



IQWiG-Berichte – Nr. 1180

Tucatinib (Mammakarzinom) –

Addendum zum Auftrag A21-26

Addendum

Auftrag: A21-102
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tucatinib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-26

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-102

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Matthias Maiworm

Schlagwörter

Tucatinib, Mammatumoren - Mensch, Nutzenbewertung, NCT02614794, NCT00820222

Keywords

Tucatinib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02614794, NCT00820222

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studien- und Patientencharakteristika	2
2.2 Ergebnisse	3
2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	8
2.3 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	10
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	12
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	17
Anhang C Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung)	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	6
Tabelle 3: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.....	18
Tabelle 4: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.....	22
Tabelle 5: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)– RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin	23
Tabelle 6: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.....	24
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.....	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Progressionsereignisse) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)	12
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 [ohne Progressionsereignisse]) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	13
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	13
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)..	14
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	14
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)	15
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)	15
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)	16
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	27
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019).....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.07.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-26 (Tucatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] die Studie HER2CLIMB zum direkten Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin mit Placebo + Trastuzumab + Capecitabin vorgelegt. Die Studie HER2CLIMB erlaubt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wurde daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie HER2CLIMB und der im Stellungnahmeverfahren [3] durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Im Folgenden wird die Studie HER2CLIMB [4-8] bewertet. Bei der Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin mit Placebo + Trastuzumab + Capecitabin 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.

2.1 Studien- und Patientencharakteristika

Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung, zum Studienverlauf und zu Folgetherapien sind in der Dossierbewertung A21-26 [1] dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie HER2CLIMB liegen insgesamt 4 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
- 4. Datenschnitt 08.02.2021: im statistischen Analyseplan prädefinierte finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 361 Ereignissen

Zur Bewertung der Studie HER2CLIMB wird ausschließlich der 1. Datenschnitt vom 04.09.2019 herangezogen, da nur für diesen Datenschnitt vollständige Auswertungen vorliegen. Auswertungen für den 2. Datenschnitt vom 08.11.2019 stellt der pU in seinem Dossier nicht dar. Für den 3. Datenschnitt vom 29.05.2020 legt er im Dossier nur Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Bei den mit seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 08.02.2021 fehlen Ergebnisse zu UE-Gesamtraten ohne Progressionsereignisse, zu spezifischen UEs, Subgruppenanalysen zu UEs sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen.

2.2 Ergebnisse

Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie HER2CLIMB Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^{a, b}
HER2CLIMB	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UEs), „Diarrhö“ (PT, UEs), „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs), „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs) und „Dypnoe“ (PT, schwere UEs)
 c. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2 des vorliegenden Addendums
 d. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Die Erhebung des Instruments EQ-5D erfolgte in der Studie HER2CLIMB erst ab Version 7 (30.08.2017) des Studienprotokolls. Zu diesem Zeitpunkt war etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten bereits in die Studie eingeschlossen. In die vom pU vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gehen daher nur Patientinnen und Patienten ein, die ab Protokoll Version 7 in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Auswertungen umfassen 217 (52,9 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und 112 (55,4 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Da die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen in den Auswertungen nur vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und nicht von anderen beobachteten Werten abhängt, führt der Ausschluss der Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll Version 7 in die Studie HER2CLIMB eingeschlossen wurden, nicht generell zu verzerrten Ergebnissen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Populationen, die vor bzw. ab Protokoll Version 7 randomisiert wurden, nicht maßgeblich unterscheiden. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind daher auf die gesamte Studienpopulation übertragbar und prinzipiell für die Bewertung relevant.

Der pU legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte). Diese werden jedoch nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9,10] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die Ergebnisse der vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang C dargestellt. Zusätzlich legt der pU eine Auswertung mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Diese Analyse wird ebenfalls nicht herangezogen, da relevante Angaben zur Methodik fehlen. So geht aus den Unterlagen unter anderem nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden oder wie in der Auswertung mit der Visite nach Behandlungsabbruch umgegangen wurde. Unabhängig von den beschriebenen Unklarheiten zeigt sich in der vom pU vorgelegten MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mittelwertdifferenz: $-0,5$; 95 %-Konfidenzintervall: $[-3,1; 2,1]$).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie HER2CLIMB wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Mit Ausnahme vom Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen durch die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern bei potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein

konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Insgesamt ist die Aussagesicherheit aller Endpunkte zu Nebenwirkungen daher eingeschränkt.

Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Placebo + Trastuzumab + Capecitabin		Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten / Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
HER2CLIMB^b					
Mortalität					
Gesamtüberleben	410	21,9 [18,3; 31,0] 130 (31,7)	202	17,4 [13,6; 19,9] 85 (42,1)	0,66 [0,50; 0,88]; 0,005
Morbidität keine verwertbaren Daten ^c					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	404	0,13 [0,13; 0,16] ^e 401 (99,3)	197	0,26 [0,20; 0,33] ^e 191 (97,0)	–
SUEs ^d	404	30,94 [21,39; n. b.] ^e 104 (25,7)	197	n. e. [11,04; n. b.] ^e 53 (26,9)	0,81 [0,58; 1,14]; 0,232
schwere UEs ^{d, f}	404	4,80 [3,55; 7,98] ^e 223 (55,2)	197	9,03 [4,14; 10,45] ^e 96 (48,7)	1,10 [0,87; 1,41]; 0,427
Abbruch wegen UEs ^g	404	n. e. 45 (11,1)	197	18,20 [16,26; n. b.] ^e 19 (9,6)	0,95 [0,55; 1,64]; 0,846
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	404	0,23 [0,20; 0,26] ^e 382 (94,6)	197	0,49 [0,43; 0,72] ^e 162 (82,2)	1,91 [1,57; 2,31]; < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	404	0,49 [0,43; 0,53] ^e 327 (80,9)	197	3,48 [2,14; 6,01] ^e 105 (53,3)	2,39 [1,92; 2,99]; < 0,001
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^f)	404	n. e. 22 (5,4)	197	n. e. 1 (0,5)	10,62 [1,43; 78,79]; 0,021 ^h
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^f)	404	n. e. 18 (4,5)	197	n. e. 1 (0,5)	8,81 [1,18; 65,94]; 0,034 ^h
Dypnoe (PT, schwere UEs ^f)	404	n. e. 7 (1,7)	197	n. e. 10 (5,1)	0,31 [0,12; 0,83]; 0,019 ^h

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Placebo + Trastuzumab + Capecitabin		Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten / Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)</p> <p>b. 1. Datenschnitt (04.09.2019)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2 des vorliegenden Addendums</p> <p>d. UEs exklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (nicht enthalten sind die PTs „Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösaartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“ aus der SOC „Gutartige, bösaartige und nicht spezifizierete Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“).</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>h. ohne Stratifizierungsfaktoren</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>					

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie HER2CLIMB wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs) und dem darin enthaltenen Endpunkt Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UEs) sowie für die Endpunkte Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.

Für den Endpunkt Dyspnoe (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin.

2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) sowie dem darin enthaltenen Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Es ergibt sich jedoch für beide Altersgruppen ein Nachteil von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber

Placebo + Trastuzumab + Capecitabin. Daher wird auf eine Darstellung dieser Subgruppenergebnisse trotz statistisch signifikanter Interaktion verzichtet.

2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen sich in der Studie HER2CLIMB für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Placebo + Trastuzumab + Capecitabin folgende Ergebnisse:

- Vorteile bei den Endpunkten Gesamtüberleben und Dyspnoe (PT, UE)
- Nachteile bei den Endpunkten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und dem darin enthaltenen Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) sowie Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-26_tucatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Seagen. Tucatinib (TUKYSA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/663/#dossier>.
3. Seagen. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1129: Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/663/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. 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.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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.
8. 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>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

