

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder
metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits
mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen
erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.3 Meta-Analysen	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	80
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	80
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	85
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	87

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	87
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	87
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	87
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	88
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	88
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	88
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	92
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	92
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	93
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	95
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	96
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken	99
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	107
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	108
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	110
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	120
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	128
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.5	Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.5	Charakteristika der weiteren Untersuchungen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	153
4.3.2.3.6	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	172
4.3.2.3.6.1	Gesamtüberleben (OS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	173
4.3.2.3.6.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC).....	195
4.3.2.3.6.3	Subgruppenanalysen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	224

4.3.2.3.7	Liste der eingeschlossenen Studien – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	224
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	225
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	225
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	227
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	237
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	238
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	238
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	239
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	240
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	240
4.6	Referenzliste.....	241
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		250
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		259
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		265
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		282
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		431
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		447

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity), Tumoransprechen (Morbidity) und Sicherheit	20
Tabelle 4-2: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity) aus DESTINY-Breast01 mit historischen Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien	22
Tabelle 4-3: Supportive Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien für indirekte Vergleiche (MAIC)	27
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – weitere Untersuchungen mit zVT-Optionen	37
Tabelle 4-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-8: Kategorien des Tumoransprechens auf eine Therapie nach RECIST v1.1 Kriterien	54
Tabelle 4-9: Subgruppenmerkmale und ihre Ausprägungen der a priori geplanten Subgruppenanalysen der Studie DESTINY-Breast01	63
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	83
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	86
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	86
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	88
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	89
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	90
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	90
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	92
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	93
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	95
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (inkl. RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd	99
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (inkl. RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	99
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und/oder einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien	108
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen, Vorthérapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	120
Tabelle 4-46: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	122
Tabelle 4-49: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)	126
Tabelle 4-52: Operationalisierung für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Gesamtansprechrates (ORR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Rate der Krankheitskontrolle (DCR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	134
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	136
Tabelle 4-59: Operationalisierung von den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	138

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE, der UE differenziert nach Schweregrad sowie UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS).....	140
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ..	143
Tabelle 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT ($\geq 10\%$ der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	147
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT ($\geq 5\%$ der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	150
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT ($\geq 5\%$ der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS).....	150
Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	154
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	164
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische und krankheitsspezifische Charakteristika – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC).....	169
Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	171
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	172
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche von Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-74: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC).....	174
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	176
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studien für indirekte Vergleiche – Gegenüberstellung des medianen Überlebens für nicht-adjustierte (deskriptive) sowie gewichtete (MAIC) Analysen der DESTINY-Breast01 Studie.....	177

Tabelle 4-77: Ergebnisse der deskriptiven und indirekten Vergleiche (MAIC) für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studien für nicht-adjustierte sowie gewichtete Analysen der Studie DESTINY-Breast01	179
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche von Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-79: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)	196
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien für indirekte Vergleiche – Gegenüberstellung des medianen Progressionsfreien Überlebens für nicht-adjustierte (deskriptive) sowie gewichtete (MAIC) Analysen der DESTINY-Breast01 Studie	201
Tabelle 4-82: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) für nicht-adjustierte sowie gewichtete Analysen der Studie DESTINY-Breast01	203
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity), Tumoransprechen (Morbidity) und Sicherheit	228
Tabelle 4-84: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity) aus DESTINY-Breast01 mit historischen Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien	230
Tabelle 4-85: Supportive Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidity) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien für indirekte Vergleiche (MAIC)	235
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	238
Tabelle 4-87: Eingeschlossene Studien für deskriptive bzw. indirekte Vergleiche (MAIC). 239	
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast01	431
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast01	448

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd.....	74
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	85
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd.....	97
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	98
Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie DESTINY-Breast01.....	116
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 4-8: Waterfallplot für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS).....	133
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Abbildung 4-11: Struktur der MAIC für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).....	174
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cameron, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.	181
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cetin, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.	182
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kroep, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.	183
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Saura, 2020 mit Lapatinib und Capecitabin.	184
Abbildung 4-16: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Capecitabin für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).....	185

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Blackwell, 2012 mit Lapatinib und Trastuzumab.	186
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Gavila, 2020 mit Lapatinib und Trastuzumab.	187
Abbildung 4-19: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Trastuzumab für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).....	188
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Capecitabin und Trastuzumab.....	189
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kashiwaba, 2016 mit T-DM1.....	190
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2017 mit T-DM1.	191
Abbildung 4-23: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. T-DM1 für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).	192
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.	193
Abbildung 4-25: Struktur der MAIC für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS).....	196
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Bian, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.	206
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cameron, 2008 mit Lapatinib und Capecitabin.	207
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cetin, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.	208
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kroep, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.	209
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Saura, 2020 mit Lapatinib und Capecitabin.	210
Abbildung 4-31: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Capecitabin für den Endpunkt PFS.....	211

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Blackwell, 2012 mit Lapatinib und Trastuzumab.	212
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Gavilá, 2020 mit Lapatinib und Trastuzumab.	213
Abbildung 4-34: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Trastuzumab für den Endpunkt PFS.	214
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Capecitabin und Trastuzumab.	215
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Burris, 2011 mit T-DM1.	217
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kashiwaba, 2016 mit T-DM1.	218
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2012 mit T-DM1.	219
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2017 mit T-DM1.	220
Abbildung 4-40: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. T-DM1 für den Endpunkt PFS.	221
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.	222
Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie DESTINY-Breast01 zum 4. Datenschnitt (26.03.2021).	446

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	anti-drug antibodies, anti-Wirkstoff Antikörper
ADC	antibody drug conjugate, Antikörper-Wirkstoff Konjugat
AESI	adverse events of special interest, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BPC	best percentage change of measurable tumors, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers
CAP	College of American Pathologists
CBR	clinical benefit rate, Rate der Krankheitskontrolle
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	complete response, vollständiges Ansprechen
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	disease control rate, Rate der Krankheitskontrolle
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	duration of response, Dauer des Ansprechens
EAS	Enrolled Analysis Set
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

EQ-5D-5L	European quality of life 5 dimensions 5 level
ER	Estrogenrezeptor
ESS	effective sample size, effektive Stichprobengröße
FAS	Full Analysis Set
FL-DP2	Gefrorenes flüssiges Arzneimittelprodukt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICR	independent central review
IHC	Immunhistologie
ILD	interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung
INR	international normalized ratio
IPD	individual patient data
IRB	Unabhängige Ethik-Kommission
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	intention-to-treat
IVRS	interactive voice response system
IWRS	interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Lyo-DP	Lyophilisiertes Arzneimittelprodukt
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MMRM	mixed effect model repeat measurement
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	mixed treatment comparison

MUGA	multiple gated data acquisition
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organo-Anion-Transporter
OD	once daily, einmal pro Tag
ORR	objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrates
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PD	progressive disease, Krankheitsprogression
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PR	partial response, partielles Ansprechen
PRAEGNANT	prospective academic translational research network
PS	Performanzstatus
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ	quality of life questionnaire
QW	Einmal pro Woche
RCT	randomized controlled trial
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren
RES	response evaluable set
SAG	scientific advisory group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	stable disease, stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	standardised MedDRA queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TEAE	treatment-emergent adverse events, während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	time to progression, Zeit bis zur Krankheitsprogression
TTR	time to response, Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	upper limit of normal, oberer Normwert
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Nutzendossier untersucht folgende Fragestellung: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®, Daiichi Sankyo Europe GmbH) bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben?

Die nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben (1).

Die zu bewertende **Intervention** ist die Monotherapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC) T-DXd, welche mit einer Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen (21-tägige Zyklen) intravenös verabreicht wird (1).

Der Versorgungsstandard für Patient*innen in der vorliegenden Indikation ist nicht einheitlich. Gemäß den medizinischen Leitlinien werden je nach Charakteristika der jeweiligen Patient*in unterschiedliche Behandlungsoptionen nach bereits mindestens zwei anti-HER2-Therapien empfohlen (2-8). Somit wird die **zweckmäßige Vergleichstherapie** als nach Maßgabe des Arztes betrachtet. Folgende Behandlungsoptionen stehen innerhalb dieser Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Verfügung:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

oder

- Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (nur für Patientinnen, die T-DM1 in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben)

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

oder

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-negativem Mammakarzinom)

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die im Nachfolgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit, die in der Studie DESTINY-Breast01 erhoben wurden, berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival, PFS)
- Tumoransprechen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 5)
- UE von besonderem Interesse

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EUCTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO). Außerdem wurden Datenquellen auf der Seite des G-BA, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) gesucht. Als Datenquellen dienen Studienberichte inklusive Appendizes und post-hoc durchgeführte Analysen sowie auch ausführliche Ergebnisberichte in Volltextpublikationen und Ergebnisse aus Studienregistern der relevanten Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden für die untersuchte Population wie folgt vorgenommen und differenzieren geringfügig zwischen den in den Suchen dargestellten Evidenzstufen.

- Population: Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindesten zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben
- Intervention: Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) oder einer der Komparator-Optionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Patientenrelevante Endpunkte aus mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit
- Studientyp: RCT bzw. keine Einschränkung
- Studiendauer: keine Einschränkung
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

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

Im vorliegenden Nutzendossier wurden zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials und die entsprechende qualitative Ergebnissicherheit sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den Studienprotokollen (9) und dem Statistischen Analyseplan (10) sowie Studienregistereinträgen und der Studienpublikation Modi et. al (2020) (11).

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie DESTINY-Breast01 erfolgte anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements in Anhang 4-E.

Für die Studie DESTINY-Breast01 liegen 4 Datenschnitte vor. Die im vorliegenden Nutzendossiers präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum vierten Datenschnitt vom 26.03.2021 und werden auch für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd herangezogen. Die entsprechenden Studienergebnisse des zweiten Datenschnitts

(01.08.2019) und des dritten Datenschnitts (08.06.2020) sind ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) erfolgte anhand der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) über deskriptive Vergleiche mit der zVT sowie Tumoransprechen und den Sicherheitsendpunkten der nicht vergleichenden Phase II-Studie DESTINY-Breast01 (Tabelle 4-1). Sämtliche Ergebnisse basieren auf dem 4. Datenschnitt (26.03.2021). Mithilfe der deskriptiven Vergleiche wurde T-DXd den fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus der Dreifachkombination Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, T-DM1, Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib, gegenübergestellt. In der Phase II-Studie DESTINY-Breast01 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan nicht vergleichend untersucht. Dies geschieht in der laufenden Studie DESTINY-Breast02 gegenüber der benannten zVT. Zur Einordnung der Wirksamkeit wurden in der Tabelle 4-2 die Effektschätzer der Endpunkte OS und PFS mit Drittlinien-Studien zu Therapieoptionen der zVT verglichen. In der Gesamtschau zeigt der indirekte Vergleich, dass eine T-DXd Behandlung das Gesamtüberleben und das PFS im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien deutlich verbessert.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität), Tumoransprechen (Morbidität) und Sicherheit

Endpunkt	T-DXd (N = 184)	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	n (%) 95 (51,6)	Median (Monate) [95 %-KI] 29,14 [24,64; 36,14]
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n (%) 76 (41,3)	Median (Monate) [95 %-KI] 19,38 [14,09; 25,03]
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR)	n (%) 114 (62,0)	95 %-KI [54,5; 69,0]
	n 114	Median (Monate) [95 %-KI] 1,6 [1,4; 2,7]
	n/N (%) 45/114 (39,5)	Median (Monate) [95 %-KI] 18,2 [15,0; n.b.]

Endpunkt	T-DXd (N = 184)
Sicherheit	
	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	183 (99,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	51 (27,7)
Nicht schwere UE mit CTCAE Grad < 3	183 (99,5)
Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3	116 (63,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	35 (19,0)
UE, die zum Tod führten	10 (5,4)
4. Datenschnitt: 26.03.2021 Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: Gesamtansprechrare; BPC: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; STD: Standardabweichung; DCR: Rate der Krankheitskontrolle; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; n.b.: nicht bestimmbar; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.	

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

Tabelle 4-2: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) aus DESTINY-Breast01 mit historischen Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Gesamtüberleben (OS)		Progressionsfreies Überleben (PFS)		Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Intervention jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI] ^a	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Intervention jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI] ^a	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin					
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	24,85 [21,32; 28,90]	19,38 [14,09; 25,03]	7,72 [7,52; 9,54]	Gemäß G-BA VerfO liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt (12).
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)					
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,93 [3,93; 8,58]	Gemäß G-BA VerfO liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt (12).
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)		30,61 [25,36; n.b.]		5,62 [4,58; 8,22]	
TDM4374g Studie (Krop, 2012)		n.b.		7,23 [4,60; 12,25]	
TH3RESA Studie (Krop, 2017)		22,68 [19,32; 26,98]		6,21 [5,53; 6,87]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin					
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	19,20 [16,32; 21,48]	19,38 [14,09; 25,03]	5,64 [4,26; 7,34]	Es deutet sich gemäß G-BA VerfO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung

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

					des therapielevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht (12).
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					
Bian, 2014	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,50 [3,05; 5,24]	Es deutet sich gemäß G-BA Verfo ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht (12).
EGF100151 Studie (Cameron, 2010 für OS und Cameron, 2008 für PFS)		17,28 [14,52; 19,75]		6,50 [5,59; 7,82]	
Cetin, 2014		15,06 [12,07; 18,04]		7,06 [6,08; 8,05]	
Kroep, 2010		8,93 [7,16; 13,05]		3,85 [3,00; 4,80]	
NALA Studie (Saura, 2020)		18,66 [15,40; 21,20]		5,51 [4,26; 5,56]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib					
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	29,14 [24,64; 36,14]	13,73 [11,41; 16,63]	19,38 [14,09; 25,03]	2,52 [1,82; 3,64]	Es deutet sich gemäß G-BA Verfo ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)		21,45 [16,42; 27,15]		3,97 [3,17; 4,79]	

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

					bzw. eine für die Patient*innen spürbare Linderung der Erkrankung besteht (12).
a: Für den deskriptiven Vergleich wurden aus den publizierten Kaplan-Meier-Kurven der Studien virtuelle IPD (engl. individual patient data) für OS und PFS nach der Methode von Guyot, 2012 extrahiert. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.					

Mortalität

Gesamtüberleben für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

In der Studie DESTINY-Breast01 zur Untersuchung von Patient*innen mit T-DXd-Therapie waren zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts (26.03.2021) mit einer medianen Überlebenszeit von 29,1 Monaten (95 %-KI [24,6; 36,1]) insgesamt 51,6 % (95/184 Patient*innen) der Proband*innen verstorben (Tabelle 4-1). Die mediane Beobachtungsdauer der Patient*innen zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts betrug 26,5 Monate (Min = 0,7; Max = 39,1).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

In der Studie DESTINY-Breast01 zur Untersuchung von Patient*innen mit T-DXd-Therapie wurde zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts (26.03.2021) ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,4 Monaten (95 %-KI [14,1; 25,0]) erreicht. Im Beobachtungszeitraum erlitten 41,3 % (76/184 Patient*innen) der Proband*innen ein Progressionsereignis oder verstarben (Tabelle 4-1).

Tumoransprechen für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Im Beobachtungszeitraum bis zum vierten Datenschnitt hatten insgesamt 114/184 Patient*innen ein vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß Beurteilung durch ICR erreicht. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug somit 62,0 % (95 %-KI [54,5; 69,0]). Weiterhin zeigten 179/184 Patient*innen ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung, sodass die Rate der Krankheitskontrolle (DCR) bei 97,3 % (95 %-KI [93,8; 99,1]) lag. Die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers lag bei -54,9 (95 %-KI [-65,0; -50,0]). Die Patient*innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen wurden bei der Analyse der Operationalisierung „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ und „Dauer des Ansprechens (DoR)“ berücksichtigt. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei diesen Patient*innen betrug 1,6 Monate (95 %-KI [1,4; 2,7]) seit Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2), wohingegen die mediane Dauer des Ansprechens bei diesen Patient*innen bei 18,2 Monaten (95 %-KI [15,0; n.b.]) lag (Tabelle 4-1). In der Studie DESTINY-Breast01 wurde in sämtlichen Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen eine hohe Wirksamkeit von T-DXd beobachtet.

Sicherheit

Sicherheit für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Bis zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts traten in der Studie DESTINY-Breast01 unerwünschte Ereignisse (UE) bei insgesamt 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 51/184 Patient*innen (27,7 %) berichtet. Bei 35/184 Patient*innen (19,0 %) führten die UE zu einem Therapieabbruch. Schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 116/184 Patient*innen (63,0 %) und nicht schwere UE mit einem CTCAE Grad < 3 bei 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. UE, die zum Tod führten, wurden bei 10/184 Patient*innen (5,4 %) berichtet (Tabelle 4-1).

Aus methodischen Gründen konnten keine deskriptiven Vergleiche zwischen T-DXd und den verschiedenen Komparatoren für die Endpunkte der Sicherheit erfolgen. Für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist sowohl der Schweregrad als auch der Zeitpunkt des Auftretens relevant. Diese Informationen lassen sich nicht für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der Literatur entnehmen und entsprechend darstellen, sodass entsprechende Vergleiche nicht möglich waren.

