dazu korrekt an, dass dies die wirtschaftlichere Alternative darstellt. Der pU veranschlagt korrekt für das 1. Behandlungsjahr eine Initialdosis, die höher liegt als alle Folgedosen und die höhere Kosten im 1. Behandlungsjahr bedingt.

Der Verbrauch von Trastuzumab i. v. richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von Capecitabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen

die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [37] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung entsprechen den Fachinformationen von Tucatinib und Lapatinib [10,18]. Für die Capecitabin-Dosis von 1000 mg/m² KOF veranschlagt der pU – basierend auf einer KOF von 1,76 m² – je Behandlung 3 Tabletten zu je 500 mg und 2 Tabletten zu je 150 mg. Für die oben genannte Dosis und KOF ist der Fachinformation von Capecitabin [19] abweichend eine Stückelung von 2 Tabletten zu je 500 mg und 5 Tabletten zu je 150 mg zu entnehmen.

Für Männer kann der Verbrauch von Trastuzumab i. v. wegen des höheren Körpergewichts und von Capecitabin wegen der höheren KOF entsprechend höher liegen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tucatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab i. v., Capecitabin und Lapatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021 wieder. Dabei zieht der pU die Rabatte gemäß der Angaben in der Lauer-Taxe ab. Für Capecitabin ergeben sich je Packung niedrigere Kosten als vom pU angegeben, wenn – abweichend vom Vorgehen des pU – abzugsfähige Rabatte auf Grundlage der Festbeträge berechnet werden.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Abweichend vom Vorgehen des pU sind für alle Therapien Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, da

- bei Tucatinib Laboruntersuchungen [18],
- bei Trastuzumab kardiologische Untersuchungen sowie Pauschalen für die praxis-klinische Betreuung [34] und
- bei Lapatinib Beurteilungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie Kontrollen der Leberfunktion [10]

anfallen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe gibt der pU korrekt für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen mit Trastuzumab i. v. an. Wird für Trastuzumab i. v. eine höhere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1), so fallen entsprechend höhere Kosten an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Tucatinib + Trastuzumab i. v. + Capecitabin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 170 336,71 € im 1. Behandlungsjahr und 169 594,64 € je Folgejahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Wird für Trastuzumab i. v. und Capecitabin eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) und für Capecitabin eine abweichende Stückelung der Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) veranschlagt, so ergeben sich – auch bei Veranschlagung von Rabatten auf Grundlage der Festbeträge (siehe Abschnitt 3.2.3) – höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

Für Lapatinib + Capecitabin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 43 013,38 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese liegen auch dann in einer plausiblen Größenordnung, wenn für Capecitabin eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1), eine abweichende Stückelung der Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) sowie Rabatte auf Grundlage der Festbeträge (siehe Abschnitt 3.2.3) veranschlagt werden.

Für Lapatinib + Trastuzumab i. v. ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 675,65 € im 1. Behandlungsjahr und 74 933,58 € je Folgejahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Wird für Trastuzumab i. v. eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

Für alle angegebenen Therapien können für Männer wegen des höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) die Arzneimittelkosten höher ausfallen.

Für alle angegebenen Therapien fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass wegen hoher Unsicherheiten durch Neuzulassungen und Zulassungserweiterungen eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Tucatinib direkt nach der Zulassung nicht möglich ist.

Auf Basis von Kontraindikationen erwartet der pU keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Laut pU wurde im Tucatinib-Arm der Studie HER2CLIMB eine Abbruchrate jeglicher Studienmedikation wegen UE von 11,1 % beobachtet.