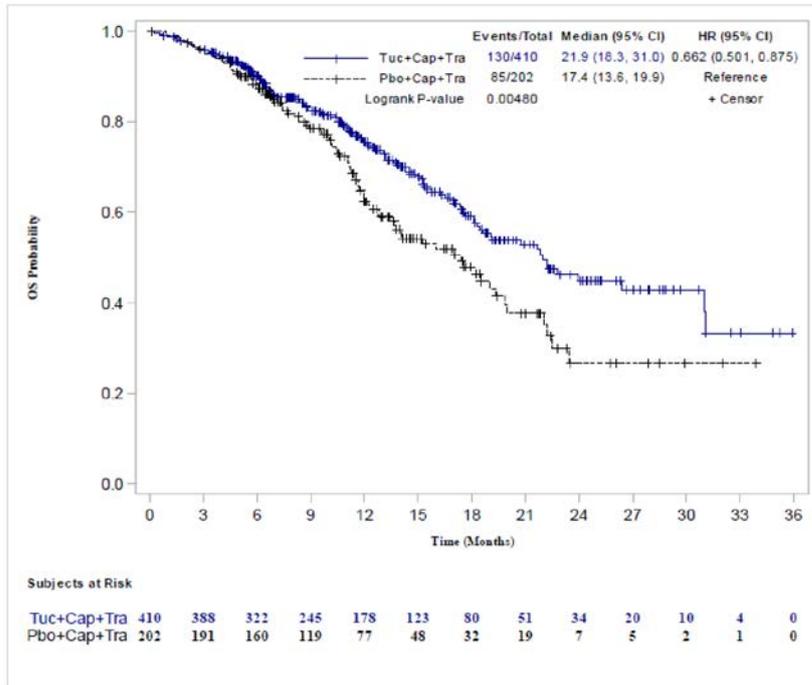


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

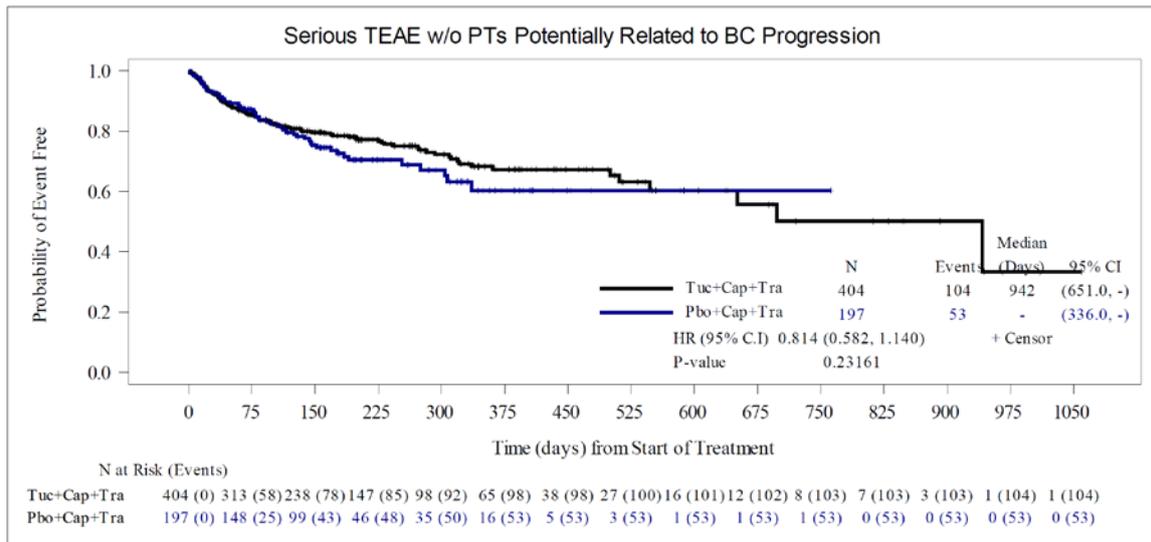


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Progressionsereignisse) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

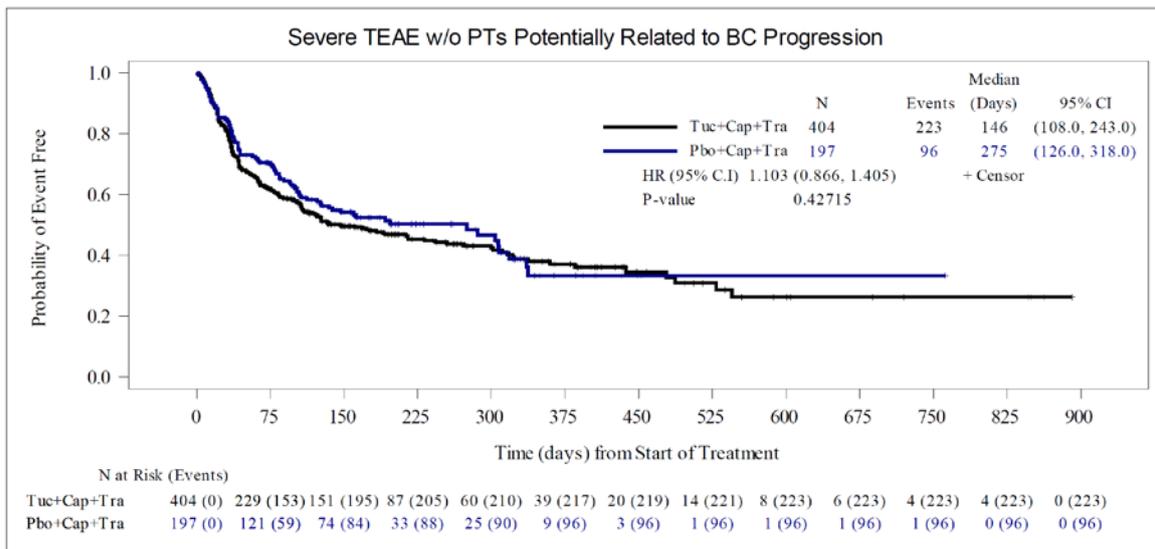


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 [ohne Progressionsereignisse]) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