Medizinischer Zusatznutzen gegenüber den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Der deskriptive Vergleich zwischen T-DXd (mOS: 29,1 Monate (95 %-KI [24,6; 36,1], mPFS: 19,4 Monate (95 %-KI [14,1; 25,0]) und dem Komparator der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 24,9 Monate (95 %-KI [21,3; 28,9], mPFS: 7,7 Monate (95 %-KI [7,5; 9,5]) verdeutlicht eine höhere Wirksamkeit von T-DXd, die sich in einem moderat verlängerten Gesamtüberleben sowie einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigt (Tabelle 4-2). Gemäß der VerFO des G-BA lässt sich ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin ableiten (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Im deskriptiven Vergleich mit dem Komparator T-DM1 (mOS: 22,7 bis 30,6 Monate, mPFS: 4,9 bis 7,2 Monate) zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd für die Patient*innen eine erheblich verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Tabelle 4-2). Dieses Ergebnis wird durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-3). Die Studie von Kashiwaba et al. beruht gegenüber Krop et al. jedoch auf einem kleinen Patientenkollektiv und ist bezüglich der Einschlusskriterien mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte für das Gesamtüberleben, liegt gemäß G-BA VerFO ein **Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber T-DM1 vor, welcher aber **nicht quantifizierbar ist**.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Gegenüber der Vergleichstherapie Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 19,2 Monate (95 %-KI [16,3; 21,5], mPFS: 5,6 Monate (95 %-KI [4,3; 7,3]) wurden im deskriptiven Vergleich mit T-DXd erhebliche Behandlungsvorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben gezeigt (Tabelle 4-2). Gemäß der G-BA VerFO besteht ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber Capecitabin und Trastuzumab, da im Vergleich mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Der Vergleich mit der Therapiekombination Lapatinib und Capecitabin (mOS: 8,9 bis 18,7 Monate, mPFS: 3,9 bis 7,1 Monate) verdeutlicht, dass T-DXd eine höhere Wirksamkeit besitzt, die sich in einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens äußert (Tabelle 4-2). Die gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin aufgezeigte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bedeuten für die Patient*innen im AWG gemäß der VerfO des G-BA einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch dieses Ergebnis wird durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-3) (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

Der deskriptive Vergleich mit Trastuzumab und Lapatinib (mOS: 13,7 bis 21,5 Monate, mPFS: 2,5 bis 4,0 Monate) zeigt eine mindestens beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für Patient*innen mit einer T-DXd-Therapie (Tabelle 4-2). Daraus resultiert gemäß G-BA VerfO ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd im Vergleich zur Vergleichstherapie Trastuzumab und Lapatinib, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verlängerung der Lebensdauer und Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht wurde. Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-3) (12).

Tabelle 4-3: Supportive Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien für indirekte Vergleiche (MAIC)

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,43 [0,24; 0,78] < 0,01
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,36 [0,20; 0,66] < 0,01
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,77 [0,58; 1,02]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,32 [0,26; 0,40]
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,32 [0,17; 0,59] < 0,001

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,18 [0,09; 0,36] < 0,001
Trastuzumab-Deruxtecán vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,40 [0,32; 0,50]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,23 [0,18; 0,30]
Trastuzumab-Deruxtecán vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,47 [0,35; 0,63]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,13 [0,09; 0,19]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Daten von DESTINY-Breast01 als einarmige Studie wurden deskriptive Vergleiche mit historischen Studien durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

Der deskriptive Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecán mit den fünf verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigen konsistent einen deutlichen, klinisch relevanten Behandlungsvorteil mit stark verlängertem Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS). Dies zeigt sowohl der naive Vergleich wie auch supportiv die MAICs und die anschließenden Meta-Analysen. Für T-DXd lässt sich zudem eine sehr gute Wirksamkeit für den Endpunkt Tumoraussprechen sowie ein balanciertes Sicherheitsprofil feststellen, welches konsistent mit der DESTINY-Breast03 ist. Aus der Sicherheit ergibt sich hieraus in der Gesamtschau keine Abschwächung des therapielevanten Nutzens. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschließend quantifizieren.

Zusammenfassend zeigt sich für die Population der erwachsenen Brustkrebspatient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, unter Behandlung mit T-DXd gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Zusatznutzen:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab Emtansin: **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib: **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**

Um den medizinischen Zusatznutzen von T-DXd zu quantifizieren, sind Studiendaten höherer Evidenz nötig, welche im Rahmen der laufenden Phase III-Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Nutzendossier untersucht folgende Fragestellung: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®, Daiichi-Sankyo Europe GmbH) bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben? Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens basiert auf der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01. Hierbei handelt es sich um eine internationale multizentrische, nicht vergleichende und unverblindete Phase II-Studie.

Die randomisierte, vergleichende Phase III-Studie DESTINY-Breast02 mit zwei Vergleichsarmen, die die zVT Trastuzumab und Capecitabin oder Lapatinib und Capecitabin beinhalten, läuft bereits in dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Der erste Datenschnitt erfolgte zum 30. Juni 2022, sodass die Daten nicht für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnten. Aufgrund der Charakteristika der Studie DESTINY-Breast02 liefern diese Daten eine höhere Evidenz der Stufe Ib („randomisierte klinische Studie“) im Vergleich zur Studie DESTINY-Breast01 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens.

Patientenpopulation

T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben (1). Obwohl in der Studie DESTINY-Breast01 sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen werden konnten, umfasst die eingeschlossene Studienpopulation nur Frauen.

HER2-positive Tumore sind durch eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein gesteigertes Risiko für eine systemische Metastasierung gekennzeichnet, was in einem prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf resultiert (13-15). So überleben Patient*innen bedingt durch die Metastasenbildung in überlebenswichtigen Organen mit HER2-positivem Mammakarzinom unter Einsatz des derzeitigen Behandlungsstandards im Median nur etwa 4 bis 5 Jahre (16-18).

Intervention

Bei T-DXd handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC) der zweiten Generation bestehend aus dem anti-HER2 Antikörper Trastuzumab und einem Topoisomerase I-Inhibitor als Payload, welche über einen spaltbares Linkerelement verknüpft sind. T-DXd wird mit einer Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen (21-tägige Zyklen) intravenös (i.v.) über 30 bis 90 Minuten verabreicht. Die erste Infusion wird über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht. Wird diese gut vertragen, werden die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben.

Die Studie DESTINY-Breast01 setzt sich aus zwei Studienteilen zusammen: Studienteil 1 diente zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosisfindung von T-DXd, in Studienteil 2 wird die Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten, optimalen Dosierung von 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht untersucht. Die Studienintervention der Dosierungsgruppe mit 5,4 mg/kg T-DXd in Studienteil 1 und in Studienteil 2 entspricht den Vorgaben der Produktinformation von T-DXd und wird somit in diesem Nutzendossier dargelegt (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Versorgungsstandard für Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, welche bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben, ist nicht einheitlich. Somit wird die zweckmäßige Vergleichstherapie als Therapie nach Maßgabe des Arztes betrachtet. Folgende Behandlungsoptionen stehen innerhalb der Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Verfügung:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

oder

- Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (nur für Patientinnen, die T-DM1 in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben)

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

oder

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-negativem Mammakarzinom)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von T-DXd fanden am 7. Februar 2018 (2017-B-292/-293), am 18. Juni 2020 (2020-B-077) sowie am 25. März 2021 (2021-B-014) Beratungsgespräche mit dem G-BA statt (19-21). Dabei wurde Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin wurde bereits in die medizinischen Leitlinien aufgenommen und wird in der Therapiesequenz neben T-DXd in der vorliegenden Indikation benannt (2, 6).

Die Empfehlung von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie und wird dahingehend nur für Patient*innen empfohlen, die T-DM1 in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. T-DM1 wird mit einem klinisch bedeutsamen Anteil in Höhe von 20 % bis 27 % in der Drittlinietherapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet von T-DXd eingesetzt (22, 23). Diese Zahlen belegen deutlich, dass T-DM1 auch in späteren Therapielinien etabliert ist und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ebenfalls eine zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von T-DXd darstellt.

Die Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin stellt gemäß Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin eine relevante Behandlungsoption bei HER2-positivem Mammakarzinom mit mindestens zwei Vortherapien dar. Infolgedessen wurde Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im benannten Verfahren vom G-BA bereits als Teil der als Therapie nach ärztlicher Maßgabe benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie festgehalten (24, 25).

Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Progressionsfreies Überleben, Tumorsprechen) und Sicherheit herangezogen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. health related quality of life, HRQoL) wurden

im Rahmen der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 nicht erhoben. Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival, PFS)
- Tumorsprechen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE die zum Therapieabbruch führten
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)
- UE die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 5)
- UE von besonderem Interesse

Studientypen

Bei der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende und unverblindete Phase II-Studie, bestehend aus der Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosisfindung (Studienteil 1, randomisiert) und der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten optimalen Dosierung von T-DXd (Studienteil 2, nicht randomisiert).

Aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Studie DESTINY-Breast01 ist die Vorlage indirekter Evidenz anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs bspw. nach Bucher nicht möglich (9, 26). Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurde nach Evidenz der fünf genannten Behandlungsoptionen für erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die im metastasierten Setting bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten hatten, gesucht (siehe Abschnitt 4.2.5.6) (27). Die Resultate dieser systematischen Literaturrecherche werden herangezogen, um die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 deskriptiv mit historischen Studien zu vergleichen, um Aussagen über den medizinischen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien treffen zu können. Zusätzlich werden

indirekte Vergleiche auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) in diesem Nutzendossier als supportive Evidenz vorgelegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studie DESTINY-Breast01 beschrieben werden. Da zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Trastuzumab-Deruxtecan in der Drittlinienanwendung nach mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen lediglich eine offene, einarmige klinische Studie vorlag und daher die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd deskriptiv erfolgt, wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche für T-DXd sowie die fünf Therapieoptionen innerhalb zweckmäßigen Vergleichstherapie der Therapie nach Maßgabe der Arztes durchgeführt. So wurde ein vollständiger Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudie bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sichergestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, bezeichnet Trastuzumab-Deruxtecan (5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht) als Monotherapie gemäß Produktinformation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Optionen

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin
- Trastuzumab Emtansin (T-DM1) oder
- Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin oder
- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patient*innen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)

verwendet.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Zulassungsstudie mit T-DXd wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns auf Ebene der Suche nach weiteren Untersuchungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (28). Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A2	Prüfintervention	Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (5,4 mg/kg) als Monotherapie gemäß Produktinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
A3	Vergleichsintervention	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) oder Trastuzumab Emtansin (T-DM1) oder Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin	Abweichende Vergleichsintervention
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
A5	Studientyp	RCT	Anderer Studientyp
A6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
A7	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	Anderer Publikationstyp
A8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Vorbehandlungen erhalten haben.	
A2	Prüfintervention	Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (5,4 mg/kg) als Monotherapie gemäß Produktinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
A5	Studientyp	Keine Einschränkung	
A6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
A7	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	Anderer Publikationstyp
A8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – weitere Untersuchungen mit zVT-Optionen

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
A2	Prüfintervention	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) oder	Abweichende Intervention oder Dosierung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Trastuzumab Emtansin (T-DM1) oder Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin	
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
A5	Studientyp	Keine Einschränkung	
A6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
A7	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	Anderer Publikationstyp
A8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, im Vergleich zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 27. April 2022 jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd (getrennt auf der Evidenzstufe von RCT und weiteren Untersuchungen) und den fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin; Trastuzumab und Capecitabin; Lapatinib und Capecitabin; Lapatinib und Trastuzumab sowie Trastuzumab

Emtansin) (auf der Evidenzstufe von weiteren Untersuchungen) in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Ovid sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A1 bzw. Anhang 4-A4 beschrieben sind.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (28). Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und mindestens einer der zweckmäßigen Vergleichstherapie-Optionen sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit T-DXd bzw. für weitere Untersuchungen mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 gezeigt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Nutzendossievorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 18. und 23. Mai 2022 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EUCTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>).

Die Suche erfolgte jeweils separat nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und den fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weitere Einschränkungen der Suche bspw. bzgl. des Studientyps wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 07. Juni 2021 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd (verwendeter Suchbegriff: Trastuzumab-Deruxtecan) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (verwendete Suchbegriffe unter Berücksichtigung der als zVT-Optionen herangezogenen Kombinationsmöglichkeiten: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin; Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin; Lapatinib in Kombination mit Capecitabin; Trastuzumab in Kombination mit

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

Lapatinib; Trastuzumab Emtansin (T-DM1)) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet.

Für die Komparatoren Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bzw. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin wurde ein relevantes Verfahren (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-084) in der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert (29-33). Dieses Verfahren enthält Informationen zu der Studie HER2CLIMB. Auch für den Komparator Trastuzumab Emtansin wurde ein relevantes Verfahren (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654) auf der Internetseite des G-BA identifiziert (31-35). Dieses Verfahren enthält Informationen zu der Studie TH3RESA.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand des Titels und Abstracts der Publikation identifiziert. Schließlich wurden die übrigen potenziell relevanten Studien anhand der Volltextpublikationen gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion beider Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.2). Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens der beiden Personen gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet

und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 0 und Abschnitt 4.3.2.3.6) wurden zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials und die entsprechende qualitative Ergebnissicherheit sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den Studienprotokollen (9) und dem Statistischen Analyseplan (10) sowie Studienregistereinträgen und der Studienpublikation Modi et. al (2020) (11).

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Therapie nach Maßgabe des Arztes mit den im aktuellen Versorgungsstandard verwendeten Behandlungsoptionen im Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung der Studie DESTINY-Breast01 erfolgt anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E. Dazu sind Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Studienteilnehmer*innen, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer*innen und Aufnahme/Rekrutierung) gezeigt. Die Methodik der Studie DESTINY-Breast01, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie werden die Studienprotokolle (9) und der Statistische Analyseplan (10) sowie Studienregistereinträge und die Studienpublikation Modi et. al (2020) (11) herangezogen.

Die Beschreibung der Studien, welche für die deskriptiven bzw. indirekten Vergleiche mit den Behandlungsoptionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden, ist dem Abschnitt 4.3.2.3.5, dem zugrundeliegenden Report zum indirekten Vergleich sowie den jeweiligen Publikationen zu entnehmen (27, 36-48).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Als Grundlage für die Nutzenbewertung wurde die Studie DESTINY-Breast01 herangezogen. Für diese Studie war Daiichi Sankyo Sponsor. In Abschnitt 4.3.2.3.6 sind zudem deskriptive Vergleiche sowie indirekte Vergleiche auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) der Ergebnisse der T-DXd-Studie DESTINY-Breast01 mit den Ergebnissen verschiedener Vergleichsstudien der fünf Komparator-Optionen dargestellt.

Patientencharakteristika

Für die Studie DESTINY-Breast01 werden folgende demographische Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnizität

Um das Krankheitsbild der Patient*innen abzubilden, werden die folgenden krankheitsspezifischen Charakteristika dargestellt:

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Estrogenrezeptor (ER)-Status
- Hormonrezeptor (HR)-Status
- Progesteronrezeptor (PgR)-Status
- HER2-Expression (Immunhistochemie, IHC; in-situ Hybridisierung, ISH), zentrale Laboranalyse
- Vorhandensein von Metastasen
- Summe der Durchmesser der Zielläsion(en)
- Nierenfunktionsstörung zur Baseline
- Leberfunktionsstörung zur Baseline
- Zeit von der ersten Diagnose bis zur Studienbehandlung

Um die Vortherapien der Patient*innen darzulegen, werden die folgenden Charakteristika dargestellt:

- Anzahl vorangegangener Therapien für lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs ohne Hormontherapie
- Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab
- Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab in der ersten oder zweiten Therapielinie für fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs
- Vorangegangene antineoplastische systemische Therapie
- Anzahl vorangegangener, antineoplastischer systemischer Therapien einschließlich Hormontherapie
- Bestes Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Datenschnitte

Im Rahmen des Dossiers werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts (26.03.2021) präsentiert und für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) herangezogen. Die entsprechenden Studienergebnisse des zweiten Datenschnitts (01.08.2019) und des dritten Datenschnitts (08.06.2020) sind ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt.

1. Datenschnitt (21.03.2019)

2. Datenschnitt (01.08.2019)

Die Analyse erfolgte auf Anfrage der EMA.

3. Datenschnitt (08.06.2020)

Der 3. Datenschnitt erfolgte auf Anfrage der EMA.

4. Datenschnitt (26.03.2021)

Der 4. Datenschnitt erfolgte auf Anfrage der EMA.

Endpunkte

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die im Nachfolgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit, die in der Studie DESTINY-Breast01 erhoben wurden, berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival, PFS) gemäß ICR
- Tumoransprechen gemäß ICR mittels
 - Gesamtansprechen (engl. objective response rate, ORR)
 - Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change, BPC)
 - Klinische Kontrollrate (engl. disease control rate, DCR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR)
 - Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DOR)

Sicherheit

- Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
- UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
- UE bei mindestens 10 Patient*innen und mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- SUE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT
- Gesamtrate schwerer UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Schwere UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach SOC und PT
- Gesamtrate nicht schwerer UE mit CTCAE Grad < 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse: medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis, verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Verlängerung des QT-Intervalls und infusionsbedingte Reaktion (IRR)

Lebensqualität

- Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 nicht erhoben.

Im Rahmen des Nutzendossiers werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Patient*innen präsentiert, welche T-DXd in einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation erhalten haben (Studienteil 1 und 2 von DESTINY-Breast01).

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels bemisst sich gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV anhand seines patientenrelevanten therapeutischen Effekts (49). Als patientenrelevant werden hierbei Effekte der Intervention verstanden, welche die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben der Patient*innen betreffen (26). Demnach werden in die Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die Aussagen hinsichtlich der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens oder der Reduzierung von Nebenwirkungen (12, 49).

Eine Übersicht der im Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von T-DXd ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast01
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit bis zum Tod	X ²
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß ICR	Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod	X X ²
	Tumoransprechen gemäß ICR	Gesamtansprechrates (ORR); Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC); Klinische Kontrollrate (DCR); Dauer des Ansprechens (DoR); Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	X X ^{1,2,E}
	gemäß Prüfarztbeurteilung	Gesamtansprechrates (ORR)	X ²
	UE SUE UE die zum Therapieabbruch führten Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) UE die zum Tod führten UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1-5) UE von besonderem Interesse		X ²

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast01
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^E : explorativer Endpunkt. Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben, engl. overall survival, PFS: Progressionsfreies Überleben, engl. progression free survival; ICR: independent central review; ORR: Gesamtansprechrate, engl. objective response rate; BPC: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers, engl. best percent change in the sum of the diameter of measurable tumors; DCR: Klinische Kontrollrate, engl. disease control rate; DoR: Dauer des Ansprechens, engl. duration of response; TTR: Zeit bis zum Ansprechen, engl. time to response; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.			