Der pU gibt an, dass die Anwendung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin sowohl stationär als auch ambulant möglich ist, wobei er von einer regelhaften Anwendung im ambulanten Bereich ausgeht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tucatinib wird angewendet 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none">▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabinoder▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Tucatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	1350–1635 ^a	Die Angabe stellt aus den folgenden wichtigsten Gründen eine Unterschätzung dar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die vor dem Betrachtungszeitraum diagnostiziert wurden, sind nicht berücksichtigt. ▪ Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium sind nicht berücksichtigt. ▪ Es ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit Metastasen berücksichtigt sind. ▪ Für die obere Grenze wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag. ▪ Für die obere Grenze wurden durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre potenziell Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen.
<p>a. Angabe des pU. Sie bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Tucatinib + Trastuzumab i. v. ^b + Capecitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^c	1. Behandlungsjahr: 169 129,71 je Folgejahr: 168 387,64	0	1207,00	1. Behandlungsjahr: 170 336,71 je Folgejahr: 169 594,64	Wird für Trastuzumab i. v. und Capecitabin eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) und für Capecitabin eine abweichende Stückelung der Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) veranschlagt, so ergeben sich – auch bei Veranschlagung von Rabatten auf Grundlage der Festbeträge (siehe Abschnitt 3.2.3) – höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben. ^d
Lapatinib + Capecitabin		43 013,38	0	0	43 013,38	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. ^d
Lapatinib + Trastuzumab i. v.		1. Behandlungsjahr: 71 983,65 je Folgejahr: 71 241,58	0	3692,00	1. Behandlungsjahr: 75 675,65 je Folgejahr: 74 933,58	Wird für Trastuzumab i. v. eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben. ^d
<p>a. Angaben des pU b. Der pU macht Angaben ausschließlich auf Basis der Darreichungsform i. v., da sie wirtschaftlicher ist als die subkutane Darreichungsform. c. Die Zulassung von Lapatinib + Capecitabin ist beschränkt auf Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft. Die Zulassung von Lapatinib + Trastuzumab i. v. ist beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener/n Trastuzumab-Therapie/n in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft [10]. d. Für Männer können wegen des höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) die Arzneimittelkosten höher ausfallen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TUKYSA sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Medikamenten gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Tucatinib (zwei 150-mg-Tabletten), die kontinuierlich zweimal täglich in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wie in der Tabelle 1-13 beschriebenen Dosierung eingenommen werden. Weitere Informationen sind in den Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel Trastuzumab und Capecitabin zu finden. Die Bestandteile der Behandlung können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung

Behandlung	Dosis	Behandlungstage	Zeitpunkt relativ zur Nahrungsaufnahme
Tucatinib	300 mg oral zweimal täglich	Kontinuierlich	Unabhängig von den Mahlzeiten
Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Tag 1 bis 14 alle 21 Tage	Innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
Trastuzumab			
Intravenöse Gabe			
Initialdosis	8 mg/kg intravenös	Tag 1	Nicht zutreffend
Nachfolgende Dosen	6 mg/kg intravenös	Alle 21 Tage	
ODER			
Subkutane Gabe	600 mg subkutan	Alle 21 Tage	

Die Behandlung mit TUKYSA sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Nebenwirkung fortgesetzt werden.

Ausgelassene Dosen

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einnehmen. Dosisanpassung

Die empfohlenen Anpassungen der Tucatinib-Dosis für Patienten mit Nebenwirkungen sind der der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib zu entnehmen. Bezüglich Dosisanpassungen bei Toxizitäten, die mutmaßlich durch das gleichzeitig verabreichte Trastuzumab und Capecitabin hervorgerufen wurden, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel zu konsultieren.

Für Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh C) wird eine reduzierte Anfangsdosis von 200 mg (zweimal täglich oral) empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Liste der sonstigen Bestandteile) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALT, AST und Bilirubin erhöht

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte berichtet. ALT, AST und Bilirubin sollten alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden, anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Kreatinin ohne beeinträchtigte Nierenfunktion erhöht

Aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion. Nicht auf Kreatinin beruhende alternative Marker wie BUN, Cystatin C oder die berechnete GFR können zur Ermittlung einer möglicherweise beeinträchtigten Nierenfunktion herangezogen werden.

Diarrhoe

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über Diarrhoe, auch über schwere Fälle mit Dehydratation, Hypotonie, akuter Nierenschädigung und Tod berichtet. Sofern klinisch angezeigt, sollten bei Diarrhoe Antidiarrhoika angewendet werden. Bei einer Diarrhoe mit Schweregrad ≥ 3 sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden; anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation sollten diagnostische Tests durchgeführt werden, um bei Diarrhoe mit Schweregrad 3 oder 4 bzw. bei einer Diarrhoe beliebigen Schweregrads mit erschwerenden Begleitumständen (Dehydratation, Fieber, Neutropenie) infektiöse Ursachen auszuschließen.

Embryo-fetale Toxizität

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus kann Tucatinib bei Anwendung an Schwangeren schädliche Wirkungen auf den Fötus haben. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sowie Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen

Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten, P gp-Substraten, CYP3A- /CYP2C8-Induktoren und CYP2C8-Inhibitoren

Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A-Substraten, P gp-Substraten, CYP3A- /CYP2C8-Induktoren und CYP2C8 Inhibitoren sind der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib (TUKYSA®) zu entnehmen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 55,3 mg Natrium pro 300-mg-Dosis. Dieses Arzneimittel enthält 60,6 mg Kalium pro 300-mg-Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solchen, die eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul3 Abschnitt3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Tucatinib (TUKYSA®) zu entnehmen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1623-1649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 04.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
5. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(26): 2736-2740. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2697>.
6. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2020 [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.3 [online]. 2020 [Zugriff: 04.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; NCCN Evidence Blocks; Version 1.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
9. Laakmann E, Emons J, Taran F-A et al. Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(11): 1134-1142. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1286-2917>.