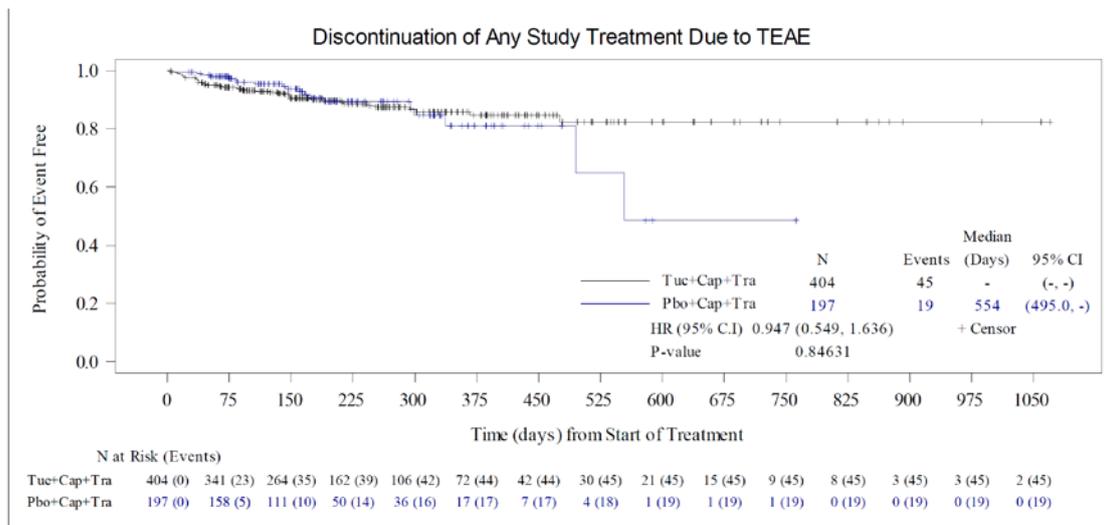


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

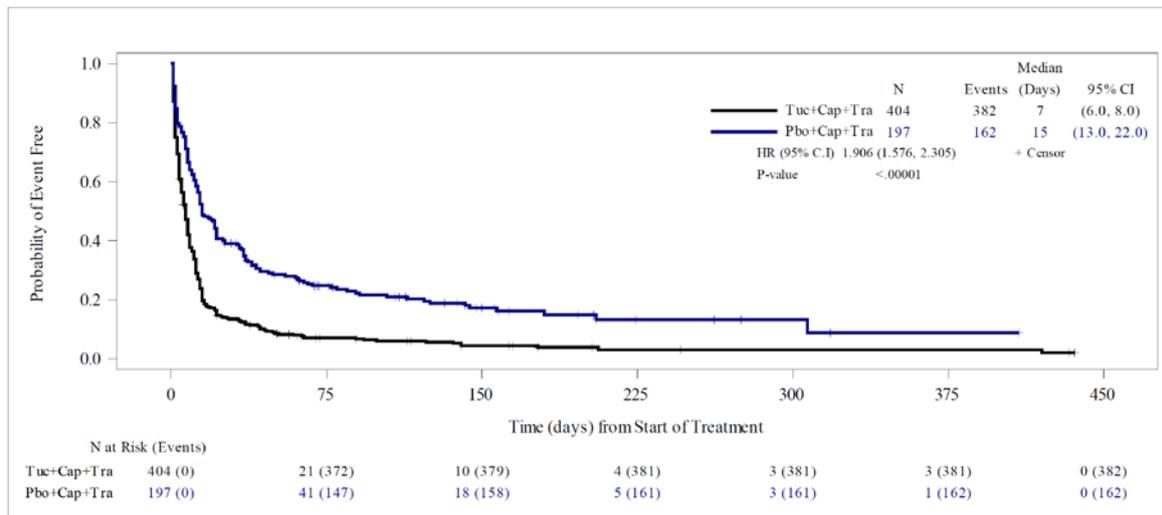


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

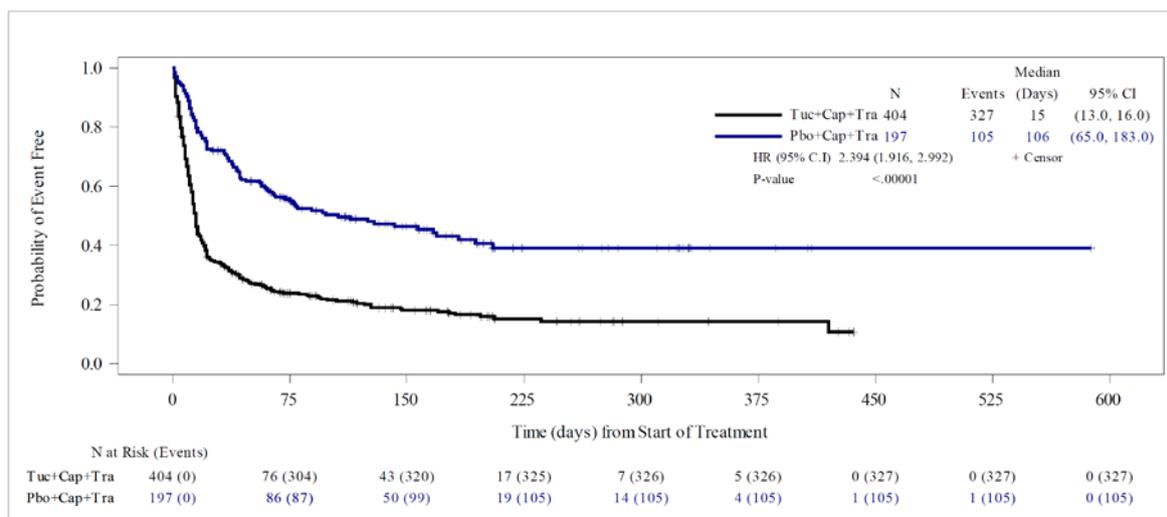


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

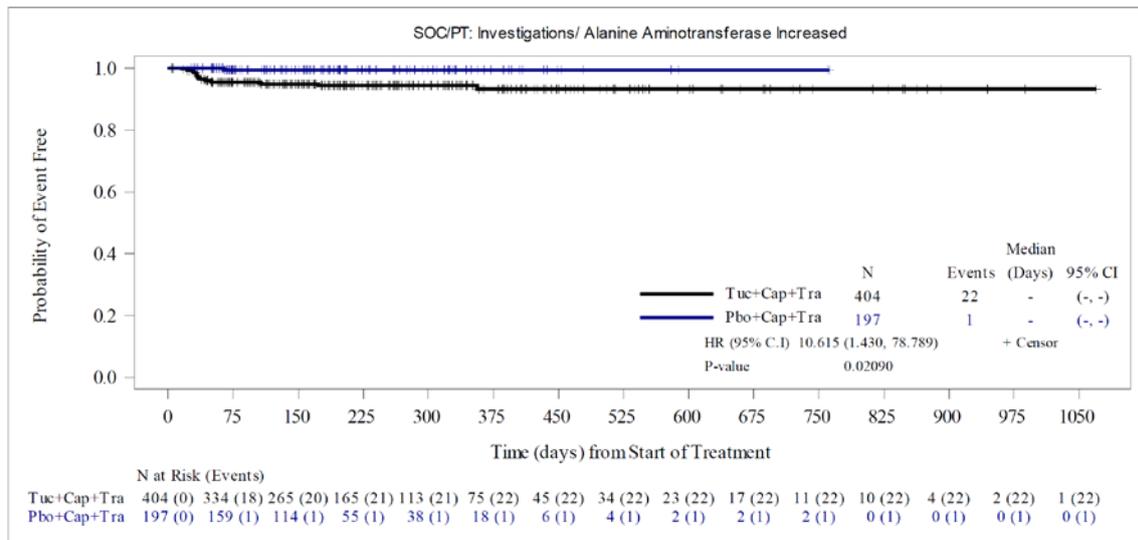


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

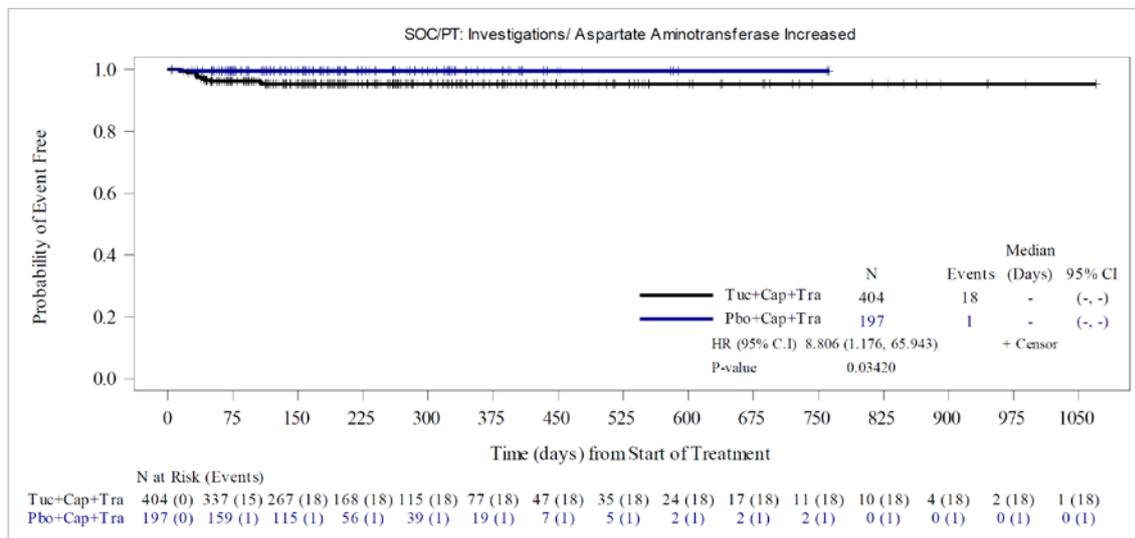


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

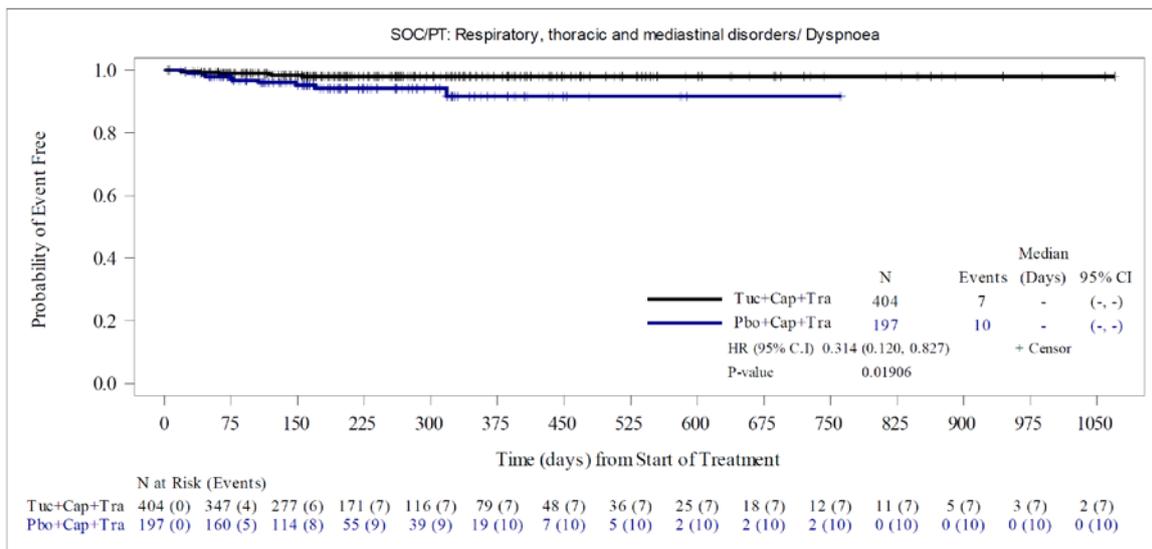


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
HER2CLIMB^c		
Gesamtrate UEs^d	401 (99,3)	191 (97,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	382 (94,6)	162 (82,2)
Diarrhoe	327 (80,9)	105 (53,3)
Übelkeit	236 (58,4)	86 (43,7)
Erbrechen	145 (35,9)	50 (25,4)
Stomatitis	103 (25,5)	28 (14,2)
Abdominalschmerz	59 (14,6)	31 (15,7)
Obstipation	59 (14,6)	39 (19,8)
Dyspepsie	43 (10,6)	19 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	29 (7,2)	18 (9,1)
Gastro-ösophagale Refluxkrankheit	23 (5,7)	6 (3,0)
Bauch aufgetrieben	22 (5,4)	9 (4,6)
Mundtrockenheit	21 (5,2)	5 (2,5)
Flatulenz	15 (3,7)	6 (3,0)
Hämorrhoiden	11 (2,7)	1 (0,5)
Mundulzeration	10 (2,5)	4 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	306 (75,7)	142 (72,1)
Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	256 (63,4)	104 (52,8)
Trockene Haut	38 (9,4)	18 (9,1)
Hyperpigmentation der Haut	34 (8,4)	11 (5,6)
Ausschlag makulopapulös	27 (6,7)	10 (5,1)
Pruritus	23 (5,7)	12 (6,1)
Alopezie	19 (4,7)	7 (3,6)
Onychomadesis	17 (4,2)	4 (2,0)
Dermatitis akneiform	12 (3,0)	3 (1,5)
Onychoklasie	11 (2,7)	6 (3,0)
Ausschlag	11 (2,7)	7 (3,6)