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist in der Studie DESTINY-Breast01 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und Tod jeglicher Ursache. Patient*innen, die die Studienbehandlung abbrechen, wurden hinsichtlich Informationen zum Überleben und antineoplastischen Folgetherapien vom Datum der Follow-up-Untersuchung an alle drei Monate (± 14 Tage) bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Studienaustritt (Lost to Follow-up) oder Studienende nachbeobachtet, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Validität

Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Das Ereignis, das dem Endpunkt zugrunde liegt (das Versterben des Patienten/der Patientin) ist eindeutig und objektiv feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers beeinflussbar. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt insbesondere in der Onkologie als ein hoch patientenrelevanter Endpunkt entsprechend dem § 2 Satz 3 der AM-NutzenV. Eine Verzögerung des Ereignisses „Tod“ ist ein bedeutendes Ziel neuer Behandlungsansätze für Erkrankungen wie dem inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs ohne Perspektive einer vollständigen Genesung. Dies schließt sich den Aussagen der VerFO des G-BA und den methodischen Vorgaben des IQWiG an (12, 26). Zudem stellt die Verlängerung des Überlebens der Patient*innen nach Einschätzungen des IQWiG ein herausragendes Therapieziel dar (50). Die Patientenrelevanz des Gesamtüberlebens in der Indikation HER2-positiver nicht resezierbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs wurde vom G-BA in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018, 18. Juni 2020 und am 25. März 2021 (Beratungsanforderungen 2017-B-292/-293, 2020-B-077 und 2021-B-014) bestätigt (19-21). Insgesamt handelt es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben aus Sicht von Daiichi Sankyo um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur

Erfassung der Mortalität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast01 ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch einen ICR (engl. independent central review) gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Eine klinische Progression ohne eine dokumentierte, objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien wurde nicht als Progressionsereignis angesehen.

Validität

Die Bewertung des progressionsfreien Überlebens erfolgte durch einen ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien, wodurch eine objektive Erfassung des Endpunktes gewährleistet wurde. Zur Beurteilung des Tumors wurden Computertomografie (CT)- oder Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen herangezogen, es sei denn, die Zielläsion war radiologisch nicht darstellbar. In diesem Fall erfolgte eine klinische Beurteilung des Tumors. Das Fortschreiten des Tumors, das als Ereignis dem Endpunkt PFS zugrunde liegt, lässt sich somit eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung der Tumorprogression ist zudem unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen. RECIST stellt die international anerkannten Kriterien zur Beurteilung des Erfolges onkologischer Therapien bei soliden Tumoren auf Basis von Bildgebungsverfahren dar und findet in klinischen Studien regelhaft Anwendung (51). Die Erhebung des Endpunkts ist demgemäß als valide zu bewerten und birgt ein geringes Verzerrungspotenzial.

Patientenrelevanz

Anhand des PFS lässt sich die Stabilisierung bzw. das Fortschreiten der Tumorerkrankung adäquat registrieren und dokumentieren. Der Endpunkt PFS ist demnach im Wesentlichen ein bedeutender Indikator für die Beurteilung des Therapieerfolgs einer Behandlung. Für Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs, deren Behandlungsziele vornehmlich in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Symptomlinderung liegen, ist die Verzögerung des Krankheitsprogresses bzw. eine möglichst lange Stabilisierung der Tumoranzahl und -größe demnach von besonderer Relevanz (52). Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung stellt eine angemessene Reaktion auf die reale und dem Patienten/der Patientin bekannte Bedrohung der Erkrankung dar. Gleichwohl kann ein übermäßiges Maß an Angst vor einem Krankheitsprogress dysfunktional wirken, sodass infolgedessen wiederum unmittelbar das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben der Betroffenen beeinträchtigt werden (53). Zudem ergab eine Analyse des PRAEGNANT-Registers mit insgesamt 329 Brustkrebspatienten*innen, davon 63 Patient*innen mit Krankheitsprogress, dass ein Fortschreiten der Erkrankung bei Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs in einem der

Versorgungsrealität entsprechenden Setting einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat (54).

Erschwerend kann das Fortschreiten des Tumors mit einer verstärkten Symptomlast in Verbindung gebracht werden, aus der weitere negative Konsequenzen bezüglich der Lebensqualität hervorgehen (54, 55). Eine Analyse patientenrelevanter Endpunkte in der Onkologie von Dabisch et al. belegte zudem die Zweckmäßigkeit des PFS insbesondere für Patient*innen ohne eine Verschlechterung der Erkrankung als morbiditätsbezogener Endpunkt. Im Zusammenhang mit Krankheitskomplikationen wurde eine signifikante Verbesserung des PFS bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil als valider, klinisch bedeutsamer und patientenrelevanter Morbiditätsvorteil angesehen, vor allem in der Erhaltungstherapie und in palliativen Situationen (56). Diese Ergebnisse belegen eindrücklich die Bedeutsamkeit des PFS bzgl. einer Verringerung der Morbidität und damit für den Erhalt der Lebensqualität, die für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz ist.

Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges, relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS sowie OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (57). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, welche die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (58). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertete in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten, eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Darüber hinaus messen auch die medizinischen Fachgesellschaften dem PFS eine hohe Relevanz bei und berücksichtigen den Endpunkt in entsprechenden Empfehlungen, die eine Patientenrelevanz des PFS zusätzlich bekräftigen (2, 59, 60).

Die Verlängerung des PFS stellt für onkologische Patient*innen, insbesondere mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positiven Brustkrebs, ein bedeutendes und patientenrelevantes Therapieziel dar. Der Nachweis einer objektiven Größenzunahme (Progression) des Tumors ist von zentraler Bedeutung für die Diagnostik und Überwachung des Krankheitsverlaufes von Krebspatient*innen und ist regelhafter Bestandteil in der klinischen Praxis. Das Fortschreiten des Tumors ruft regelhaft eine Symptomverstärkung sowie psychischen Stress bzw. Angst hervor, die zusammengekommen in einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität münden und damit so lange wie möglich hinauszuzögern sind. Der Endpunkt PFS, der anhand standardisierter bildgebender Methoden erhoben wird, ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen des Tumorprogresses. Zusammenfassend handelt es sich aus Sicht von Daiichi Sankyo bei dem Endpunkt PFS um einen validen, klinisch hochbedeutsamen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positiven Brustkrebs.

Tumoransprechen

Zur Beurteilung der Morbidität wurde zudem das Ansprechen der Patient*innen auf die Therapie auf Basis der RECIST v1.1 Kriterien bewertet (51). Die RECIST v1.1 Kriterien dienen der Objektivierung der Tumorbewertung in klinischen Studien und basieren auf einer eindimensionalen Messung zur Gesamtbewertung der Tumorlast (51). Das Ansprechen auf eine Therapie wird gemäß RECIST v1.1 Kriterien in folgende Kategorien eingeteilt:

Tabelle 4-8: Kategorien des Tumoransprechens auf eine Therapie nach RECIST v1.1 Kriterien

Kategorie	RECIST-Kriterium
Vollständiges Ansprechen (engl. complete response, CR)	Verschwinden aller Zielläsionen Größenreduktion aller pathologischer Lymphknoten (Zielläsion oder nicht-Zielläsion) im Kurzachsendurchmesser auf < 10 mm
Partielles Ansprechen (engl. partial response, PR)	Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline um $\geq 30\%$
Krankheitsprogression (engl. progressive disease, PD)	Zunahme der Summe der Durchmesser im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie (einschließlich Baseline) um $\geq 20\%$ UND absolute Zunahme der Summe der Durchmesser um ≥ 5 mm oder Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen
Stabile Erkrankung (engl. stable disease, SD)	Weder PR noch PD im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie

Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurde in der Studie DESTINY-Breast01 das beste Gesamtansprechen der Patient*innen, in der Reihenfolge Vollständiges Ansprechen (CR), Partielles Ansprechen (PR), Stabile Erkrankung (SD) und Krankheitsprogression (PD), ermittelt. Das beste Gesamtansprechen war definiert als das beste Ansprechen seit Beginn der Studienbehandlung beurteilt durch den Review einer zentralen unabhängigen radiologischen Einrichtung (ICR) gemäß RECIST v1.1 Kriterien bis zum Ausschluss des Patient*innen von der Studie oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie.

Das beste Gesamtansprechen der Kategorie PD entspricht einer Krankheitsprogression zur ersten Beurteilung des Tumors während der Studienbehandlung (6 Wochen ± 7 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation). Bei einem besten Gesamtansprechen der Kategorie SD mussten die entsprechenden RECIST v1.1 Kriterien nach Studieneintritt mindestens einmal nach einem Zeitraum von mindestens 6 Wochen (± 7 Tage) nach der ersten Dosis der Studienbehandlung erfüllt sein. Für die Bewertung des besten Gesamtansprechens mit den Kategorien CR oder PR war eine Bestätigung der jeweiligen RECIST v1.1 Kriterien nach mindestens 4 Wochen (28 Tagen) nach der ersten Bewertung des Ansprechens mit CR bzw. PR erforderlich.

Operationalisierung

Zur Bewertung des Ansprechens auf die Therapie wurden die Operationalisierungen Gesamtansprechrates (engl. objective response rate, ORR), Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change, BPC), Rate der Krankheitskontrolle (engl. disease control rate, DCR), Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR) sowie Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR) erhoben. Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss geschah die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+7 Tage).

Die **Gesamtansprechrates (ORR)** war in der Studie DESTINY-Breast01 definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR oder PR, beurteilt durch einen ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien.

Die **beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)** wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien berechnet. Dabei war die beste prozentuale Änderung definiert als die prozentuale Änderung der kleinsten Summe der Durchmesser aller post-Baseline Beurteilungen des Tumors im Vergleich zur Summe der Durchmesser zur Baseline. Die Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings wurde als Baseline-Wert herangezogen.

Die **Rate der Krankheitskontrolle (DCR)** war definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR, PR oder SD.

Die **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** war definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum des ersten Gesamtansprechens der Kategorie CR oder PR.

Die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen der Kategorie CR oder PR bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache entspricht der **Dauer des Ansprechens (DoR)**. In der Studie DESTINY-Breast01 fand eine Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) statt. Aus diesem Grund wurde eine Krankheitsprogression oder der Tod nach zwei fehlenden geplanten Beurteilungen des Tumors definiert als eine Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als 14 Tagen (zwei geplante Beurteilungen des Tumors plus ein Zeitfenster von 2 Wochen für die geplanten Studienuntersuchungen).

Validität

Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte durch den ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien, wodurch eine objektive Erfassung der Operationalisierungen ORR, BPC, DCR, TTR und DoR gewährleistet wurde. Die Beurteilung des Tumors erfolgte mithilfe von Computertomografie (CT)- oder Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen, es sei denn, die Zielläsion war radiologisch nicht darstellbar. In diesem Fall erfolgte eine klinische Beurteilung des Tumors. Die objektive Beurteilung der Bildgebung anhand der RECIST

Kriterien ist eine etablierte Methode, welche der Erhebung des Endpunktes Tumoransprechen zugrunde liegt.

Patientenrelevanz

ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (61). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient*innen. Infolge der Reduzierung der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors kommt es zu einer Verminderung oder immerhin konstanten tumorbedingten Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, sowie insgesamt einer Stabilisierung der Erkrankung (56). Demnach steht eine Verkleinerung des Tumors auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumormasse verursacht werden. Eine Meta-Analyse zur Korrelation zwischen Tumoransprechen und patientenberichteten Endpunkten, welche auch metastasierte Brustkrebspatienten*innen enthielt, konnte zeigen, dass ein partielles Ansprechen (PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) mit einer Verbesserung der von den Patient*innen berichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität einherging, während für Patient*innen mit fortschreitender Erkrankung (PD) ein allgemeiner Rückgang jener Ergebnisse festgestellt wurde (62).

Das Tumoransprechen bestimmt somit neben dem progressionsfreien Überleben valide die Wirksamkeit der Studienmedikation bzgl. der Krankheitsprogression der Patient*innen. Die Abschätzung der tatsächlichen Veränderungen der Tumormasse unter Therapie ist von zentraler Bedeutung für die Diagnostik und Überwachung des Krankheitsverlaufes und ist regelhafter Bestandteil in der klinischen Praxis. Die verschiedenen Operationalisierungen quantifizieren eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomlast und indizieren damit eine positiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Daher ist das Tumoransprechen in den gewählten Operationalisierungen aus Sicht von Daiichi Sankyo ein valider, klinisch hochbedeutsamer und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasierenden HER2-positivem Brustkrebs.

Sicherheit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UE) nachgewiesen werden.

Operationalisierung

In der Studie DESTINY-Breast01 wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen der Sicherheit erhoben:

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Nicht schwere UE mit CTCAE Grad < 3

- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 5)

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

- UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem Studienarm
- UE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient*innen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem Studienarm
- SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Studienarm
- Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Studienarm
- UE von besonderem Interesse (jegliche UE, schwere/nicht schwere UE, SUE)

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren in der Studie DESTINY-Breast01 definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Ein UE umfasste jedes neu aufgetretene UE oder jeden früheren Zustand, dessen Schweregrad seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist oder zu anderen medizinisch wichtigen SUE gehört. SUE, die nach Beurteilung des Studienarztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig aufgetreten sind oder ihr Schweregrad zugenommen hatte. Eine Krankheitsprogression wurde in der Studie DESTINY-Breast01 als Studienendpunkt erhoben und daher nur dann als SUE berichtet, wenn der Patient/die Patientin aufgrund der Krankheitsprogression verstorben ist.

Ein schweres UE war definiert als ein Ereignis, mit einem Schweregrad ≥ 3 gemäß National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03. Dabei wurden die UE folgendermaßen beurteilt:

- Grad 1: mild; asymptomatisch oder milde Symptome oder nur klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert
- Grad 2: moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens
- Grad 3: schwer; schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt oder behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens

- Grad 4: lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE

UE, welche bei einer Studienteilnehmer*in mehrfach aufgetreten sind, wurden einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

Validität

Die Dokumentation der Häufigkeit bzw. Schwere der UE erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.1 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie gemäß NCI CTCAE Version 4.03 und ist international anerkannt und validiert.

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte unter Berücksichtigung von verfügbaren präklinischen Daten, relevanter Literatur, dem berichteten Sicherheitsprofil der Wirkstoffklasse sowie biologischer Plausibilität. Unter der Behandlung mit chemotherapeutischen Medikamenten kann es zu direkten und indirekten toxischen Wirkungen auf Lunge und Atemwege wie bspw. einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis kommen (1, 63). Vor diesem Hintergrund führte ein unabhängiges ILD-Beurteilungskomitee im Rahmen der Studie DESTINY-Breast01 eine Überprüfung aller Fälle von potenzieller ILD/Pneumonitis durch. Um eine angemessene und relevante, unabhängige Bewertung zu gewährleisten, wurde somit eine systematische zusätzliche Datenerhebung für alle entsprechenden Fälle durchgeführt. Diese zusätzliche Datenerhebung umfasste eine tiefgehende Anamnese (z.B. Raucherstatus, Strahlung, COPD und andere chronische Lungenerkrankungen), eine diagnostische Bewertung, die Behandlung und das Ergebnis der Ereignisse. Diese Datenerhebung wurde für alle UE durchgeführt, welche die ausgewählten 42 Preferred Terms (PT) (alle aus der ILD gemäß MedDRA SMQ plus die 2 PT „akutes respiratorisches Versagen“ und „respiratorische Insuffizienz“) betrafen. Zudem kann insbesondere unter anti-HER2-Therapie eine Kardiotoxizität beobachtet werden. Für eine umfassende Überwachung der verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) oder Verlängerung des QT-Intervalls wurden Echos/MUGA-Scans zur Überwachung der Herzfunktion ausgewertet, Troponin-Messungen durchgeführt und Elektrokardiogramme (EKG) auf Anomalien vom Prüfarzt oder einem beauftragten Arzt untersucht. Weiterhin besteht bei allen therapeutischen Antikörpern eine Möglichkeit von infusionsbedingten Reaktionen (IRR), daher werden alle Patient*innen auf körperliche Anzeichen und Symptome von IRR (wie z.B. Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit) überwacht. Die im Nutzendossier eingeschlossenen UE von besonderem Interesse waren a priori definiert.

Patientenrelevanz

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf eine antineoplastische Therapie, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit direkt oder auch indirekt durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung oder eine sinkende Adhärenz des Patient*innen und eine damit einhergehende Progredienz der Grunderkrankung eine zusätzliche physische und psychische Belastung der Betroffenen darstellen. Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der

Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 patientenrelevant. Bei der vorliegenden Indikation des inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs handelt es sich um eine progressive Erkrankung mit schlechter Prognose für die Patient*innen. Bei der Behandlung kommt es durch die zytotoxische Wirkung von anti-Krebstherapien zu Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen.

Seitens des G-BA wurden in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018, 18. Juni 2020 und am 25. März 2021 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293, 2020-B-077 und 2021-B-014) Analysen der UE in der vorliegenden Indikation als patientenrelevante Endpunkte bestätigt (19-21). Insgesamt handelt es sich bei den dargelegten Analysen zur Sicherheit aus Sicht von Daiichi Sankyo um valide und patientenrelevante Endpunkte zur Erfassung der UE von Patient*innen mit inoperablem oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs.

Endpunktauswertung

Kontinuierliche Variablen werden durch die Anzahl der Ereignisse, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategoriale Variablen werden mithilfe von Häufigkeitszahlen und Prozentsätzen dargelegt. Für die Endpunkte, welche per Time-to-event Analyse ausgewertet wurden, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet sowie grafisch dargestellt.

Analysepopulationen

Enrolled Analysis Set (EAS) bzw. ITT-Population

Die ITT (engl. intention-to-treat) Population umfasst alle Patient*innen, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben und in Studienteil 1 randomisiert oder in Studienteil 2 registriert wurden. In Abschnitt 4.3.2.3.6 werden die Ergebnisse der Patient*innen zusammengefasst, die mit T-DXd mit einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation behandelt wurden.