10. Novartis Pharma. Tyverb 250 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
12. Seagen. A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Capecitabine & Trastuzumab in Patients With Advanced HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB) [online]. 2020 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614794>.
13. Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol 2020; 38(23): 2610-2619. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00775>.
14. Seagen. 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) [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002801-12.
15. European Medicines Agency. Tukysa; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Roche. Herceptin i. v. [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Roche. Herceptin s.c. [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Seagen. TUKYSA [online]. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Roche. Xeloda 150/500 mg [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2015; 33(14): 1564-1573. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.57.1794>.
21. Novartis Pharmaceuticals. Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in ErbB2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer [online]. 2019 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820222>.

22. Novartis Pharma Services. 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 [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000673-38.
23. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast* 2018; 40: 67-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.010>.
24. West Japan Oncology Group. Randomized phase II trial evaluating trastuzumab + capecitabine (HX) or lapatinib + capecitabine (LX) in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab and taxanes [online]. 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006190.
25. West Japan Oncology Group. A translational study of "Randomized phase II trial evaluating trastuzumab + capecitabine (HX) or lapatinib + capecitabine (LX) in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab and taxanes." [online]. 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007668.
26. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (UK). 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 [online]. 2020 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN58771616>.
27. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 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 [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022737-28.
28. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A et al. Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastuzumab (LANTERN): a Phase II Randomised Trial. *Clin Oncol* 2020; 32(10): 656-664. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.003>.

29. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Brustdrüse (C50), 5-Jahresprävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner, 2004 bis 2016, Stand der Datenbank: 17.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
30. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante 4, : Relativ alte Bevölkerung [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1595496625010&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
31. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.
32. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2019; 11(1). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers11010010>.
33. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
34. Pfizer. Trazimera; Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-57_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.05.014>.

37. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin						
HER2CLIMB	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem ^b , lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 1 ▪ vorbehandelt mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin 	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (N = 410) Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (N = 202)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten oder Studienende Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende	155 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Portugal, Schweiz, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2016–laufend 1. Datenschnitt: 04.09.2019 2. Datenschnitt ^c : 08.11.2019 3. Datenschnitt ^c : 29.05.2020	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Lapatinib + Capecitabin						
CEREBEL	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem ^d , metastasiertem ^e Mammakarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 2 ▪ vorbehandelt mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen^f 	Lapatinib + Capecitabin (N = 271) Trastuzumab + Capecitabin (N = 269)	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin oder Studienende Beobachtung: maximal bis Tod	Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Thailand, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 04/2009–06/2012	primär: ZNS-Metastasen als Ort des Rezidivs sekundär: Gesamtüberleben, UEs
ELTOP	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen ≥ 20 Jahre mit HER2-positivem ^g , lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 2 ▪ vorbehandelt mit Taxan und Progression unter Therapie mit Trastuzumab 	Trastuzumab + Capecitabin (N = 43) Lapatinib + Capecitabin (N = 43)	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Progression oder inakzeptablen Nebenwirkungen Beobachtung: k. A.	28 Zentren in Japan 05/2011–12/2014	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LANTERN	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem ^b , metastasiertem Mammakarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostizierten oder kürzlich progredienten Hirnmetastasen^{i,j} ▪ ECOG-PS \leq 2 ▪ vorbehandelt mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Trastuzumab^l, einem Taxan oder Anthrazyklin^f und ▫ kürzlich abgeschlossener lokaler Therapie der Hirnmetastasen^{l, k} 	Trastuzumab + Capecitabin (N = 14) Lapatinib + Capecitabin (N = 16)	Screening: k. A. Behandlung: 24 Wochen (geplant) oder darüber hinaus bis Progression oder inakzeptablen Nebenwirkungen Beobachtung: 24 Wochen	17 Zentren im Vereinigten Königreich 09/2011–10/2013	primär: Zeit bis zur Progression der Hirnmetastasen sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. histologisch bestätigt durch In-Situ-Hybridisierung, FISH oder Immunhistochemie</p> <p>c. ungeplant, Anforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens</p> <p>d. bestätigt durch Immunhistochemie oder HER2-Gen Amplifikation durch FISH, CISH oder SISH oder bei fraglichem Befund der Immunhistochemie einer Kombination von beidem.</p> <p>e. Anzeichen einer Metastasierung waren ausreichend, die Messbarkeit nicht zwingend erforderlich. Patientinnen mit nicht messbarer Metastasierung waren von der Analyse des Gesamtansprechens ausgeschlossen.</p> <p>f. Behandlungsbedingte UEs mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung \leq Grad 1 sein.</p> <p>g. bestätigt durch HER2-Gen Amplifikation (In-Situ-Hybridisierung) oder Immunhistochemie</p> <p>h. histologisch bestätigt durch FISH oder Immunhistochemie</p> <p>i. \leq 12 Monate; Hirnmetastasen (\geq 10 mm im längsten Durchmesser im Spiral-CT) per RECIST 1.1</p> <p>j. Diese Einschlusskriterien wurde mit dem Amendment vom April 2013 hinzugefügt.</p> <p>k. stereotaktische Radiochirurgie oder Ganzhirnbestrahlung</p> <p>CISH: Chromogen-In-Situ-Hybridisierung; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SISH: Silber-In-Situ-Hybridisierung; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studie mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		
HER2CLIMB	<p>Tucatinib, 300 mg, oral, 2-mal täglich</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab, 8 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 von Zyklus 1, danach 6 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 der folgenden Zyklen^a oder alternativ^b ▪ Trastuzumab 600 mg, s. c. an Tag 1 eines jeden Zyklus <p>+ Capecitabin, 1000 mg/m² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage</p> <p>Dosisreduktionen bei Toxizitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Tucatinib / Placebo bis zu einer Dosis von 150 mg erlaubt^c, anschließende Re-Eskalation war nicht erlaubt. ▪ bei Trastuzumab nicht erlaubt ▪ bei Capecitabin gemäß Fachinformation erlaubt, anschließende Re-Eskalation war nicht erlaubt. <p>Therapieunterbrechungen</p> <p>Bei Therapieunterbrechungen eines Medikaments > 6 Wochen aufgrund von Toxizität musste die Behandlung mit diesem Medikament beendet werden^d. Nach Abbruch von Capecitabin <u>oder</u> Trastuzumab konnte die Behandlung mit Tucatinib / Placebo in Kombination mit dem jeweiligen anderen Medikament fortgesetzt werden. Bei Abbruch von Capecitabin <u>und</u> Trastuzumab sollte auch die Behandlung mit Tucatinib / Placebo beendet werden.</p> <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neratinib, Afatinib oder andere experimentelle HER2 / EGFR- oder HER2-gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren ▪ Capecitabin oder andere Fluoropyrimidine in der metastasierten Situation (außer Behandlungsdauer von Capecitabin ≤ 21 Tage und Abbruch nicht wegen Krankheitsprogression oder schwerer Toxizität)^e ▪ folgende kumulative Anthrazyklin-Dosen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Doxorubicin > 360 mg/m² ▫ Epirubicin > 720 mg/m² ▫ Mitoxantron > 120 mg/m² ▫ Idarubicin > 90 mg/m² ▫ Liposomales Doxorubicin > 550 mg/m² ▪ systemische Kortikosteroide > 2 mg Dexamethason oder Äquivalent zur Symptomkontrolle von Hirnmetastasen bei Randomisierung ▪ ≤ 12 Monate vor Studienbeginn: Lapatinib (außer Behandlungsdauer ≤ 21 Tage und Abbruch nicht wegen Krankheitsprogression oder schwerer Toxizität) ▪ ≤ 3 Wochen vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▫ jegliche systemische antineoplastische Therapie (inklusive hormonelle Therapien) ▫ Strahlentherapie (außer ZNS) ▫ andere Prüfpräparate 	<p>Placebo, oral, 2-mal täglich</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab, 8 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 von Zyklus 1^a, danach 6 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 der folgenden Zyklen oder alternativ^b ▪ Trastuzumab 600 mg, s. c. an Tag 1 eines jeden Zyklus <p>+ Capecitabin, 1000 mg/m² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage</p>