Erythem	10 (2,5)	5 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	252 (62,4)	120 (60,9)
Fatigue	182 (45,0)	85 (43,1)
Peripheres Ödem	42 (10,4)	20 (10,2)
Asthenie	29 (7,2)	15 (7,6)
Fieber	21 (5,2)	8 (4,1)
Schüttelfrost	16 (4,0)	9 (4,6)
Grippeähnliche Erkrankung	16 (4,0)	5 (2,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	15 (3,7)	3 (1,5)

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
Untersuchungen	241 (59,7)	71 (36,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	86 (21,3)	22 (11,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	81 (20,0)	13 (6,6)
Bilirubin im Blut erhöht	75 (18,6)	20 (10,2)
Kreatinin im Blut erhöht	56 (13,9)	3 (1,5)
Gewicht erniedrigt	54 (13,4)	11 (5,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	25 (6,2)	6 (3,0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	19 (4,7)	5 (2,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (4,5)	5 (2,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	18 (4,5)	10 (5,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (2,7)	7 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	206 (51,0)	80 (40,6)
Harnwegsinfektion	43 (10,6)	15 (7,6)
Infektion der oberen Atemwege	38 (9,4)	15 (7,6)
Nasopharyngitis	20 (5,0)	12 (6,1)
Paronychie	20 (5,0)	3 (1,5)
Nagelinfektion	13 (3,2)	3 (1,5)
Sinusitis	13 (3,2)	6 (3,0)
Infektion lokalisiert	11 (2,7)	2 (1,0)
Oraler Herpes	11 (2,7)	3 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	204 (50,5)	71 (36,0)
Verminderter Appetit	100 (24,8)	39 (19,8)
Hypokaliämie	64 (15,8)	24 (12,2)
Hypomagnesiämie	35 (8,7)	9 (4,6)
Dehydratation	31 (7,7)	10 (5,1)
Hypophosphatämie	25 (6,2)	10 (5,1)
Hyperglykämie	23 (5,7)	3 (1,5)
Hyponatriämie	16 (4,0)	6 (3,0)