Full Analysis Set (FAS)

Diese Population umfasst alle eingeschlossenen Patient*innen aus Studienteil 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In Abschnitt 4.3.2.3.6 werden die Ergebnisse der Patient*innen zusammengefasst, die mit T-DXd mit einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation behandelt wurden. Das FAS ist identisch mit dem Safety Analysis Set (SAS).

Safety Analysis Set (SAS)

Diese Population umfasst alle eingeschlossenen Patient*innen aus Studienteil 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In Abschnitt 4.3.2.3.6 werden die Ergebnisse der Patient*innen zusammengefasst, die mit T-DXd mit einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation behandelt wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Behandlungsoptionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib und Trastuzumab, Lapatinib und Capecitabin und T-DM1 wurden jeweils mehrere Studien für deskriptive sowie supportiv indirekte Vergleiche auf Basis von MAIC herangezogen. Die Ergebnisse der MAIC-Analysen wurden zudem auch meta-analytisch zusammengefasst. Anhand der Meta-Analysen wurde das adjustierte logarithmische Hazard Ratio sowie das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet, wobei die Meta-Analyse auf der inversen Varianzmethode basiert. Die Analysen wurden in dem Softwareprogramm R mit dem Paket „metagen“ durchgeführt. Die Heterogenität der Ergebnisse wurde anhand der Parameter τ^2 und I^2 beurteilt (27).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

In der Studie DESTINY-Breast01 wurden für den primären Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen des ORR bezog sich auf die Analyse des Response Evaluable Sets (RES) gemäß ICR (engl. independent central review) bzw. gemäß Prüfarztbeurteilung. Das RES umfasst alle eingeschlossenen Patient*innen aus Studienteil 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und messbare Tumore hatten, die durch eine unabhängige zentrale Bildgebungseinrichtung zur Baseline beurteilt wurden.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen vollständig konsistente Ergebnisse zu den in diesem Nutzendossier dargelegten Hauptanalysen. Daher werden die Sensitivitätsanalysen als nicht relevant erachtet und nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Nutzendossier aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Studie DESTINY-Breast01 informativ ergänzend in Anhang 4-H dargestellt. Interaktions- und Homogenitätstests konnten aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns nicht durchgeführt werden. Gemäß VerfO des G-BA erfolgt im Anhang 4-H u.a. eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen zu Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekten. Eine Subgruppenanalyse zum Geschlecht wurde nicht durchgeführt, da ausschließlich Frauen in der Studie DESTINY-Breast01 eingeschlossen waren.

Gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG soll eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt werden, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst, und bei binären Daten und Ereigniszeiten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (26). In Tabelle 4-9 sind sämtliche a priori geplanten Subgruppenmerkmale und ihre Ausprägungen aufgeführt (9). Im Anhang 4-H sind jene Subgruppenanalysen dargestellt, welche den beschriebenen methodischen Vorgaben des IQWiG entsprechen.

Tabelle 4-9: Subgruppenmerkmale und ihre Ausprägungen der a priori geplanten Subgruppenanalysen der Studie DESTINY-Breast01

Charakteristikum	Subgruppenanalyse
Patientencharakteristika	
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geografische Region	Asien Nordamerika Europa
Krankheitsbild	
ECOG-PS	0 1
Summe der Durchmesser der Zielläsionen zur Baseline	< 5 cm ≥ 5 cm
HER2-Rezeptorstatus	IHC3-positiv ISH-positiv ohne IHC3-positiv
ER-Status	positiv negativ
PgR-Status	positiv negativ
HR-Status	positiv (ER- und/ oder PgR-positiv) negativ (ER- und PgR-positiv)
Niereninsuffizienz zur Baseline	im normalen Bereich leichte Beeinträchtigung

Charakteristikum	Subgruppenanalyse
	moderate Beeinträchtigung
Leberfunktionsstörung zur Baseline	im normalen Bereich leichte Beeinträchtigung moderate Beeinträchtigung
Hirnmetastasen	Hirnmetastasen keine Hirnmetastasen
Knochenmetastasen ^a	Knochenmetastasen keine Knochenmetastasen
Viszerale Erkrankung in der Krankheitsgeschichte ^b	ja nein
Vorthérapien	
Trastuzumab-Deruxtecan direkt nach T-DM1	ja nein
Anzahl vorangegangener systemischer Therapien ohne Hormontherapie ^c	< 3 Linien ≥ 3 Linien
Vorthérapie mit Pertuzumab	ja nein
Vorthérapie mit Pertuzumab in der Erst- oder Zweitlinientherapie für fortgeschrittenen/ metastasierten Brustkrebs ^d	ja nein
Bestes Ansprechen auf T-DM1	CR/ PR/ SD PD
a: Das Vorliegen von Knochenmetastasen wurde anhand der Informationen aus dem CRF zur Lokalisation der Zielläsion oder nicht-Zielläsion durch die Aufführung des Begriffs „Bone“ bestimmt. b: Eine viszerale Erkrankung in der Krankheitsgeschichte lag vor, wenn eine Zielläsion oder nicht-Zielläsion vorlag, außer für die Lokalisationen „Breast“, „Skin“, „Lymph Node“ und „Bone“ anhand der Informationen aus dem CRF zur Lokalisation der Zielläsion oder nicht-Zielläsion c: Bei der Zählung der Anzahl an vorangegangenen systemischen Therapien wurden endokrine Therapien, die spezifisch gegen den HR gerichtet sind, nicht berücksichtigt. Die Anzahl vorangegangener Therapien wurde basierend auf den Angaben zur Anzahl vorangegangener Therapien im Case Report Form (CRF) für das lokal fortgeschrittene/metastasierte Setting und für das neoadjuvante/adjuvante Setting oder zur Erhaltungstherapie mit PD innerhalb von 6 Monaten (12 Monate bei Pertuzumab) seit Therapieende ermittelt. d: Eine vorangegangene Behandlung mit Pertuzumab wurde anhand der Angaben im CRF zur Pertuzumab-Therapie im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Setting und zur Pertuzumab-Therapie im neoadjuvanten/adjuvanten Setting oder zur Erhaltungstherapie mit PD innerhalb von zwölf Monaten seit Therapieende ermittelt. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; HER2: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistologie; ISH: In-situ Hybridisierung; ER: Estrogenrezeptor; PgR: Progesteronrezeptor; HR: Hormonrezeptor; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; PD: Krankheitsprogression; CRF: Case Report Form.	

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Land (United States of America (USA), Japan, Korea) wurde aufgrund des fehlenden Bezugs zu Deutschland nicht durchgeführt. Die vom G-BA geforderte Untersuchung von Ländereffekten wird bereits durch die Subgruppenanalysen nach geografischer Region (Asien, Nordamerika, Europa) abgedeckt. Auf die Durchführung der Subgruppenanalyse nach ethnischer Abstammung (hispanisch, lateinamerikanisch, andere) wird zudem konsequenterweise verzichtet.

Weiterhin wurden die präspezifizierten Subgruppenanalysen nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Ethnie (asiatisch, weiß, andere) und Krankheitsprogression unter T-DM1 (ja, nein) nicht durchgeführt, da jeweils weniger als 10 Patient*innen inkludiert waren und somit das Kriterium für Subgruppenanalysen von jeweils mindestens zehn Patient*innen in einer Subgruppe nicht erfüllt ist.

Die präspezifizierten Subgruppenanalysen nach Arzneimittelformulierung (gefrorenes flüssiges Arzneimittelprodukt 2 (FL-DP2), lyophilisiertes Pulver (Lyo-DP)) wurde nicht durchgeführt. Im Studienprotokoll (9) ist beschrieben, dass ein Wechsel von der Arzneimittelformulierung FL-DP2 auf Lyo-DP im Studienverlauf möglich war. Eine Unterteilung der Patient*innen in die entsprechenden Kategorien zur Baseline konnte daher nicht valide erfolgen.

Aus methodischen Gründen konnten keine indirekten Vergleiche bzgl. Subgruppenanalysen zwischen T-DXd und den verschiedenen Komparatoren für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt werden. Da anhand der Vergleichsstudien nur aggregierte Daten zur Verfügung standen, konnten keine Subgruppen hinsichtlich definierter Merkmale extrahiert werden. Die nötigen Informationen lassen sich in der Regel nicht für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der Literatur entnehmen und entsprechend darstellen, sodass deskriptive bzw. indirekte Vergleiche auf Basis von MAIC bzgl. Subgruppen nicht möglich waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Darstellung der indirekten Vergleiche ist als Sensitivitätsanalyse zum naiven Vergleich zu verstehen und wird nur supportiv dem Dossier beigelegt, um die hohe Plausibilität des naiven Vergleichs zu unterstreichen. Wie aus der bibliografischen Literaturrecherche zur Informationsbeschaffung dieses Nutzendossiers hervorgeht, existieren bislang keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und den fünf Behandlungsoptionen Lapatinib und Capecitabin, Lapatinib und Trastuzumab, Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin, Capecitabin und Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Therapie nach Maßgabe des Arztes für die vorliegende Indikation. Weiterhin ist es nicht möglich anhand der einarmigen Studie DESTINY-Breast01 adjustierte indirekte Vergleich bspw. nach Bucher auf Basis eines Brückenkomparators darzulegen.

Es werden neben den deskriptiven Vergleichen die Daten zu den indirekten Vergleichen auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) in diesem Nutzendossier als supportive Evidenz vorgelegt (64). Die Vergleiche erfolgen zwischen T-DXd und den Vergleichstherapien Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin, T-DM1, Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS). Beim Vorliegen mehrerer Studien zu einer Vergleichstherapie wurden entsprechende Meta-Analyse zum indirekten Vergleich auf Basis von MAIC durchgeführt (27, 65). Im Folgenden wird das methodische Vorgehen bei der Berechnung der MAIC erläutert (27).

Allgemeine Informationen zum Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Bei dem MAIC handelt es sich um ein statistisches Verfahren, das bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie einen indirekten Vergleich zwischen der Prüfmedikation und der Vergleichsmedikation ermöglicht, auch wenn kein Brückenkomparator zur Verfügung steht (66). Grundlage des MAIC ist ein Matching der zu vergleichenden Studienpopulationen für relevante demographische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, d.h. Effektmodifikatoren bzw. prognostische Faktoren, der Proband*innen. Hierzu werden die individuellen Patientendaten aus der Studie mit der Prüfmedikation (hier DESTINY-Breast01) gewichtet und somit an die aggregierten Daten der publizierten Studie mit der Vergleichstherapie angeglichen. Die Ergebnisse der Studie mit der Prüfmedikation werden auf Basis dieser Adjustierung neu berechnet und können schließlich den Ergebnissen zur

Vergleichstherapie statistisch gegenübergestellt werden (64). Alle vorliegenden MAIC wurden gemäß den Kriterien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) durchgeführt (27, 64, 66). Die einzelnen Schritte der in diesem Nutzendossier präsentierten MAIC sind nachfolgend dargestellt.

Systematische Literaturrecherche zu potenziellen Vergleichsstudien

Zur Identifikation geeigneter Studien wurde eine systematische Literaturrecherche nach den methodischen Vorgaben des IQWiG und des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3). Um einen indirekten Vergleich auf Basis von MAIC mit T-DXd durchführen zu können, wurden aus den publizierten Kaplan-Meier-Diagrammen der Studien virtuelle IPD (engl. individual patient data) für OS und PFS nach der Methode von Guyot, 2012 extrahiert (67).

Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Um Studien in den indirekten Vergleich einbeziehen zu können, müssen diese eine möglichst große Ähnlichkeit zur Studie DESTINY-Breast01 aufweisen. Zum Vergleich der Ähnlichkeit der Studien wurden folgende Kriterien herangezogen:

- Studiendesign: Studiendauer, Anzahl der Studienteilnehmer*innen
- Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien, demografische und krankheitsbezogene Patientencharakteristika zur Baseline (Anzahl der vorherigen Therapielinien, Alter, Ethnie, ECOG PS, Hormonrezeptor-Status, Hirnmetastasen, HER2+ Status, viszerale Erkrankung zur Baseline, vorherige T-DM1/Pertuzumab/Hormontherapie-Behandlung)
- Intervention: Verwendung relevanter Komparatoren mit Dosierung gemäß Produktinformation
- Endpunkte OS und PFS: Verfügbarkeit, Operationalisierung
- Verfügbarkeit von Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS, welche nach der Methode von Guyot, 2012 extrahiert (67) werden können

Auswahl und Anpassung der Baseline-Charakteristika

Zentraler Bestandteil der MAIC ist die Adjustierung von demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika, von denen angenommen wird, dass sie die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte beeinflussen können. Solche Charakteristika, bei denen es sich beispielsweise um das Alter oder das Krankheitsstadium zu Studienbeginn handeln kann, werden im Folgenden als prognostische Variablen bzw. Effektmodifikatoren bezeichnet. Diese wurden als Kovariaten im Matching-Prozess verwendet. Diese Variablen müssen sowohl in den Patientendaten von DESTINY-Breast01 als auch in den Vergleichsstudien verfügbar sein, um ein entsprechendes Matching zu erlauben. Folgende Kovariaten wurden berücksichtigt:

- Anzahl der Vorbehandlungslinien (% mit ≥ 3 Vorbehandlungslinien oder Median der Vorbehandlungslinien oder % mit < 2 Behandlungslinien vor T-DM1)

- Alter (kontinuierliche Variable, soweit verfügbar; darüber hinaus Durchschnitt, Median als Proxy oder % mit < 55 Jahren)
- ECOG PS (% mit PS 0)
- HR-Status (% mit positiv)
- Viszerale Erkrankung (% mit ja)
- Hirnmetastasen (% mit ja)
- Vorherige Pertuzumab-Exposition (% mit ja)

Klinisch relevante Matching-Variablen wurden durch eine Kombination von univariaten Analysen von den Endpunktdaten aus DESTINY-Breast01 und klinischen Gutachten des Sponsors identifiziert.

Schätzung der adjustierten Gewichte zum indirekten Vergleich

Für eine Adjustierung der Patientencharakteristika für die indirekten Vergleiche von T-DXd mit den entsprechenden Vergleichstherapien wurden den Patient*innen unter T-DXd-Behandlung der Studie DESTINY-Breast01 statistische Gewichte zugeordnet. Diese Gewichte wurden für jeden Vergleich individuell berechnet und adjustieren mögliche Imbalancen bezüglich prognostischer Variablen zwischen der Studie DESTINY-Breast01 und in den jeweiligen Vergleichsstudien.

Zur Bestimmung der Gewichte wurde ein Propensity Score Matching angewandt. Dabei wurde in einem logistischen Regressionsmodell die statistische Gewichtung bzgl. der prognostischen Variablen zwischen den Patientenpopulationen bestimmt, sodass eine ähnliche Repräsentation der individuellen, mit T-DXd behandelten Proband*innen gegenüber den Patient*innen der entsprechenden Vergleichsstudie erzeugt und diese Proband*innen in den Vergleich mit eingeschlossen wurden (64). Die Parameter des Modells wurden aus den individuellen Patientendaten der Studie DESTINY-Breast01 und den publizierten Daten der Vergleichsstudien bestimmt. Hierzu wurde die Methode der Momente angewandt.

Als weiteres Maß für die Robustheit der Analysen wurde die effektive Stichprobengröße (engl. effective sample size, ESS) angegeben:

$$\text{Effective sample size (ESS)} = \frac{(\sum_{i=1}^n \text{weight}_i)^2}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i^2}$$

ESS gibt die Stichprobengröße an, die für ungewichtete Stichproben nötig wären, um die gleiche Präzision für die Ergebnisse des Endpunkts zu erreichen, wie für die gewichtete Stichprobe. Kleine ESS deuten daher auf eine eher weniger robuste Schätzungen hin.

Statistische Analysen auf Basis der gewichteten Populationen (MAIC)

Es wurden indirekte Vergleiche auf Basis von MAIC der Wirksamkeit von T-DXd mit den Vergleichstherapien aus den eingeschlossenen Studien durchgeführt. Hierzu wurden für die Komparatoren, die aus publizierten Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten pseudoindividuellen Patientendaten und für T-DXd die statistisch gewichteten Patientendaten der Studie DESTINY-Breast01 u.a. für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) verwendet. Hazard Ratios wurden aus einem gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate bestimmt. Standardfehler für die MAIC wurden mittels Sandwich-Varianz-Schätzung berechnet und berücksichtigen die Unsicherheit bei der Bestimmung der patientenindividuellen Gewichte (68).

Aus methodischen Gründen konnten keine indirekten Vergleiche zwischen T-DXd und den verschiedenen Komparatoren für die Endpunkte der Sicherheit erfolgen. Für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist sowohl der Schweregrad als auch der Zeitpunkt des Auftretens relevant. Diese Informationen lassen sich nicht für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der Literatur entnehmen und entsprechend darstellen, sodass indirekte Vergleiche auf Basis von MAIC nicht möglich waren. Somit kann aufgrund dieser fehlenden Vergleiche zu den Daten der Studie DESTINY-Breast01 der Zusatznutzen für den Endpunkte der Sicherheit nicht belegt werden. Weiterhin konnte auch der Endpunkt Lebensqualität nicht in den indirekten Vergleich einbezogen werden, da die entsprechenden Daten in der Studie DESTINY-Breast01 nicht erhoben wurden.

Meta-Analysen zu indirekten Vergleichen auf Basis von MAIC

Für die Behandlungsoptionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib und Trastuzumab, Lapatinib und Capecitabin, T-DM1 und für die Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin (hier nur für den Endpunkt PFS) wurden jeweils mehrere Studien für den indirekten Vergleich auf Basis von MAIC herangezogen, welche neben den Ergebnissen auf Einzelstudienebene auch meta-analytisch zusammengefasst wurden. Die Methodik zu diesen Meta-Analysen ist im Abschnitt 4.2.5.3 dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Breast02	nein	ja	laufend	Erster Datenschnitt zum 30.06.2022 erwartet	T-DXd vs. Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin

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

Der Studienstatus wurde mit Stand vom 08. Juni 2022 angegeben.