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
HER2CLIMB (Fortsetzung)	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate, Denosumab ▪ systemische Kortikosteroide für andere Komorbiditäten und zur Symptomkontrolle von Hirnmetastasen in Absprache mit dem medizinischen Monitor <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Operation und lokale Strahlentherapie von Ziel- und ZNS-Läsionen (in Ausnahmefällen aber möglich, siehe Abschnitt 2.3.2.1) ▪ andere Prüfpräparate und Antikrebs-Therapien ▪ Medikamente, die das QT_c-Intervall verlängern ▪ Starke CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ Warfarin oder andere Kumarin-Derivate zur Antikoagulation ▪ Lebendimpfstoffe 	
Studien mit Lapatinib + Capecitabin		
CEREBEL	<p>Lapatinib, 1250 mg, oral, 1-mal täglich + Capecitabin, 1000 mg/m² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage</p> <p>Dosisreduktionen bei Toxizitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Lapatinib einmalig auf 1000 mg/Tag erlaubt ▪ bei Capecitabin schrittweise auf 75 % der Startdosis^f, dann auf 50 % der Startdosis^f erlaubt ▪ bei Trastuzumab nicht erlaubt (Unterbrechungen waren möglich) <p>Therapieunterbrechungen</p> <p>≤ 2 Wochen bei allen Medikamenten aufgrund von Toxizitäten unabhängig voneinander erlaubt, bei längeren Unterbrechungen musste die Behandlung abgebrochen werden, auch die des Kombinationspräparats^g.</p> <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxane oder Anthrazykline^h ▪ außerdem waren erlaubt: andere Chemotherapien^h, Trastuzumab^h, abgeschlossene endokrine Therapien^h, Strahlentherapie^h (≥ 2 Wochen vor Studienbeginn) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate ▪ Lapatinib oder andere HER2-Inhibitoren als Trastuzumab ▪ Capecitabin <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonateⁱ, wenn der Behandlungsbeginn vor Beginn der Studie war <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapien, Strahlentherapie, biologische Therapien (inklusive HER1- und / oder HER2-Inhibitoren) und hormonelle Antikrebs-therapien ▪ CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren 	<p>Trastuzumab, 8 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 von Zyklus 1^a, danach 6 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 der folgenden Zyklen</p> <p>+ Capecitabin, 1250 mg/m² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage</p>