Hypokalzämie	13 (3,2)	8 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	191 (47,3)	86 (43,7)
Kopfschmerzen	87 (21,5)	40 (20,3)
Periphere sensorische Neuropathie	47 (11,6)	12 (6,1)
Schwindelgefühl	45 (11,1)	27 (13,7)
Dysgeusie	30 (7,4)	5 (2,5)
Paraesthesie	20 (5,0)	8 (4,1)
Krampfanfall	11 (2,7)	2 (1,0)

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	183 (45,3)	67 (34,0)
Arthralgie	59 (14,6)	9 (4,6)
Rückenschmerzen	45 (11,1)	23 (11,7)
Schmerz in den Extremitäten	42 (10,4)	17 (8,6)
Muskelspasmen	38 (9,4)	5 (2,5)
Myalgie	26 (6,4)	9 (4,6)
Muskuläre Schwäche	17 (4,2)	7 (3,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17 (4,2)	7 (3,6)
Knochenschmerzen	16 (4,0)	3 (1,5)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (3,7)	7 (3,6)
Nackenschmerzen	11 (2,7)	3 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	171 (42,3)	73 (37,1)
Husten	57 (14,1)	23 (11,7)
Dyspnoe	48 (11,9)	23 (11,7)
Epistaxis	47 (11,6)	10 (5,1)
Schmerzen im Oropharynx	25 (6,2)	8 (4,1)
Rhinorrhoe	21 (5,2)	5 (2,5)
Nasenverstopfung	16 (4,0)	6 (3,0)
Lungenembolie	13 (3,2)	5 (2,5)
Pleuraerguss	10 (2,5)	11 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	119 (29,5)	48 (24,4)
Anämie	80 (19,8)	23 (11,7)
Neutropenie	32 (7,9)	17 (8,6)
Thrombozytopenie	25 (6,2)	11 (5,6)
Leukopenie	10 (2,5)	7(3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	70 (17,3)	27 (13,7)
Sturz	24 (5,9)	8 (4,1)
Psychiatrische Erkrankungen	69 (17,1)	37 (18,8)
Schlaflosigkeit	33 (8,2)	17 (8,6)
Depression	17 (4,2)	1 (0,5)
Angst	10 (2,5)	9 (4,6)
Augenerkrankungen	65 (16,1)	31 (15,7)
Trockenes Auge	22 (5,4)	9 (4,6)
Sehen verschwommen	13 (3,2)	8 (4,1)
Tränensekretion verstärkt	12 (3,0)	5 (2,5)