Die Studie DESTINY-Breast02 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) im Verumarm und zwei Komparatorarmen, die die Vergleichstherapien Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin bzw. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin beinhalten. Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine Vorbehandlungen mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) erhalten haben. Als primärer Endpunkt wird das progressionsfreie Überleben (PFS) erhoben. Weiterhin werden als sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben (OS) und Operationalisierungen des Tumoransprechens (Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens) erfasst sowie darüber hinaus Sicherheitsendpunkte und HEOR (engl. health economics and outcomes research) Endpunkte. Der erste Datenschnitt erfolgte zum 30. Juni 2022, sodass die Daten nicht für das vorliegende Nutzendossier herangezogen werden konnten. Aufgrund der Charakteristika der Studie DESTINY-Breast02 liefern diese Studie gemäß § 5 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA Evidenz der Stufe Ib („randomisierte klinische Studie“) (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DESTINY-Breast02	Aktuell noch keine Studiendaten vorliegend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd wurde am 27. April 2022 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 186 Treffer identifiziert. Bei 26 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Die verbleibenden 160 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 134 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 26 Treffern wurden im Volltext-Screening alle 26 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. In 7 Fällen handelte es sich um eine abweichende Studienpopulation, bei der es nicht Voraussetzung war, dass die Patient*innen mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien hatten (Ausschlussgrund A1). 4 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich um eine abweichende Vergleichstherapie handelte. 12 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A7). Kein Treffer wurde als relevante Publikationen identifiziert. (siehe Abbildung 4-1).

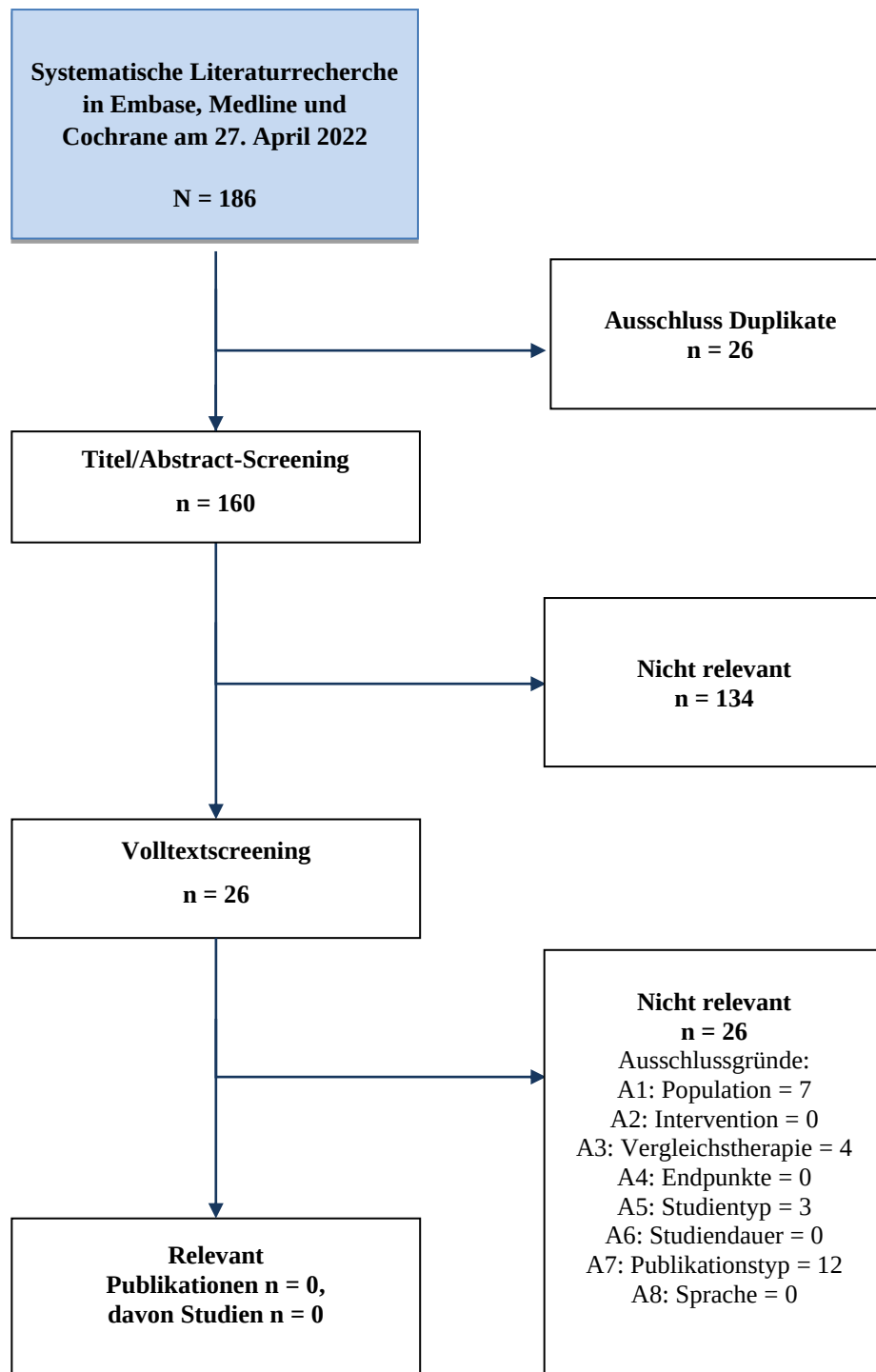


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte für die Evidenzstufe von RCT gemeinsam mit der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken auf Ebene der weiteren Untersuchungen und erfolgte zwischen dem 18. und 23. Mai 2022. Es erfolgte keine Einschränkung des Studientyps, sodass sowohl relevante RCT als auch Studien geringeren Evidenzgrades erfasst wurden. Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 07. Juni 2022 durchgeführt. Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder post hoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer***

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan**

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Breast01	ja	ja	laufend	Studiendauer ereignisgesteuert <u>1. Datenschnitt:</u> 21.03.2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 01.08.2019 <u>3. Datenschnitt:</u> 08.06.2020 <u>4. Datenschnitt:</u> 26.03.2021	T-DXd

Die Informationen in Tabelle 4-33 wurden letztmalig am 08. Juni 2022 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der weiteren Untersuchungen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben (DESTINY-Breast01), durchgeführt, welche in diesem Nutzendossier für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd herangezogen wurde.

Studien mit einer der fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Die Informationen in Tabelle 4-34 wurden letztmalig am 08. Juni 2022 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie auf Ebene weiterer Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd wurde am 27. April 2022 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 488 Treffer identifiziert. Bei 21 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Die verbleibenden 467 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 399 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 67 Treffern wurden im Volltext-Screening 62 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen: In 13 Fällen handelte es sich um eine abweichende Studienpopulation (Ausschlussgrund A1). 48 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A7). Ein weiterer Treffer wurde ausgeschlossen da der Eintrag in japanischer Sprache vorliegt (A8: Sprache). 5 Treffer wurden als relevante Publikationen identifiziert und bezogen sich alle auf die in diesem Nutzendossier dargelegte Studie DESTINY-Breast01 (siehe Abbildung 4-3) (69-73).

Auch die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin; Trastuzumab Emtansin (T-DM1), Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib wurde am 27. April 2022 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 10.619 Treffer identifiziert, die ohne Ausschluss von Duplikaten anhand des Titels und des Abstracts überprüft wurden, wovon 10.549 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 69 Treffern wurden im Volltext-Screening 56 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. In 11 Fällen handelte es sich um eine abweichende Studienpopulation (Ausschlussgrund A1). 26 Treffer wurden ausgeschlossen, weil eine abweichende Intervention erfolgte (Ausschlussgrund A4). Bei 19 Treffern wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben (Ausschlussgrund A4). 13 Treffer wurden als relevante Publikationen identifiziert (siehe Abbildung 4-4) (36-48). Diese sind den Studien Murthy, 2020; Burris, 2011, Kashiwaba, 2016; Krop, 2012 und 2017; Bian, 2014; Cameron, 2008 und 2010; Cetin, 2014; Kroep, 2010; Saura, 2020; Blackwell, 2012 sowie Gavilá, 2020 zuzuordnen.

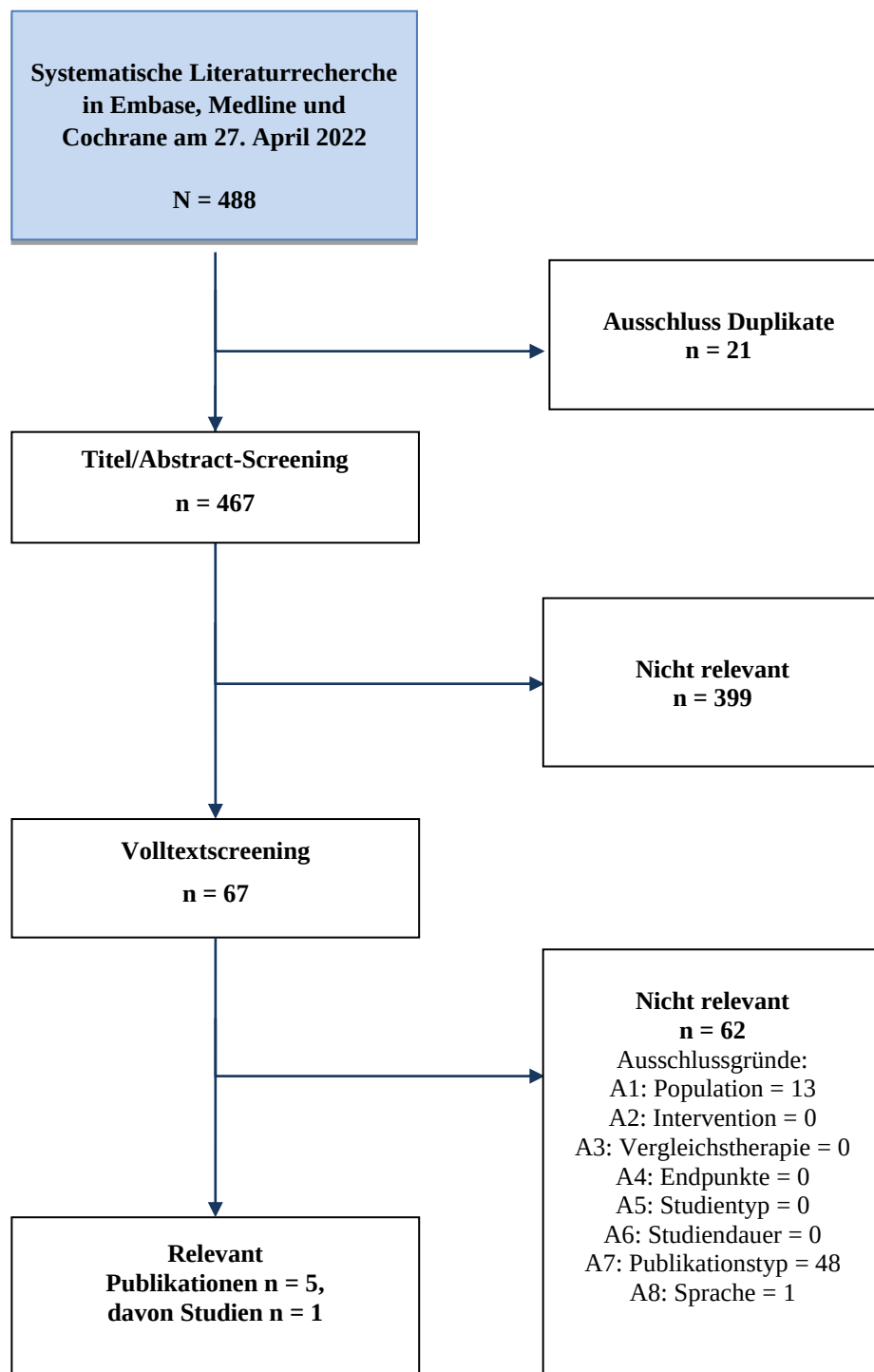


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd

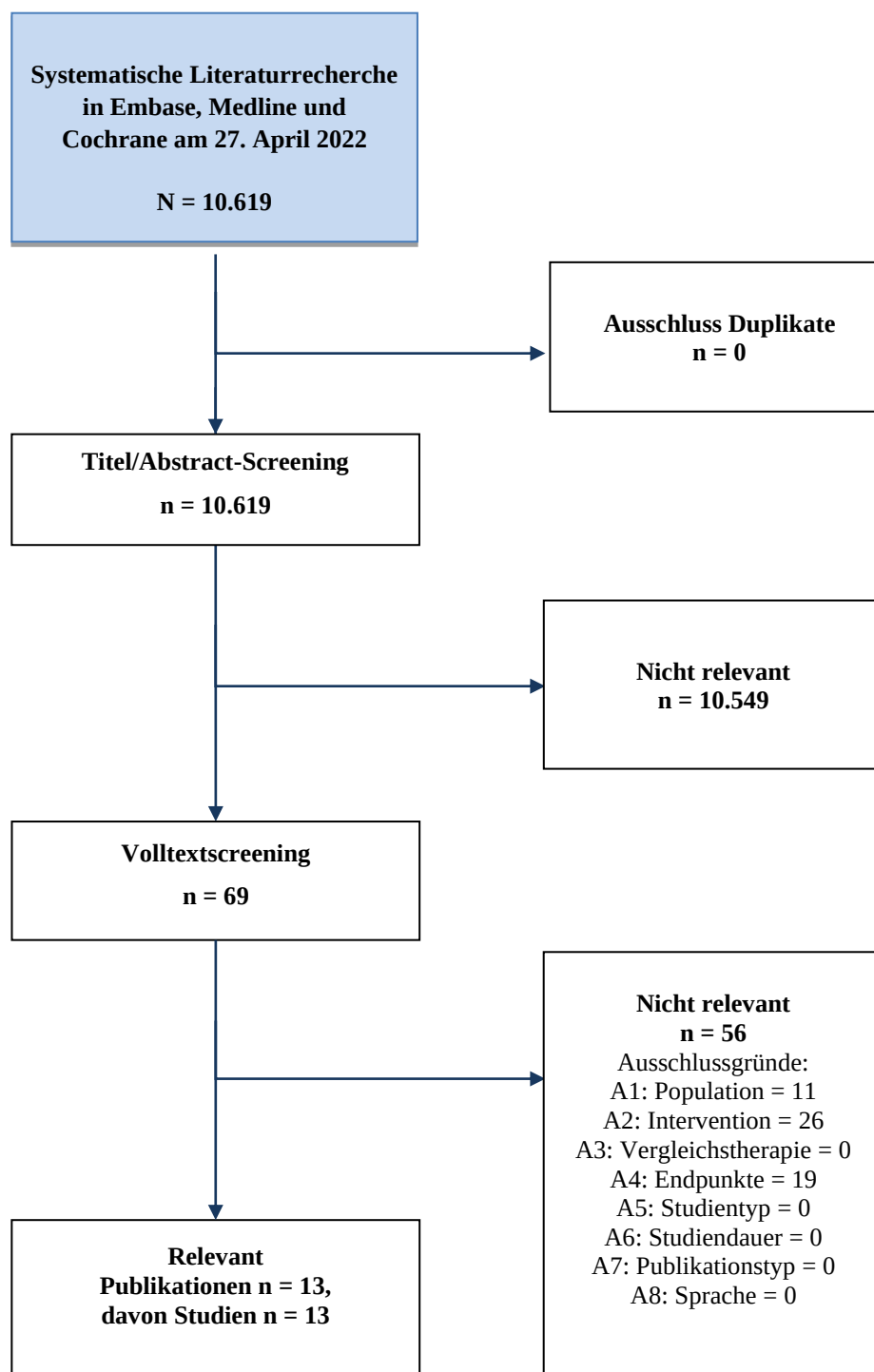


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (inkl. RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Breast01	ClinicalTrials.gov, NCT03248492 (74) EU Clinical Trials Register, 2016-004986-18 (75) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT03248492 (76)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (inkl. RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin				
HER2CLIMB	ClinicalTrials.gov, NCT02614794 (77) EU Clinical Trials Register, 2015-002801-12 (78) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT02614794 (79)	nein	ja	abgeschlossen
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin				
HER2CLIMB	ClinicalTrials.gov, NCT02614794 (77) EU Clinical Trials Register, 2015-002801-12 (78) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT02614794 (79)	nein	ja	abgeschlossen
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TRASTYVERE	ClinicalTrials.gov, NCT02056080 (80) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT02056080 (81)	nein	ja	abgeschlossen
EGF104900	ClinicalTrials.gov, NCT00320385 (82) EU Clinical Trials Register, 2005-003926-24 (83) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT00320385 (84) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EUCTR2005-003926-24-GB (85) AMIS, (86) AMIS, (87) AMIS, (88) AMIS, (89) AMIS, (90) AMIS, (91) AMIS, (92)	nein	ja	abgeschlossen
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin				
NALA	ClinicalTrials.gov, NCT01808573 (93) EU Clinical Trials Register, 2012-004492-38 (94) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), KCT0001143 (95)	nein	ja	abgeschlossen
EGF100151	ClinicalTrials.gov, NCT00078572 (96) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT00078572 (97)	nein	ja	abgeschlossen
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)				
TH3RESA	ClinicalTrials.gov, NCT01419197 (98) EU Clinical Trials Register, 2011-000509-29 (99)	nein	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), CTRI/2012/07/002804 (100) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EUCTR2011-000509-29-GB (101) AMIS, (102)			
TDM4374g	ClinicalTrials.gov, NCT00679211 (103) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT00679211 (104)	nein	ja	abgeschlossen
TDM4258g	ClinicalTrials.gov, NCT00509769 (105) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), NCT00509769 (106)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte zwischen dem 18. und 23. Mai 2022. Es erfolgte keine Einschränkung des Studientyps, sodass sowohl relevante RCT als auch Studien geringeren Evidenzgrades erfasst wurden.

Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd

In dem Studienregister Clinicaltrials.gov wurden insgesamt 55 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, identifiziert. Davon wurden 38 Treffer aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen, z.B. aufgrund der fehlenden Behandlung mit mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien (Ausschlussgrund A1). Weitere 14 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Weiterhin wurden 2 Treffer ausgeschlossen, da keine Studienergebnisse vorlagen (Ausschlussgrund A7). Die übrige DESTINY-Breast01 Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für T-DXd im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs,

die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, 26 Treffer identifiziert. Davon wurden 24 Treffer aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen, z.B. aufgrund der fehlenden Behandlung mit mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien (Ausschlussgrund A1). Ein weiterer Treffer wurde ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention (Ausschlussgrund A2). Die übrige DESTINY-Breast01 Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden für Enhertu im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, 200 Einträge aus 104 Studien gefunden. Davon wurden 95 Treffer aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen, z.B. aufgrund der fehlenden Behandlung mit mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien (Ausschlussgrund A1). Weitere 6 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Außerdem wurden 2 Treffer ausgeschlossen, da keine Studienergebnisse vorlagen (Ausschlussgrund A7). Die übrige DESTINY-Breast01 Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte für die Suche nach T-DXd einen Treffer. Bei diesem Treffer handelte es sich um keinen ausführlichen Ergebnisbericht (Ausschlussgrund A7), sodass er als nicht relevant eingeschätzt wurde.

Im Suchportal der Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) wurden für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd keine Treffer erzielt.

Optionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Clinicaltrials.gov, EUCTR und ICTRP)

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Für Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, wurden in dem Studienregister Clinicaltrials.gov 9 Treffer identifiziert. Davon wurden 3 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Vortherapien behandelt wurden (Ausschlussgrund A1). Weitere 3 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Dreierkombination aus Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Zwei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für die Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab im Anwendungsgebiet 2 Treffer identifiziert. Ein Treffer wurde ausgeschlossen, da keine

Dreierkombination aus Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Dreifachkombination Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab wurden im Suchportal der WHO insgesamt 16 Einträge aus 7 Studien gefunden. Davon wurde ein Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Vorthapien behandelt wurde (Ausschlussgrund A1). Ein weiterer Treffer wurde ausgeschlossen, da keine Dreierkombination aus Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Vier weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Für Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, wurden in dem Studienregister Clinicaltrials.gov 92 Treffer identifiziert. Davon wurden 25 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 53 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Eine Studie wurde ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielt (Ausschlussgrund A4). Zwölf weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder kein ausführlicher Ergebnisbericht vorlag (Ausschlussgrund A7). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für Capecitabin und Trastuzumab im Anwendungsgebiet 66 Treffer identifiziert. Davon wurden 25 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 33 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Eine Studie wurde ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielt (Ausschlussgrund A4). Fünf weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder kein ausführlicher Ergebnisbericht vorlag (Ausschlussgrund A7). Eine Studie wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab wurden im Suchportal der WHO insgesamt 227 Einträge aus 123 Studien gefunden. Davon wurden 36 Treffer ausgeschlossen, da die

Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 64 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Drei weitere Studien wurden ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielten (Ausschlussgrund A4). Weiterhin wurden 19 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder kein ausführlicher Ergebnisbericht vorlag (Ausschlussgrund A7). Die übrige HER2CLIMB Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

Für Lapatinib und Trastuzumab im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, wurden in dem Studienregister Clinicaltrials.gov 99 Treffer identifiziert. Davon wurden 30 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 60 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Sieben weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder es sich um eine Fallserie handelte (Ausschlussgrund A7). Die übrigen zwei Treffer zur TRASTYVERE und EGF104900 Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für Lapatinib und Trastuzumab im Anwendungsgebiet 79 Treffer identifiziert. Davon wurden 31 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 41 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Eine Studie wurde ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielt (Ausschlussgrund A4). Zwei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder es sich um eine Fallserie handelte (Ausschlussgrund A7). Drei Studien wurden weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Der übrige Treffer zur EGF104900 Studie wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab wurden im Suchportal der WHO insgesamt 269 Einträge aus 135 Studien gefunden. Davon wurden 54 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 68 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Zwei Studien wurden ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielten (Ausschlussgrund A4). Sieben weitere

Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte oder es sich um eine Fallserie handelte (Ausschlussgrund A7). Eine Studie wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Die drei übrigen Treffer zur TRASTYVERE und EGF104900 Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Für Capecitabin in Kombination mit Lapatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, wurden in dem Studienregister Clinicaltrials.gov 54 Treffer identifiziert. Davon wurden 33 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 16 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Lapatinib als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Drei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Die übrigen zwei Treffer zur NALA und EGF100151 Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für Capecitabin und Lapatinib im Anwendungsgebiet 29 Treffer identifiziert. Davon wurden 18 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 6 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Lapatinib als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Zwei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Zwei Studien wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Italienisch oder Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Der übrige Treffer zur NALA Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für Capecitabin und Lapatinib wurden im Suchportal der WHO insgesamt 175 Einträge aus 74 Studien gefunden. Davon wurden 54 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 10 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Kombination aus Capecitabin und Lapatinib als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Zwei Studien wurden ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielten (Ausschlussgrund A4). Vier weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte. Zwei Studien wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Italienisch oder Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Die übrigen zwei Treffer zur NALA und EGF100151 Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Für T-DM1 im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, wurden in dem Studienregister Clinicaltrials.gov 122 Treffer identifiziert. Davon wurden 79 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 33 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Monotherapie aus T-DM1 als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Sieben weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Die übrigen drei Treffer zur TDM4374g und TDM4258g, sowie TH3RESA Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für T-DM1 im Anwendungsgebiet 48 Treffer identifiziert. Davon wurden 18 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 22 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Monotherapie aus T-DM1 als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Drei Studien wurden ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielten (Ausschlussgrund A4). Zwei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Zwei Studien wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Der übrige Treffer zur TH3RESA Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für T-DM1 wurden im Suchportal der WHO insgesamt 346 Einträge aus 150 Studien gefunden. Davon wurden 83 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation nicht übereinstimmte, häufig war eine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien kein Einschlusskriterium (Ausschlussgrund A1). Weitere 52 Treffer wurden ausgeschlossen, da keine Monotherapie aus T-DM1 als Intervention verabreicht wurde (Ausschlussgrund A2). Fünf Studien wurden ausgeschlossen, weil sie keine patientenrelevanten Endpunkte enthielten (Ausschlussgrund A4). Fünf weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte (Ausschlussgrund A7). Eine Studie wurde weiterhin ausgeschlossen, da die Studienergebnisse nur in Spanisch vorliegen (Ausschlussgrund A8). Die übrigen vier Treffer zur TDM4374g und TDM4258g, sowie TH3RESA Studie wurden als relevante Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (EMA-Portal und AMIS)

Für die entsprechende Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach den Einzelsubstanzen der Optionen der zVT wurden insgesamt 118 Treffer gefunden. Für den Wirkstoff Tucatinib wurden zwei Treffer ermittelt, von denen beide über den Ausschlussgrund A7 ausgeschlossen wurden. Der Wirkstoff Capecitabin lieferte in Summe 39 Treffer, von denen zwei aufgrund der behandelten Studienpopulation (Ausschlussgrund A1) und 37 Treffer über den Publikationstyp (Ausschlussgrund A7) nicht berücksichtigt wurden. Bei Lapatinib wurden

22 Treffer identifiziert und davon 15 Treffer, die als nicht relevant erachtet wurden aufgrund des Publikationstyps (Ausschlussgrund A7) ausgeschlossen. Die übrigen 7 Treffer bezogen sich auf die Studie EGF104900, wurden als relevant identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen (Tabelle 4-36). Die Trefferzahl für den Wirkstoff Trastuzumab lag bei 48, von denen 2 Treffer über Ausschlussgrund A1 und 46 Treffer über Ausschlussgrund A7 nicht eingeschlossen wurden. Die Suche im AMIS ergab für Trastuzumab Emtansin 7 Treffer. Davon wurde 1 Ergebnis aufgrund der anpassenden Patientenpopulation (Ausschlussgrund A1) und 5 Ergebnisse hinsichtlich des falschen Publikationstyps (Ausschlussgrund A7) ausgeschlossen. Hier wurde zudem ein Treffer als relevante Studie identifiziert (TH3RESA Studie) und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im Suchportal der Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) wurden für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Treffer erzielt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
T-DXd				
Kein relevantes Verfahren / Studie identifiziert				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
TH3RESA	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-084) (34) IQWiG Nutzenbewertung (A14-01) (35) G-BA Beschluss (107) G-BA Tragende Gründe (108)	nein	ja	ja
HER2CLIMB	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654) (29) IQWiG Nutzenbewertung (A21-26) (30) IQWiG Nutzenbewertung Addendum (A21-102) (31) G-BA Beschluss (32) G-BA Tragende Gründe (33)	nein	ja	ja

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

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 07. Juni 2022 durchgeführt. Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA sowohl für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd als auch für die Optionen der zweckmäßige Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin sowie Lapatinib und Trastuzumab keine relevanten Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, identifiziert.

Für die Dreifachkombination Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab und Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab wurde ein relevantes Verfahren (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-084) in der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert (29-33). Dieses Verfahren enthält Informationen zu der Studie HER2CLIMB. Auch für T-DM1 wurde ein relevantes Verfahren (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654) auf der Internetseite des G-BA identifiziert (31-35). Dieses Verfahren enthält Informationen zu der Studie TH3RESA.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und/oder einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Trastuzumab-Deruxtecan						
DESTINY-Breast01	ja	ja	nein	ja (109)	ja (74-76)	ja (69-73)
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin						
HER2CLIMB	nein	nein	ja	nein	ja (77-79)	ja (29-33, 44)
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
HER2CLIM B	nein	nein	ja	nein	ja (77-79)	ja (29-33, 44)
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib						
TRASTYVE RE	nein	nein	ja	nein	ja (80, 81)	ja (43)
EGF104900	nein	nein	ja	nein	ja (82-92)	ja (42)
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin						
NALA	nein	nein	ja	nein	ja (93-95)	ja (41)
EGF100151	nein	nein	ja	nein	ja (96, 97)	ja (37, 38)
Bian (2014)	nein	nein	ja	nein	nein	ja (36)
Cetin (2014)	nein	nein	ja	nein	nein	ja (39)
Kroep (2010)	nein	nein	ja	nein	nein	ja (40)
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)						
TH3RESA	nein	nein	ja	nein	ja (98, 99, 101, 102)	ja (34, 35, 48, 107, 108)
TDM4374g	nein	nein	ja	nein	ja (103, 104)	ja (47)
TDM4258g	nein	nein	ja	nein	ja (105) (106)	ja (45)
JO22992	nein	nein	ja	nein	nein	ja (46)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Studiendesign und Studienpopulationen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Phase II-Studie. Die Studie DESTINY-Breast01 setzt sich aus zwei Studienteilen zusammen: Studienteil 1 diente zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosis-Findung von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), in Studienteil 2 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten, optimalen Dosierung untersucht.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patient*innen aus Studienteil 1 und 2, die mit T-DXd in einer Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation behandelt wurden (1).

Die im Folgenden gemachten Angaben zu Studiendesign, Studienpopulation und den Ergebnissen der weiteren Untersuchung DESTINY-Breast01 wurden dem Studienprotokoll (9), dem Statistischen Analyseplan (10) sowie den a priori geplanten Hauptanalysen (110) und den post-hoc durchgeführten Analysen (111) entnommen. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Tabelle 4-39), der Intervention (Tabelle 4-40) und der Studienpopulation (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43) wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^a ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
DESTINY- Breast01 (DS8201-A- U201, NCT03248492)	nicht vergleichend, randomisiert (Studienteil 1) bzw. nicht randomisiert (Studienteil 2), nicht verblindet	erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs die zuvor mit mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen erhalten haben	T-DXd (5,4 mg/kg): N = 184 Studienteil 1: N = 50, Patient*innen randomisiert Studienteil 2: N = 134, Patient*innen registriert	Studiendauer ereignisgesteuert ^b <u>1. Datenschnitt:</u> 21.03.2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 01.08.2019 <u>3. Datenschnitt:</u> 08.06.2020 <u>4. Datenschnitt:</u> 26.03.2021	Studienbeginn: August 2017 multizentrisch, international (USA, Kanada, Japan, Frankreich, Spanien, Südkorea, Belgien, Großbritannien und Italien)	Primärer Endpunkt: ORR Sekundäre Endpunkte: OS; PFS; DoR; DCR; CBR; BPC; Sicherheit Explorative Endpunkte: TTR
a: Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers werden ausschließlich die für die Nutzenbewertung von T-DXd im zugelassenen Anwendungsgebiet als patientenrelevant identifizierten Endpunkte der eingeschlossenen Studie DESTINY-Breast01 dargestellt. Eine umfassende Beschreibung der Studie DESTINY-Breast01 ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt. b: Das Studienende war definiert durch das Datum der letzten Studienvsiste oder des letzten Kontakts mit dem letzten Patienten/der letzten Patientin (einschließlich Telefonkontakt), an dem studienbezogene Daten erfasst wurden. Abkürzungen: HER2: engl. human epidermal growth factor receptor 2, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ORR: engl. overall response rate, Gesamtansprechrate; OS: engl. overall survival, Gesamtüberleben; PFS: engl. progression free survival, progressionsfreies Überleben; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; DCR: engl. disease control rate, Rate der Krankheitskontrolle; CBR: engl. clinical benefit rate, klinische Nutzrate; BPC: engl. best percentage change, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen.						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1: T-DXd ^a	Behandlungscharakteristika
DESTINY-Breast01	5,4 mg/kg Körpergewicht, intravenös, jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus	Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten/die Patientin.
a: Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird ausschließlich die Dosierung gemäß Zulassung von T-DXd beschrieben.		

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Patientencharakteristika	
Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie (Jahre)	
Mittelwert (STD)	56,0 (11,72)
Altersgruppe (Kategorie), n (%)	
< 65 Jahre	140 (76,1)
≥ 65 Jahre	44 (23,9)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	184 (100,0)
männlich	0
Ethnie, n (%)	
amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,5)
asiatisch	70 (38,0)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2,2)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	1 (0,5)
kaukasisch	101 (54,9)
andere	3 (1,6)
unbekannt	4 (2,2)
Ethnische Abstammung, n (%)	
hispanisch oder lateinamerikanisch	10 (5,4)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	141 (76,6)
sonstige	32 (17,4)

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Patientencharakteristika	
unbekannt	1 (0,5)
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; STD: Standardabweichung.	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Krankheitsbild	
ECOG-PS, n (%)	
0	102 (55,4)
1	81 (44,0)
2	1 (0,5)
Gewicht (kg)	
Mittelwert (STD)	62,47 (14,04)
BMI (kg/m²)	
n	181
Mittelwert (STD)	24,31 (4,96)
ER-Status (Kategorie), n (%)	
positiv	93 (50,5)
negativ	88 (47,8)
nicht verfügbar, nicht analysiert oder unbekannt	3 (1,6)
HR-Status, n (%)	
positiv	97 (52,7)
negativ	83 (45,1)
nicht verfügbar, nicht analysiert oder unbekannt	4 (2,2)
PgR-Status, n (%)	
positiv	51 (27,7)
negativ	125 (67,9)
unbekannt	8 (4,3)
HER2- Expression (IHC; ISH, zentrale Laboranalyse) (Kategorie), n (%)	
IHC3+	154 (83,7)
andere ISH+, (außer IHC3+)	28 (15,2)
fehlend	2 (1,1)

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Krankheitsbild	
Vorhandensein von Metastasen, n (%)	
ja	172 (93,5)
Knochenmetastasen	53 (28,8)
Lungenmetastasen	105 (57,1)
Lebermetastasen	55 (29,9)
Hirnmetastasen	24 (13,0)
viszerale Erkrankung	169 (91,8)
nein	12 (6,5)
Summe der Durchmesser der Zielläsion(en) zur Baseline (cm) beurteilt durch ICR	
n	170
Mittelwert (STD)	6,81 (4,46)
Nierenfunktionsstörung zur Baseline, n (%)	
normale Nierenfunktion	90 (48,9)
leichte Niereninsuffizienz	69 (37,5)
moderate Niereninsuffizienz	25 (13,6)
Leberfunktionsstörung zur Baseline, n (%)	
normale Leberfunktion	105 (57,1)
milde Leberfunktionsstörung	76 (41,3)
moderate Leberfunktionsstörung	1 (0,5)
fehlend	2 (1,1)
Zeit von der ersten Diagnose bis zur Studienbehandlung (Monate)	
Mittelwert (STD)	88,70 (65,90)
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; STD: Standardabweichung; BMI: Body Mass Index; ER: Estrogenrezeptor; HR: Hormonrezeptor; PgR: Progesteronrezeptor; HER2: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunohistologie; ISH: In-situ Hybridisierung; ICR: engl. independent central review.	

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen, Vortherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Vortherapien	
Anzahl vorangegangener Therapien für lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs (ohne Hormontherapie), n (%)	
< 3	17 (9,2)

DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184
Vorthérapien	
≥ 3	167 (90,8)
Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab, n (%)	
ja	121 (65,8)
nein	63 (34,2)
Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab in der ersten oder zweiten Therapielinie für fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, n (%)	
ja	51 (27,7)
nein	133 (72,3)
Vorangegangene antineoplastische systemische Therapie, n (%)	
ja	184 (100,0)
Trastuzumab	184 (100,0)
T-DM1	184 (100,0)
Pertuzumab	121 (65,8)
Hormontherapie	90 (48,9)
andere HER2 gerichtete Therapie	100 (54,3)
andere systemische Therapie	183 (99,5)
nein	0
Anzahl vorangegangener antineoplastischer systemischer Therapien (einschließlich Hormontherapie), n (%)	
1	0
2	14 (7,6)
3	13 (7,1)
4	25 (13,6)
5	13 (7,1)
> 5	119 (64,7)
Bestes Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1), n (%)	
CR/PR/SD	79 (42,9)
PD	66 (35,9)
unbekannt	39 (21,2)
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset.	