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ELTOP	Lapatinib, 1250 mg, oral, 1-täglich + Capecitabin, 1000 mg/m ² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage Dosisreduktionen / Therapieunterbrechungen: k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab, 8 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 von Zyklus 1, danach 6 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 der folgenden Zyklen^j oder alternativ ▪ Trastuzumab, 4 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 von Zyklus 1, danach wöchentlich 2 mg/kg KG, i. v.^j + Capecitabin, 1250 mg/m ² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage
Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxane Nicht erlaubte Vorbehandlung > 2 Chemotherapie-Regime Begleitbehandlung k. A.		
LANTERN	Lapatinib, 1250 mg, oral, 1-täglich + Capecitabin, 1000 mg/m ² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage Dosisreduktionen: k. A. Therapieunterbrechungen: ≤ 2 Wochen aufgrund von Toxizitäten erlaubt	Trastuzumab, 6 mg/kg KG, i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus + Capecitabin, 1250 mg/m ² KOF, oral, 2-mal täglich an Tagen 1 bis 14 eines Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage
Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab^k, ein Taxan oder Anthrazyklin ▪ kürzlich abgeschlossene lokale Therapie der Hirnmetastasen: stereotaktische Radiochirurgie oder Ganzhirnbestrahlung^k Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib oder andere HER2-Inhibitoren als Trastuzumab ▪ Capecitabin ▪ EGFR-gerichtete Therapien Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapien, Strahlentherapie, Immuntherapien, biologische Therapien (inklusive HER1- und / oder HER2-Inhibitoren) oder hormonelle Antikrebstherapien 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Unterbrechungen waren möglich; nach einer Unterbrechung konnte Trastuzumab zur Resynchronisierung der Zyklen nach Absprache mit dem medizinischen Monitor wöchentlich in einer Dosis von 2 mg/kg KG verabreicht werden; bei Unterbrechung > 4 Wochen sollte erneut die 1-malige Gabe von 8 mg/kg KG erfolgen</p> <p>b. Es war den Patientinnen und Patienten auch während der Studie erlaubt, die Darreichungsform zu wechseln, ebenso waren von den nationalen Behörden zugelassene Trastuzumab-Biosimilars erlaubt.</p> <p>c. in 50 mg Schritten bzw. nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes auch > 50 mg pro Dosisreduktion</p> <p>d. Ausnahmen mussten vom medizinischen Monitor genehmigt werden.</p> <p>e. Capecitabin in der (neo-)adjuvanten Situation > 12 Monate vor Studienbeginn war erlaubt.</p> <p>f. gerundet auf die nächsten 150 mg</p> <p>g. Ausnahmen davon mussten mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden.</p> <p>h. Behandlungsbedingte UEs mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung ≤ Grad 1 sein.</p> <p>i. nicht als Prophylaxe bei Patientinnen ohne Knochenerkrankungen, nur als Behandlung einer Osteoporose</p> <p>j. Angaben aus Publikation [23]; die Angaben des pU in Modul 4 sind dazu diskrepant</p> <p>k. Diese Einschlusskriterien wurde mit dem Amendment vom April 2013 hinzugefügt.</p> <p>CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER1: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 1 ; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; QT_c : frequenzkorrigierte QT-Zeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 11: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
HER2CLIMB	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-To-Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	30 Tage nach der letzten Studienmedikation
Hospitalisierungen	30 Tage nach der letzten Studienmedikation
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	30 Tage nach der letzten Studienmedikation
CEREBEL	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-To-Follow-up oder Studienende
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
ELTOP	
Mortalität	
Gesamtüberleben	k. A.
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	k. A.
LANTERN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	24 Wochen
Morbidität	
EORTC QLQ-C30	24 Wochen
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 + QLQ-BN20	24 Wochen
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	k. A.
<p>a. Die Angaben zur geplanten Nachbeobachtung sind diskrepant. In der Publikation [20] wird berichtet, dass UEs während der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben werden. Im Registereintrag [21] sowie in Modul 4 A mit Verweis auf die Publikation [20] wird eine Nachbeobachtung von zusätzlich 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation beschrieben.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module-20; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
Alter [Jahre]								
MW (SD)	54 (11)	54 (10)	53 (10)	56 (10)	k. A.	k. A.	53 (10)	51 (9)
Median [Min; Max]	55 [22; 80]	54 [25; 82]	53 [27; 83]	56 [31; 79]	59 [37; 78]	57 [34; 81]	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	99 / 1	99 / 1	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)								
weiß	287 (70)	157 (78)	266 (98)	260 (97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
schwarz	41 (10)	14 (7)	1 (0)	1 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
asiatisch	18 (4)	5 (3)	4 (2) ^b	6 (2) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
andere	3 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (1) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt	61 (15)	24 (12)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Region								
USA	220 (54)	111 (55)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kanada	26 (6)	12 (6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rest der Welt	164 (40)	79 (39)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ECOG-PS								
0	204 (50)	94 (47)	k. A.	k. A.	31 (72)	23 (53)	6 (38)	7 (50)
1	206 (50)	108 (53)	k. A.	k. A.	12 (28)	18 (42)	9 (56)	5 (36)
0 / 1	410 (100)	202 (100)	260 (96)	261 (98)	43 (100) ^b	41 (95) ^b	15 (94) ^b	12 (86) ^b
2	0 (0)	0 (0)	9 (3)	5 (2)	0 (0)	2 (5)	1 (6)	2 (14)
Zeit seit Diagnose der Metastasierung [Monate], MW (SD)	32,5 (25,5) ^c	34,6 (27,5) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)								
Lokal fortgeschritten	1 (0)	2 (1)	k. A.	k. A.	1 (2)	1 (2)	k. A.	k. A.
Metastasiert	409 (100)	200 (99)	k. A.	k. A.	20 (47)	16 (37)	k. A.	k. A.
Rekurrent nach primärer Operation	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (51)	26 (60)	k. A.	k. A.
Hormonrezeptorstatus, n (%)								
Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor positiv	243 (59)	127 (63)	k. A.	k. A.	27 (63)	27 (63)	k. A.	k. A.
Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ	161 (39)	75 (37)	k. A.	k. A.	16 (37)	16 (37)	k. A.	k. A.
Östrogenrezeptor positiv	k. A.	k. A.	133 (49)	122 (45)	k. A.	k. A.	6 (38)	9 (64)
Progesteronrezeptor positiv	k. A.	k. A.	98 (36)	80 (30)	k. A.	k. A.	6 (38)	4 (29)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)								
0 bis III	264 (64)	122 (60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IV	143 (35)	77 (38)	52 (19)	44 (16)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
Andere Metastasen als Hirnmastasen, n (%)	402 (98)	198 (98)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lunge	200 (48)	100 (50)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Leber	137 (33)	78 (39)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Knochen	223 (54)	111 (55)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Haut oder subkutan	58 (14)	28 (14)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patienten mit Hirnmastasen in der Vorgeschichte oder zu Studieneintritt, n (%)	198 (48)	93 (46)	k. A. ^d	k. A. ^d	7 (16)	6 (14)	16 (100)	14 (100)
zuvor behandelt und stabil ^e	80 (20) ^b	37 (18) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
zuvor behandelt und progredient ^f	74 (18) ^b	34 (17) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
unbehandelt ^g	44 (11) ^b	22 (11) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vorherige Operation der Hirnmastasen, n (%)	33 (8) ^b	13 (6) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zeit seit letzter Operation der Hirnmastasen [Monate], Median [Min; Max]	17,7 [2,6; 168,3]	18,5 [5,2; 78,4]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
Vorherige Strahlentherapie der Hirnmetastasen, n (%)	140 (34) ^b	64 (32) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		
Ganzhirnbestrahlung	77 (19) ^b	45 (22) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (69)	13 (93)
zielgerichtete Strahlentherapie	92 (22) ^b	32 (16) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4 (25)	1 (7)
Zeit seit letzter Strahlentherapie der Hirnmetastasen [Monate], Median [Min; Max]	6,6 [0,6; 167,2]	8,5 [0,8; 72,5]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl vorheriger systemischer Therapien im metastasierten Stadium, Median [Min; Max]	3 [1; 14]	3 [1; 13]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl vorheriger Therapien im metastasierten Stadium, n (%)								
0	k. A.	k. A.	117 (43)	121 (45)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 1	k. A.	k. A.	154 (57)	148 (55)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vortherapien und Therapiesituation, n (%)								
Pertuzumab, nur (neo-)adjuvant	409 (100)	201 (100)	k. A. ^h	k. A. ^h	2 (5)	2 (5)	k. A.	k. A.
nur metastasiert	38 (9)	16 (8)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
(neo-)adjuvant und metastasiert	354 (86)	174 (86)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	17 (4)	11 (5)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
Trastuzumab Emtansin	410 (100)	202 (100)	k. A. ^h	k. A. ^h	1 (2)	1 (2)	k. A.	k. A.
nur (neo-)adjuvant	3 (1)	4 (2)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur metastasiert	406 (99)	198 (98)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
(neo-)adjuvant und metastasiert	1 (0)	0 (0)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trastuzumab, n (%)	410 (100)	202 (100)	167 (62)	159 (59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur (neo-)adjuvant	25 (6)	14 (7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur metastasiert	233 (57)	129 (64)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
(neo-)adjuvant und metastasiert	152 (37)	59 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lapatinib, n (%)	24 (6)	10 (5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur (neo-)adjuvant	4 (1)	1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur metastasiert	19 (5)	8 (4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
(neo-)adjuvant und metastasiert	1 (0)	1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Capecitabin, n (%)	11 (3)	2 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur (neo-)adjuvant	2 (1)	1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur metastasiert	9 (2)	1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	286 (70) ⁱ	170 (84) ⁱ	185 (68) ⁱ	178 (66) ⁱ	43 (100) ⁱ	42 (98) ⁱ	16 (100) ⁱ	9 (64) ⁱ
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	16 (6) ^{b,j}	20 (8) ^{b,j}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	HER2CLIMB		CEREBEL		ELTOP		LANTERN	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Charakteristikum Kategorie	N ^a = 410	N ^a = 202	N ^a = 271	N ^a = 269	N ^a = 43	N ^a = 43	N ^a = 16	N ^a = 14
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Interventionsarm n = 405; Vergleichsarm n = 199</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie CEREBEL ausgeschlossen.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, die zuvor mit Operation oder Strahlentherapie behandelt wurden; ohne nachfolgende Dokumentation eines Progresses</p> <p>f. Patienten und Patienten mit Hirnmetastasen, die zuvor mit Operation oder Strahlentherapie behandelt wurden, und jeglicher Dokumentation eines Progresses von Hirnmetastasen seit der letzten Operation oder Strahlentherapie</p> <p>g. Patienten und Patienten ohne vorherige Operation oder Strahlentherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen</p> <p>h. Es liegen keine Angaben zu Vortherapien mit Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin vor. Diese Wirkstoffe waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns jedoch noch nicht zugelassen und sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht als Vortherapie eingesetzt worden.</p> <p>i. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression.</p> <p>j. Zahlen beruhen auf ZNS-Analyse-Population; Interventionsarm n = 251; Vergleichsarm n = 250</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>								