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
Gefäßerkrankungen	64 (15,8)	21 (10,7)
Hypertonie	18 (4,5)	9 (4,6)
Hitzewallung	17 (4,2)	6 (3,0)
Hypotonie	10 (2,5)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	41 (10,1)	12 (6,1)
Hyperbilirubinämie	26 (6,4)	8 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (9,9)	9 (4,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	30 (7,4)	11 (5,6)
Herzerkrankungen	24 (5,9)	15 (7,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (5,2)	12 (6,1)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (3,0)	6 (3,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (2,7)	4 (2,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. 1. Datenschnitt (04.09.2019)
d. UEs inklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
HER2CLIMB^c		
Gesamtrate SUEs^d	104 (25,7)	53 (26,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (7,4)	14 (7,1)
Diarrhoe	16 (4,0)	7 (3,6)
Erbrechen	10 (2,5)	5 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (5,2)	11 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (4,7)	15 (7,6)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (4,0)	10 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (2,7)	5 (2,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. 1. Datenschnitt (04.09.2019) d. UEs inklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 5: Häufige schwere UEs^a (CTCAE Grad ≥ 3)– RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
HER2CLIMB^c		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^d	223 (55,2)	96 (48,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (21,3)	28 (14,2)
Diarrhoe	52 (12,9)	17 (8,6)
Übelkeit	15 (3,7)	6 (3,0)
Erbrechen	12 (3,0)	7 (3,6)
Stomatitis	10 (2,5)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	56 (13,9)	19 (9,6)
Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	53 (13,1)	18 (9,1)
Untersuchungen	46 (11,4)	8 (4,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	22 (5,4)	1 (0,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	18 (4,5)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (10,1)	17 (8,6)
Hypokaliämie	13 (3,2)	10 (5,1)
Hypophosphatämie	11 (2,7)	4 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (6,7)	17 (8,6)
Fatigue	19 (4,7)	8 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (6,7)	17 (8,6)
Lungenembolie	13 (3,2)	4 (2,0)
Dyspnoe	7 (1,7)	10 (5,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (6,4)	19 (9,6)
Anämie	15 (3,7)	5 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (5,9)	14 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (5,0)	11 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (4,0)	13 (6,6)
Gefäßerkrankungen	14 (3,5)	6 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. 1. Datenschnitt (04.09.2019) d. UEs inklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 6: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
HER2CLIMB^b		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	45 (11,1)	19 (9,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (3,2)	2 (1,0)
Diarrhoe	8 (2,0)	2 (1,0)
Erbrechen	4 (1,0)	0 (0)
Übelkeit	3 (0,7)	0 (0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinale Schmerzen	1 (0,2)	0 (0)
Mundschmerzen	1 (0,2)	0 (0)
Stomatitis	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (3,0)	5 (2,5)
Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom	9 (2,2)	4 (2,0)
Dermatomyositis	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag makulopapulös	1 (0,2)	0 (0)
Urticaria	1 (0,2)	0 (0)
Trockene Haut	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	8 (2,0)	3 (1,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (1,2)	1 (0,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (0,7)	1 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,7)	2 (1,0)
Auswurfraction verkleinert	1 (0,2)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,2)	1 (0,5)
Sepsis	2 (0,5)	1 (0,5)
Nagelbettinfektion	1 (0,2)	0 (0)
Candidose des Ösophagus	1 (0,2)	0 (0)
Orale Candidose	1 (0,2)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,0)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,5)	0 (0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
Ersticken	1 (0,2)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 6: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin N = 404	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin N = 197
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,0)
Dehydratation	3 (0,7)	0 (0)
Verminderter Appetit	1 (0,2)	1 (0,5)
Hypophosphatämie	1 (0,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,7)	4 (2,0)
Fatigue	2 (0,5)	3 (1,5)
Fieber	1 (0,2)	0 (0)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,5)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,7)	1 (0,5)
Hyperbilirubinämie	2 (0,5)	1 (0,5)
Lebertoxizität	1 (0,2)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,7)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	2 (0,5)	0 (0)
Knochenschmerzen	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	3 (1,5)
Neutropenie	2 (0,5)	0 (0)
Hämolytische Anämie	0 (0)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	0 (0)	2 (1,0)
Herzkrankungen	2 (0,5)	1 (0,5)
Herzstillstand	1 (0,2)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,2)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,2)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	1 (0,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl.Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0 (0)
Granulom pyogen	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Depressive Verstimmung	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. 1. Datenschnitt (04.09.2019)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung)Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Placebo + Trastuzumab + Capecitabin		Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
HER2CLIMB^b					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{c, d}					
≥ 7 Punkte	217	n. e. [7,6; n. b.] 73 (33,6)	112	5,8 [4,3; n. b.] 42 (37,5)	0,81 [0,55; 1,18]; 0,261
≥ 10 Punkte	217	n. e. [7,7; n. b.] 71 (32,7)	112	6,7 [4,3; n. b.] 40 (35,7)	0,82 [0,56; 1,21]; 0,313
<p>a. Effektschätzung und KI: Cox-Modell stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt); p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)</p> <p>b. 1. Datenschnitt (04.09.2019)</p> <p>c. Daten zur EQ-5D VAS liegen nur für 52,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 55,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2 des vorliegenden Addendums).</p> <p>d. operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