Studiendesign

Bei der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende und unverblindete Phase II-Studie. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosis-Findung (Studienteil 1, randomisiert) und

die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten Dosierung von T-DXd (Studienteil 2, nicht randomisiert).

Studienpopulation

Insgesamt wurden 253 Patient*innen in die Studie DESTINY-Breast01 eingeschlossen, 119 Patient*innen in Studienteil 1 und 134 Patient*innen in Studienteil 2. Zur Untersuchung der Pharmakokinetik in Studienteil 1 wurden die Patient*innen in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Dosisgruppen 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg und 7,4 mg/kg T-DXd randomisiert. Nach Sichtung der Ergebnisse zur Pharmakokinetik wurden die Dosisgruppen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg zur Dosis-Findung weiter analysiert. Dazu wurden die Patient*innen in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Dosisgruppen randomisiert. Die Randomisierung in Studienteil 1 erfolgte stratifiziert nach Region (Asien, Rest der Welt). Im gesamten Studienteil 1 (Pharmakokinetik und Dosis-Findung) wurden 50 Patient*innen mit der Dosis 5,4 mg/kg, 48 Patient*innen mit der Dosis 6,4 mg/kg und 21 Patient*innen mit der Dosis 7,4 mg/kg behandelt. Anhand der Ergebnisse aus Studienteil 1 wurde die optimale Dosis von 5,4 mg/kg T-DXd identifiziert und zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit in Studienteil 2 (nicht randomisiert) verwendet. Hier wurden insgesamt 134 Patient*innen eingeschlossen, wobei zwei Kohorten (Studienteil 2a und Studienteil 2b) unterschieden wurden. In Studienteil 2a wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 130 Patient*innen eingeschlossen. Studienteil 2b unterschied sich dahingehend von Studienteil 2a, dass die eingeschlossenen Patient*innen (N = 4) die vorangegangene Behandlung mit T-DM1 aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten (Abbildung 4-5).

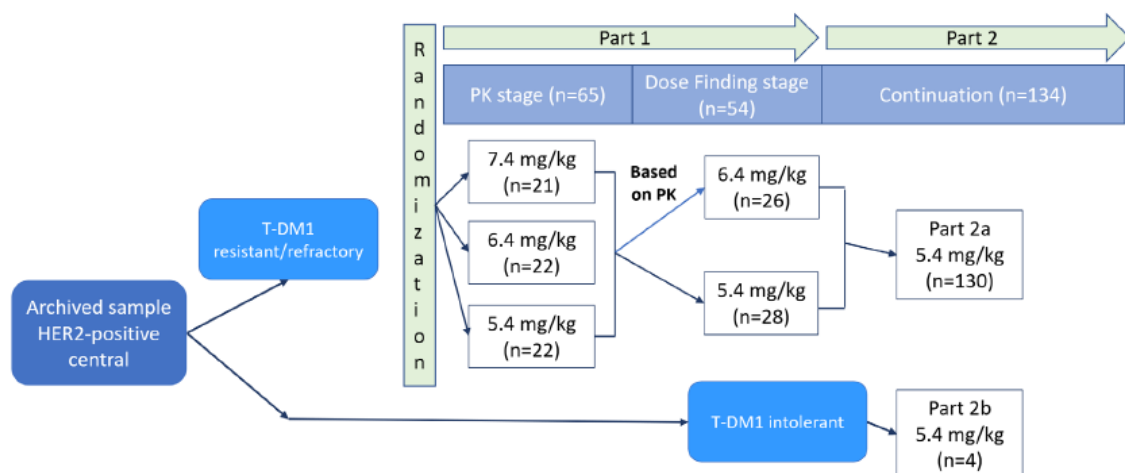


Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie DESTINY-Breast01

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit T-DM1 behandelt wurden. Im Rahmen des Dossiers werden zur Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd die Patient*innen der Studienteile 1, 2a und 2b (N = 184) präsentiert und damit alle Patient*innen, die die gemäß Produktinformation empfohlene Dosis von 5,4 mg/kg erhalten haben. Die Patient*innen (N = 184) hatten im Median bereits sechs vorangegangene, antineoplastische systemische Therapien erhalten (Min = 2; Max = 27), einschließlich Trastuzumab und T-DM1, und erfüllten damit das Kriterium der mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von T-DXd (Enhertu®).

Die Studie DESTINY-Breast01 wurde in 72 Studienzentren in den USA, Japan, Südkorea und Europa (Frankreich, Spanien, Belgien, Vereinigtes Königreich, Italien) durchgeführt. Von den insgesamt 184 eingeschlossenen Patient*innen wurden 30 Patient*innen in Japan (16,3 %), 33 Patient*innen (17,9 %) in Südkorea, 53 Patient*innen (28,8 %) in den USA und 68 Patient*innen (37,0 %) in Europa behandelt. Es liegen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor. Obwohl in der Studie DESTINY-Breast01 sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen werden konnten, umfasst die eingeschlossene Studienpopulation nur Frauen.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Ergebnisse des vierten Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert und für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Die entsprechenden Studienergebnisse des zweiten Datenschnitts (01.08.2019) und des dritten Datenschnitts (08.06.2020) sind ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt.

4. Datenschnitt (26.03.2021)

Die Analyse wurde durchgeführt auf Anfrage der EMA. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts lag bei 10,1 Monaten (Min = 0,7; Max = 39,6). Die mediane Beobachtungsdauer der Patient*innen (N = 184) betrug 26,5 Monate (Min = 0,7; Max = 39,1).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie DESTINY-Breast01 wurden 253 Patient*innen in 72 Studienzentren in 8 verschiedenen Ländern aus 3 Regionen eingeschlossen. Die Verwendung von multinationalen klinischen Daten kann mit Unsicherheiten assoziiert sein. Es gibt jedoch in der vorliegenden Indikation keine Hinweise, dass die Herkunft der Patient*innen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Zudem sind die Pharmakokinetik, die Therapieeffizienz und das Sicherheitsprofil von anti-HER2 gerichteten Therapien, wie auch T-DXd selbst, zwischen Patient*innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs unterschiedlicher Ethnizitäten vergleichbar (11, 112, 113). Die Patient*innen der Studie DESTINY-Breast01 waren zu 54,9 % kaukasischer Abstammung.

Die eingeschlossenen Patient*innen der Studie DESTINY-Breast01 hatten im Mittel mit 56,0 Jahren (STD = 11,72) etwa das gleiche Durchschnittsalter wie die entsprechende deutsche Patientenpopulation (114-116). Obwohl in der Studie sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen werden konnten, umfasst die eingeschlossene Studienpopulation nur Frauen. Der Anteil an Männern an registrierten Neuerkrankungsfällen beim Mammakarzinom liegt bei etwa 1 %, sodass die Geschlechterverteilung in der Studie die Situation in der deutschen Bevölkerung widerspiegelt (115). Die Charakteristika Gewicht und Größe der Patient*innen von im Mittel 160,3 cm (STD = 7,12) bzw. 62,5 kg (STD = 14,0) sind mit den Durchschnittswerten der weiblichen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2017 von 166 cm bzw. 68,7 kg vergleichbar (117).

Es gibt keine Besonderheiten in der medizinisch notwendigen Versorgung von Patient*innen einzelner Ethnizitäten oder Regionen. Gemäß deutschen medizinischen Leitlinien wurden die Patient*innen in der vorliegenden Indikation nach mindestens zwei vorhergehenden gegen HER2 gerichteten Therapie im metastasierten Setting eingeschlossen (4, 8). Die Vielzahl an unterschiedlichen Vorbehandlungen, welche die Patient*innen der DESTINY-Breast01 bis zum Studieneinschluss erhalten hatten, spiegelt die deutsche Versorgungsrealität von nicht einheitlich definierten Behandlungsoptionen auf höheren Therapielinien wider. Zudem kann der Versorgungskontext in den zertifizierten Studienzentren als ausreichend einheitlich betrachtet werden.

T-DXd wurde als Intervention gemäß der gültigen Produktinformation mit 5,4 mg/kg Körpergewicht eingesetzt (1). Die Studienpopulation umfassten zudem alle gemäß Produktinformation für eine Behandlung mit T-DXd in Frage kommenden Patient*innen mit Brustkrebs in der vorliegenden Indikation (1). Die Umsetzung der Diagnostik der Patient*innen sowie die Medikation erfolgte in den Studienzentren gemäß internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewendet werden. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast01	ja (Studienteil 1) nicht zutreffend (Studienteil 2)	nein	nein	nein	ja	ja	hoch ^b
a: Die Studie DESTINY-Breast01 besteht aus der Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosis-Findung (Studienteil 1, randomisiert) und der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten optimalen Dosierung von T-DXd (Studienteil 2, Nicht randomisiert). b: Bei der Studie handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.							

Bei der Zulassungsstudie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie, bestehend aus der Untersuchung der Pharmakokinetik und Dosis-Findung (Studienteil 1, randomisiert) und der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der zuvor identifizierten optimalen Dosierung von T-DXd (Studienteil 2, nicht randomisiert). Die Randomisierungssequenz in Studienteil 1 wurde adäquat mittels Interactive Web/ Voice Response System (IWRS/ IVRS) erzeugt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien, Rest der Welt). In Studienteil 2 wurden alle Patient*innen mit der zuvor in Studienteil 1 identifizierten optimalen Dosis von 5,4 mg/kg T-DXd behandelt, weshalb eine Randomisierung nicht durchgeführt wurde. Aufgrund des unverblindeten Studiendesigns können keine Aussagen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden, sowohl Patient*innen als auch Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch eine ICR (engl. independent central review). Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt entspricht die nicht vergleichende und unverblindete Studie DESTINY-Breast01 gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtansprechrate (ORR)	Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)	Rate der Krankheitskontrolle (DCR)	Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Dauer des Ansprechens (DoR)	Sicherheit (UE)
DESTINY-Breast01	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast01	<u>Definition</u> Der Endpunkt OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und Tod jeglicher Ursache. Die Zensierung von Patient*innen mit unklarem Todesdatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfolgte zum letzten bekannten Lebenszeitpunkt. <u>Datenerhebung</u> Der Überlebensstatus der Patient*innen wurde während der Studienphase bei jeder Visite erfasst, sowie bei Studienabbruch vom Datum der Follow-up-Untersuchung an alle drei Monate (± 14 Tage) bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Studienaustritt (Lost to Follow-up) oder Studienende nachbeobachtet, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Die mediane Ereigniszeit des Endpunktes OS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 am Leben zu sein, wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI mittels asymptotischer log-log Transformation berechnet. <u>Datenschnitte</u> Es werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben; ITT: engl. intention to treat; EAS: engl. enrolled analysis set; KI: Konfidenzintervall.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
b: Bei der eingeschlossenen Studie handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie.						

Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie. Gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 entspricht das Studiendesign der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patient*innen (Studienteil 1) bzw. registrierten Patient*innen (Studienteil 2) in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen, sodass eine unverzerrte Messbarkeit des Endpunktes OS gewährleistet ist. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS der Studie DESTINY-Breast01 trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven Messbarkeit des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n (%)	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95 %-KI]
Patient*innen mit Ereignis („Todesfälle“)	95 (51,6)	29,1 [24,6; 36,1]
	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Überlebensrate (%) nach 6 Monaten	93,9 [89,3; 96,6]	
Überlebensrate (%) nach 12 Monaten	85,4 [79,3; 89,8]	
Überlebensrate (%) nach 24 Monaten	58,3 [50,6; 65,2]	
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse		
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.		

Die Analyse des Endpunktes OS erfolgte auf Basis von 95 Todesfällen bei 184 Patient*innen (51,6 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,1 Monate (95 %-KI [24,6; 36,1]). Die Überlebensrate nach 6 Monaten wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode auf 93,9 % (95 %-KI [89,3; 96,6]), nach 12 Monaten auf 85,4 % (95 %-KI [79,3; 89,8]) und nach 24 Monaten auf 58,3 % (95 %-KI [50,6; 65,2]) geschätzt. Die mediane Beobachtungsdauer der Patient*innen zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts betrug 26,5 Monate (Min = 0,7; Max = 39,1). In Abbildung 4-6 ist die Kaplan-Meier-Kurve mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall für den Endpunkt OS dargestellt.

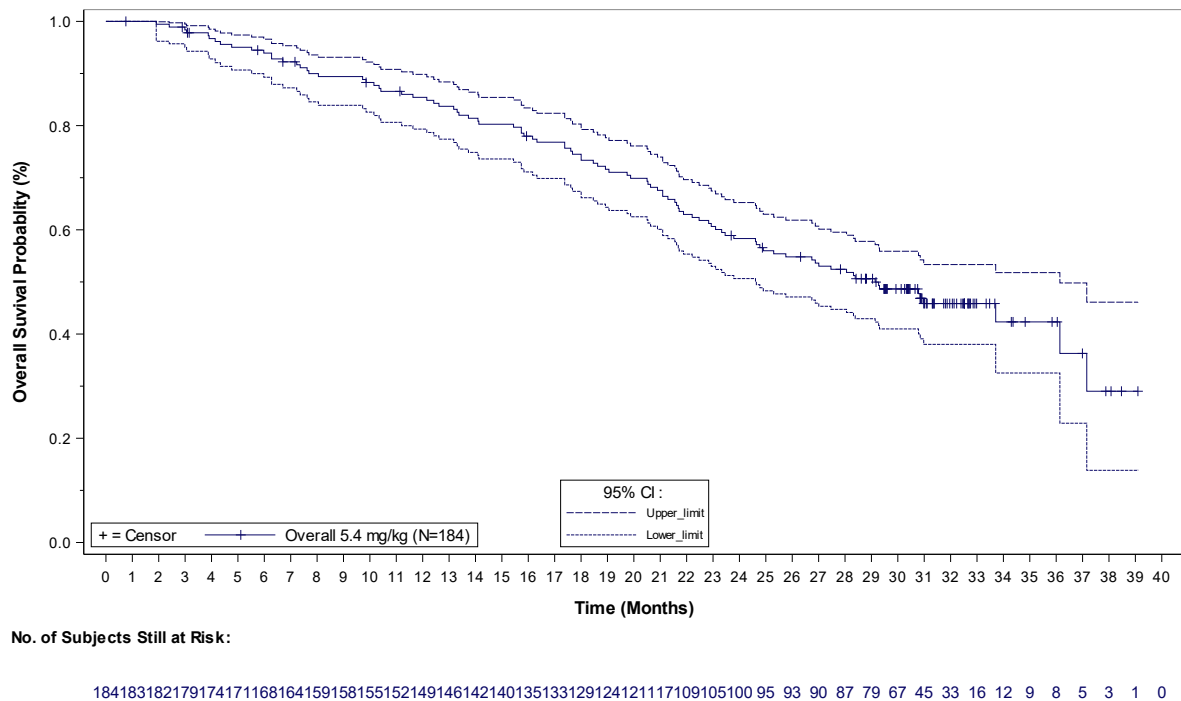


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast01	<u>Definition</u> Der Endpunkt PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Eine klinische Progression ohne eine dokumentierte objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien wurde nicht als Progressionsereignis angesehen. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung ihres Tumors zensiert. Patient*innen, die die Studie vor der ersten bewertbaren Beurteilung des Tumors oder aus einem anderen Grund als dem Tod abgebrochen haben, wurden zum Datum der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) zensiert. Des Weiteren wurden Patient*innen, die eine neue antineoplastische Therapie vor dem Ereignis „Krankheitsprogression“ oder „Tod“ begonnen haben, zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert. Zudem erfolgte die Zensierung von Patient*innen, die nach zwei oder mehr fehlenden geplanten Beurteilungen des Tumors eine Krankheitsprogression hatten oder verstarben. In diesen Fällen erfolgte die Zensierung zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor der Krankheitsprogression. Patient*innen, bei denen keine bewertbare Beurteilung des Tumors zur Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) zensiert, es sei denn, der Patient/die Patientin war zwischen den ersten beiden geplanten Beurteilungen des Tumors aufgrund von Krankheitsprogression verstorben. <u>Datenerhebung</u> Die Beurteilung einer Krankheitsprogression erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens. Diese wurde zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) durchgeführt und im Anschluss alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+7 Tage). <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Die mediane Ereigniszeit des Endpunktes PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 progressionsfrei und am Leben zu sein, wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI mittels asymptomatischer log-log Transformation berechnet. <u>Datenschnitte</u> Es werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert. Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; ICR: engl. independent central review; RECIST: engl. response evaluation criteria in solid tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; ITT: engl. intention to treat; EAS: engl. enrolled analysis set; KI: Konfidenzintervall.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
b: Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch ICR.						

Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie. Gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 entspricht das Studiendesign einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Der Endpunkt PFS wurde durch einen ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Eine standardisierte und objektive Messbarkeit des Endpunktes wurde somit gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patient*innen (Studienteil 1) bzw. registrierten Patient*innen (Studienteil 2) in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS der Studie DESTINY-Breast01 trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der ICR-Beurteilung als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n (%)	Medianes PFS (Monate) [95 %-KI]
Patient*innen mit Ereignis („Krankheitsprogression“ oder „Tod“)	76 (41,3)	19,4 [14,1; 25,0]
	Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95 %-KI]	
PFS-Rate (%) nach 6 Monaten	80,4 [73,4; 85,7]	
PFS-Rate (%) nach 12 Monaten	65,8 [57,5; 72,8]	
PFS-Rate (%) nach 24 Monaten	42,1 [32,5;51,4]	
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse		
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; PFS: Progressionsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall.		