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
HER2CLIMB	N = 404	N = 197
Datenschnitt 04.09.2019		
Behandlungsdauer [Monate]	Tucatinib	Placebo
Median [Min; Max]	5,8 [< 0,1; 35,1]	4,4 [< 0,1; 24,0]
Mittelwert (SD)	7,6 (6,3)	5,6 (4,3)
Behandlungsdauer [Monate]		Capecitabin
Median [Min; Max]	5,7 [0,3; 35,4]	4,4 [0,3; 24,1]
Mittelwert (SD)	7,3 (6,0)	5,4 (4,1)
Behandlungsdauer [Monate]		Trastuzumab
Median [Min; Max]	6,0 [0,7; 35,4]	4,6 [0,7; 24,3]
Mittelwert (SD)	7,9 (6,4)	5,7 (4,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	13,8 [12,6; 14,8]	14,1 [12,7; 16,4]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
Datenschnitt 29.05.2020		
Behandlungsdauer [Monate]	Tucatinib	Placebo
Median [Min; Max]	7,4 [< 0,1; 43,6]	4,4 [< 0,1; 26,9]
Mittelwert (SD)	9,3 (8,0)	6,1 (5,0)
Behandlungsdauer [Monate]		Capecitabin
Median [Min; Max]	6,3 [0,3; 43,8]	4,4 [0,3; 27,1]
Mittelwert (SD)	8,9 (7,7)	6,0 (4,9)
Behandlungsdauer [Monate]		Trastuzumab
Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 27,5]	4,6 [0,7; 27,5]
Mittelwert (SD)	9,6 (8,0)	6,3 (5,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		k. A.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studien mit Lapatinib + Capecitabin	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CEREBEL	N = 271	N = 269
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	24 [k. A.]	k. A.
Mittelwert (SD)		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
		k. A.
ELTOP	N = 43	N = 43
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	6,2 [k. A.]	5,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]		44,6 [k. A.]
LANTERN	N = 16	N = 14
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	19,4 [k. A.] ^a	21 [k. A.] ^a
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
		k. A.
a. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig beendeten: Lapatinib + Capecitabin n = 16; Trastuzumab + Capecitabin n = 9		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT direkter Vergleich:
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin (Studie
HER2CLIMB)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 410	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 202
HER2CLIMB		
Gesamt	202 (49,3)	139 (68,8)
Antikörper	146 (35,6)	100 (49,5)
Trastuzumab	141 (34,4)	97 (48,0)
Pertuzumab	11 (2,7)	10 (5,0)
Magretuximab	5 (1,2)	4 (2,0)
ZW25 (Zanidatamab)	2 (0,5)	2 (1,0)
MCLA-128 (Zenocutuzumab)	0 (0)	1 (0,5)
Tyrosinkinase-Inhibitoren	49 (12,0)	42 (20,8)
Lapatinib	37 (9,0)	32 (15,8)
Neratinib	11 (2,7)	11 (5,4)
Poziotinib	1 (0,2)	0 (0)
Pyrotinib	1 (0,2)	0 (0)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	11 (2,7)	15 (7,4)
Trastuzumab Emtansin	5 (1,2)	5 (2,5)
DS-820-1A (Trastuzumab Deruxtecan)	4 (1,0)	6 (3,0)
SYD985 (Trastuzumab Duocarmazine)	3 (0,7)	3 (1,5)
DHES0815A	0 (0)	2 (1,0)
Patienten mit mind. einer Folgetherapie mit hormoneller Therapie oder CDK-Inhibitor	30 (7,3)	17 (8,4)
Patienten mit mind. einer Folgetherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor	10 (2,4)	3 (1,5)
a. Eigene Berechnung der Prozentangaben. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten.		
CDK: cyclinabhängige Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang B Dokumentation der Suchstrategien