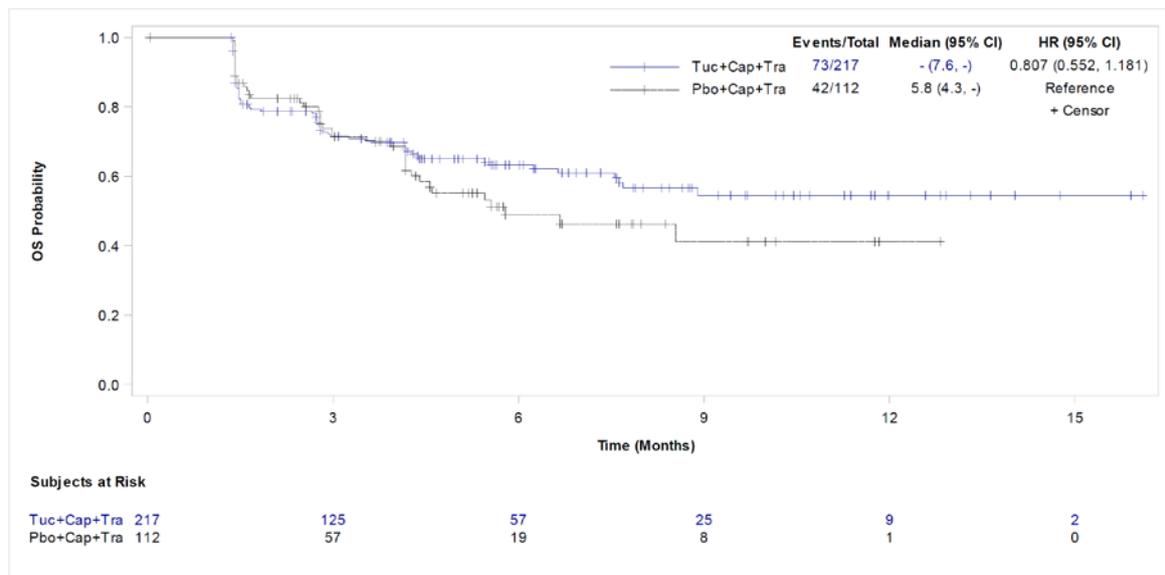


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)

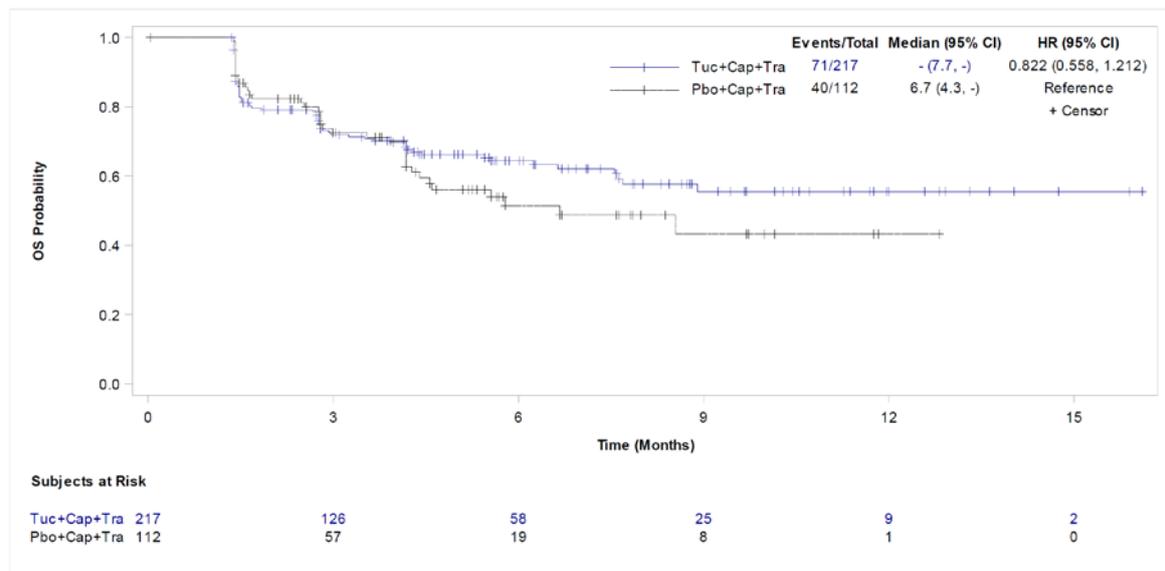


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Studie HER2CLIMB (1. Datenschnitt 04.09.2019)