Studienregister

Suche zum zu bewertenden Arzneimittel

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Tucatinib OR Irbinitinib OR ARRY-380 OR ARRY380 OR ONT-380 OR ONT380

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Tucatinib* OR Irbinitinib* OR ARRY-380 OR ARRY380 OR (ARRY 380) OR ONT-380 OR ONT380 OR (ONT 380)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Tucatinib OR Irbinitinib OR ARRY-380 OR ARRY380 OR ARRY 380 OR ONT-380 OR ONT380 OR ONT 380

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Lapatinib OR GW-572016 OR GW572016 OR GSK-572016 OR GSK572016) AND (Capecitabine OR Ro-09-1978 OR Ro09-1978 OR Trastuzumab OR MYL-1401O OR MYL1401O OR PF-05280014 OR PF05280014) AND AREA[ConditionSearch] breast cancer

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Lapatinib* OR GW-572016 OR GW572016 OR (GW 572016) OR GSK-572016 OR GSK572016 OR (GSK 572016)) AND (Capecitabin* OR Ro-09-1978 OR Ro09-1978 OR (Ro 09-1978) OR Trastuzumab* OR MYL-1401O OR MYL1401O OR (MYL 1401O) OR PF-05280014 OR PF05280014 OR (PF 05280014))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Lapatinib OR GW-572016 OR GW572016 OR GW 572016 OR GSK-572016 OR GSK572016 OR GSK 572016

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?