Im Beobachtungszeitraum traten 76 Ereignisse („Krankheitsprogression“ oder „Tod“) bei 184 Patient*innen (41,3 %) auf, welche im Median 19,4 Monate (95 %-KI [14,1; 25,0]) nach Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) zu beobachten waren. Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurde geschätzt, dass nach 6 Monaten 80,4 % (95 %-KI [73,4; 85,7]) der Patient*innen ohne Krankheitsprogression am Leben waren. Zu Monat 12 betrug der geschätzte Anteil an Patient*innen mit PFS 65,8 % (95 %-KI [57,5; 72,8]) und zu Monat 24 42,1 % (95 %-KI [32,5; 51,4]). In Abbildung 4-7 ist die Kaplan-Meier-Kurve mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall für den Endpunkt PFS dargestellt.

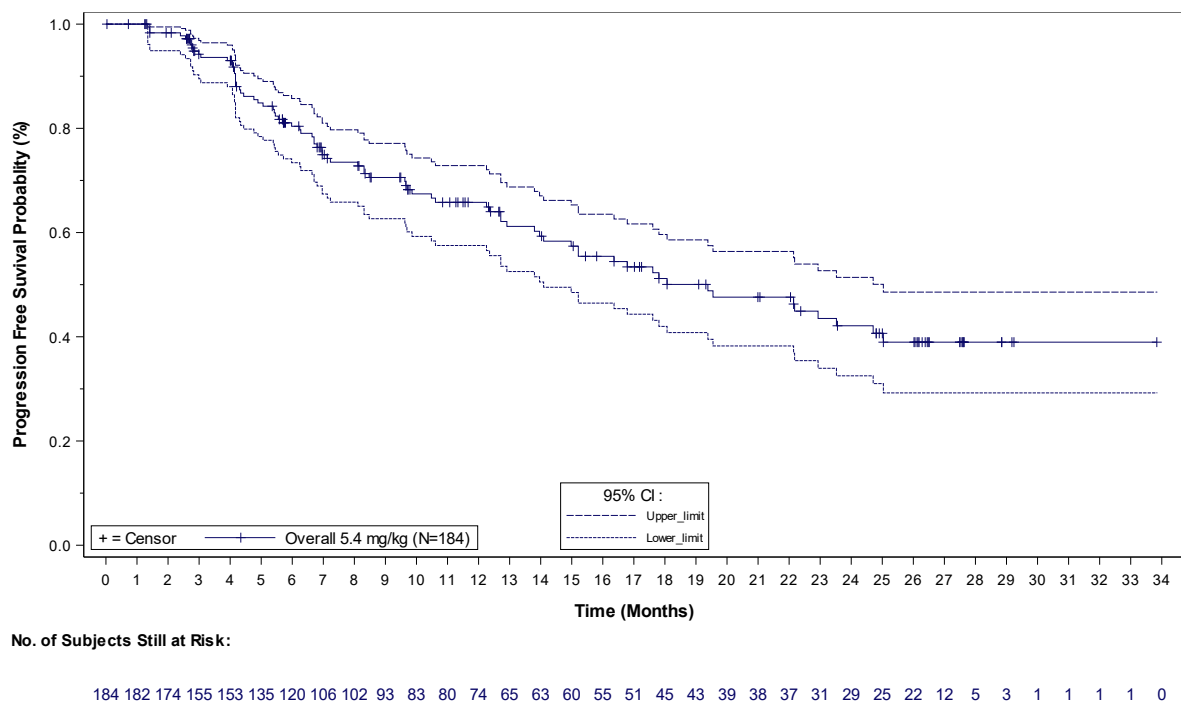


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

In der Studie DESTINY-Breast01 wurde das Tumoransprechen der Patient*innen auf die Therapie anhand verschiedener Operationalisierungen ermittelt. Die Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR) war der primäre Endpunkt der Studie und umfasst die Patient*innen, die seit Beginn der Studienmedikation eine partielle oder vollständige Remission erreichten. Die Wirksamkeit von T-DXd kann zudem mithilfe der Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change, BPC) grafisch gezeigt werden (Abbildung 4-8). Darüber hinaus werden die Operationalisierungen Rate der Krankheitskontrolle (engl. disease control rate, DCR), Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR) sowie die Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR) für den Endpunkt Tumoransprechen herangezogen.

Tabelle 4-52: Operationalisierung für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast01	<u>Datenschnitte</u> Es werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert. Gesamtansprechrate <u>Definition</u> Die Operationalisierung ORR war definiert als der Anteil an Patient*innen mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. <u>Datenerhebung</u> Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss erfolgte die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen ($\pm$ 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Wurde dieser Mindestzeitraum nicht eingehalten, so erfolgte die Beurteilung des besten Gesamtansprechens mit Beginn der nächsten Beurteilung des Tumors. Für den Fall, dass keine nächste Beurteilung des Tumors erfolgte, wurde das beste Gesamtansprechen mit nicht auswertbar beurteilt. Die Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings wurde als Baseline-Wert herangezogen. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+ 7 Tage). Lag keine Beurteilung des Tumors während der Studienbehandlung vor, so war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar. <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Bei der Analyse des Endpunktes ORR wurden die Häufigkeitszahlen und Prozentsätze ermittelt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Clopper-Pearson Methode berechnet. Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers <u>Definition</u> Die Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers war definiert als die prozentuale Änderung der kleinsten Summe der Durchmesser aller post-Baseline

Studie	Operationalisierung
	Beurteilungen des Tumors im Vergleich zur Summe der Durchmesser zur Baseline, beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. <u>Datenerhebung</u> Die Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings wurde als Baseline-Wert herangezogen. Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss erfolgte die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+ 7 Tage). <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Die Analyse der Operationalisierung BPC erfolgte deskriptiv durch die Berechnung von Mittelwert (STD) und Median (Min; Max) zur Baseline sowie der besten prozentualen Veränderung aller post-Baseline Beurteilungen des Tumors zum Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline. Rate der Krankheitskontrolle <u>Definition</u> Die Operationalisierung DCR war definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR, PR oder SD. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. <u>Datenerhebung</u> Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss erfolgte die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+ 7 Tage). <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Bei der Analyse der Operationalisierung DCR wurden die Häufigkeitszahlen und Prozentsätze ermittelt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Clopper-Pearson Methode berechnet. Zeit bis zum Ansprechen <u>Definition</u> Die Operationalisierung TTR war definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum des ersten Gesamtansprechens der Kategorie CR oder PR. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch ein ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Es bestanden keine Zensierungsregeln für TTR, da nur Patient*innen mit Ansprechen in die Ereigniszeitanalyse miteinbezogen wurden. <u>Datenerhebung</u> Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss erfolgte die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+ 7 Tage). <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf Patient*innen mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien.

Studie	Operationalisierung
	Die mediane Ereigniszeit der Operationalisierung TTR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 ein Ereignis der Operationalisierung TTR erfahren zu haben, wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI mittels asymptotischer log-log Transformation berechnet. <u>Dauer des Ansprechens</u> <u>Definition</u> Die Operationalisierung DoR war definiert als Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen der Kategorie CR oder PR bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt war, ob die Ereignisse „Krankheitsprogression“ oder „Tod“ eingetreten sind, wurden zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors zensiert. Eine Beurteilung des Tumors zählte als bewertbar, wenn das Ansprechen nicht der Kategorie nicht auswertbar zugeordnet wurde. Patient*innen, die eine neue antineoplastische Therapie vor den Ereignissen „Krankheitsprogression“ oder „Tod“ begonnen hatten, wurden zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert. Des Weiteren wurden Patient*innen, die nach zwei oder mehr fehlenden geplanten Beurteilungen des Tumors eine Krankheitsprogression hatten oder verstarben, zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor der Krankheitsprogression oder dem Tod zensiert. <u>Datenerhebung</u> Zur Bewertung des Ansprechens erfolgte die erste Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). Im Anschluss erfolgte die Beurteilung des Tumors alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden (+ 7 Tage). <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf den Patient*innen mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Die mediane Ereigniszeit der Operationalisierung DoR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 ein Ereignis der Operationalisierung DoR erfahren zu haben, wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI mittels asymptotischer log-log Transformation berechnet.
	Abkürzungen: ORR: engl. objective response rate, Gesamtansprechrage; CR: engl. complete response, vollständiges Ansprechen; PR: engl. partial response, partielles Ansprechen; ICR: engl. independent central review; RECIST: engl. response evaluation criteria in solid tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; ITT: engl. intention to treat; EAS: engl. enrolled analysis set; SD: engl. stable disease; stabile Erkrankung; PD: engl. disease progression, Krankheitsprogression; DoR: engl. duration of response, Dauer der Antwort; DCR: engl. disease control rate Rate der Krankheitskontrolle; BPC: engl. best percentage change, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; KI: Konfidenzintervall.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch ^a	nein ^b	ja	ja	ja	niedrig
a: Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
b: Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch einen ICR.						

Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie. Gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 entspricht das Studiendesign einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Die Operationalisierungen von Tumoransprechen Gesamtansprechrate, Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers, Rate der Krankheitskontrolle, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden durch ein ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Eine standardisierte und objektive Messbarkeit des Endpunktes wurde somit gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patient*innen (Studienteil 1) bzw. registrierten Patient*innen (Studienteil 2) in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Dies gilt allerdings nicht für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen, da für diese Endpunkte nur Patient*innen mit Ansprechen in die Ereigniszeitanalyse miteinbezogen wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen in all seinen Operationalisierungen der Studie DESTINY-Breast01 trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der ICR-Beurteilung als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamtansprechrates (ORR)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Gesamtansprechrates (ORR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n (%)	95 %-KI
Gesamtansprechrates (ORR)	114 (62,0)	[54,5; 69,0]
Vollständiges Ansprechen (CR)	13 (7,1)	
Partielles Ansprechen (PR)	101 (54,9)	
Stabile Erkrankung (SD)	65 (35,3)	
Krankheitsprogression (PD)	3 (1,6)	
nicht auswertbar	2 (1,1)	
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; ICR: engl. independent central review.		

Im Beobachtungszeitraum (4. Datenschnitt) hatten insgesamt 114 der 184 Patient*innen ein Gesamtansprechen der Kategorien CR oder PR gemäß Beurteilung durch ICR erreicht (Tabelle 4-54). Die Gesamtansprechrates betrug somit 62,0 % (95 %-KI [54,5; 69,0]).

Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd N = 184	
	Mittelwert (STD)	Median (Min; Max) [95 %-KI]
Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) (n = 169)	-54,9 (31,13)	-59,0 (-100; 22) [-65,0; -50,0]
4. Datenschnitt: 26.03.2021, post-hoc Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; STD: Standardabweichung n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.		

Zur Baseline lag bei 170 der 184 Patient*innen ein größenmessbarer Tumor vor. Die Beurteilung des Tumors erfolgte gemäß Studienprotokoll (9) regelmäßig alle sechs Wochen. Die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers wurde aus allen post-Baseline Beurteilungen des Tumors von 169 Patient*innen im Vergleich zur Summe der Durchmesser zur Baseline ermittelt. Im Durchschnitt konnte eine Verringerung des Tumordurchmessers im Vergleich zur Baseline um -54,9 % (STD = 31,13) und im Median um -59,0 % (Min = -100; Max = 22; 95 %-KI [-65,0; -50,0]) erreicht werden (Tabelle 4-55, Abbildung 4-8).

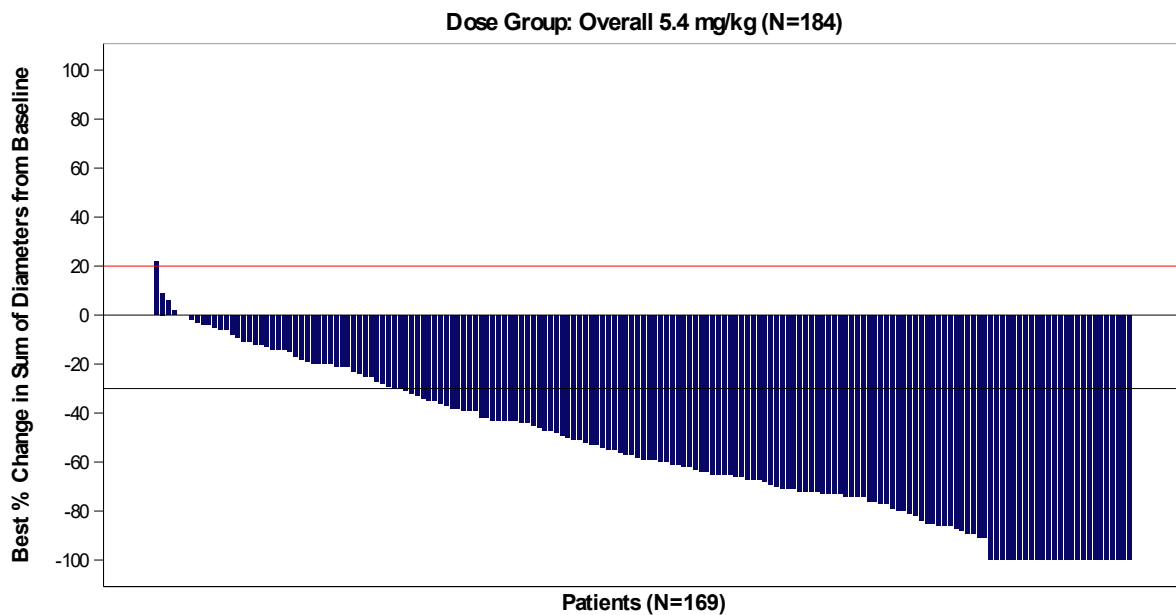


Abbildung 4-8: Waterfallplot für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Rate der Krankheitskontrolle (DCR)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Rate der Krankheitskontrolle (DCR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n/N	% [95 %-KI]
Rate der Krankheitskontrolle (DCR)	179/184	97,3 [93,8; 99,1]
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.		

Im Beobachtungszeitraum (4. Datenschnitt) hatten 179 der 184 Patient*innen ein Gesamtansprechen der Kategorien CR, PR oder SD gemäß Beurteilung durch ICR erreicht (Tabelle 4-56). Die Rate der Krankheitskontrolle betrug damit 97,3 % (95 %-KI [93,8; 99,1]).

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n	Median (Monate) [95 %-KI]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	114	1,6 [1,4; 2,7]
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Gesamtanzahl Patient*innen in der statistischen Analyse (entspricht den Patient*innen mit Ansprechen); KI: Konfidenzintervall.		

Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts hatten 114 von 184 Patient*innen (62,0 %) ein Gesamtansprechen der Kategorien CR oder PR gemäß Beurteilung durch ICR erreicht und wurden daher bei der Analyse der Operationalisierung TTR berücksichtigt (Tabelle 4-57). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei diesen Patient*innen betrug 1,6 Monate (95 %-KI [1,4; 2,7]) seit Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2). In

Abbildung 4-9 ist die Kaplan-Meier-Kurve für TTR auf Basis der Patient*innen mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien, dargestellt.

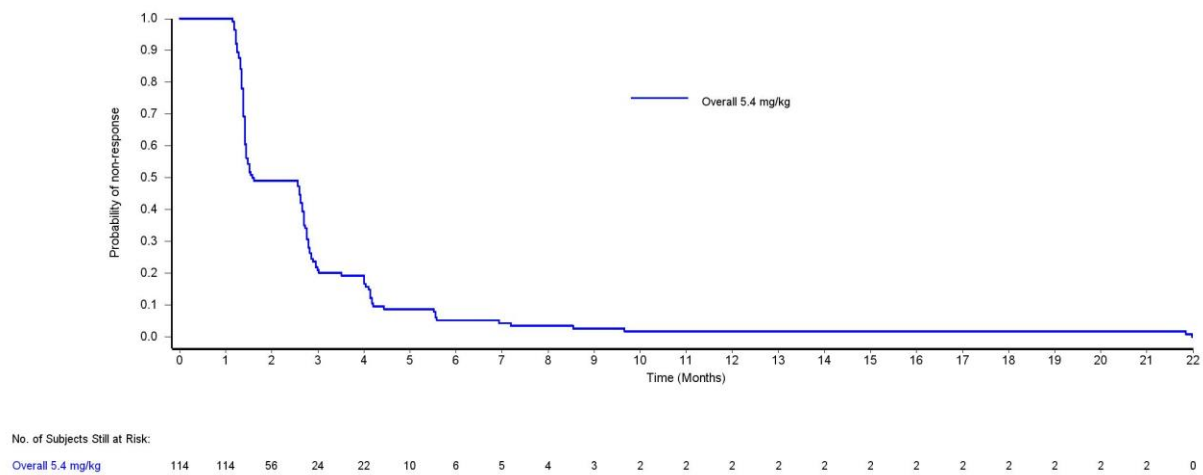


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer des Ansprechens (DoR)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
Dauer des Ansprechens (DoR)	45/114 (39,5)	18,2 [15,0; n.b.]
	Kaplan-Meier-Schätzer % [95 %-KI]	
DoR-Rate (%) nach 6 Monaten	81,8 [72,5; 88,1]	
DoR-Rate (%) nach 12 Monaten	65,9 [55,0; 74,8]	
DoR-Rate (%) nach 24 Monaten	38,7 [25,5; 51,7]	
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse		
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Gesamtanzahl Patient*innen in der statistischen Analyse (entspricht den Patient*innen mit Ansprechen); KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.		

Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts hatten 114 der 184 Patient*innen (62,0 %) ein Gesamtansprechen der Kategorie CR oder PR gemäß Beurteilung durch einen ICR und wurden bei der Analyse der Operationalisierung DoR berücksichtigt (Tabelle 4-58). Die mediane Dauer des Ansprechens bei diesen Patient*innen betrug 18,2 Monate (95 %-KI [15,0; n.b.]). Der Kaplan-Meier-Schätzer des prozentualen Anteils an Patient*innen mit einem andauernden Gesamtansprechen der Kategorien CR oder PR betrug zu Monat 6 81,8 % (95 %-KI [72,2; 88,1]) und zu Monat 12 65,9 % (95 %-KI [55,0; 74,8]). Die DoR-Rate zu Monat 24 lag geschätzt bei 38,7 % (95 %-KI [25,5; 51,7]). In Abbildung 4-10 ist die Kaplan-Meier-Analyse für DoR auf Basis der Patient*innen mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), beurteilt durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien, dargestellt.

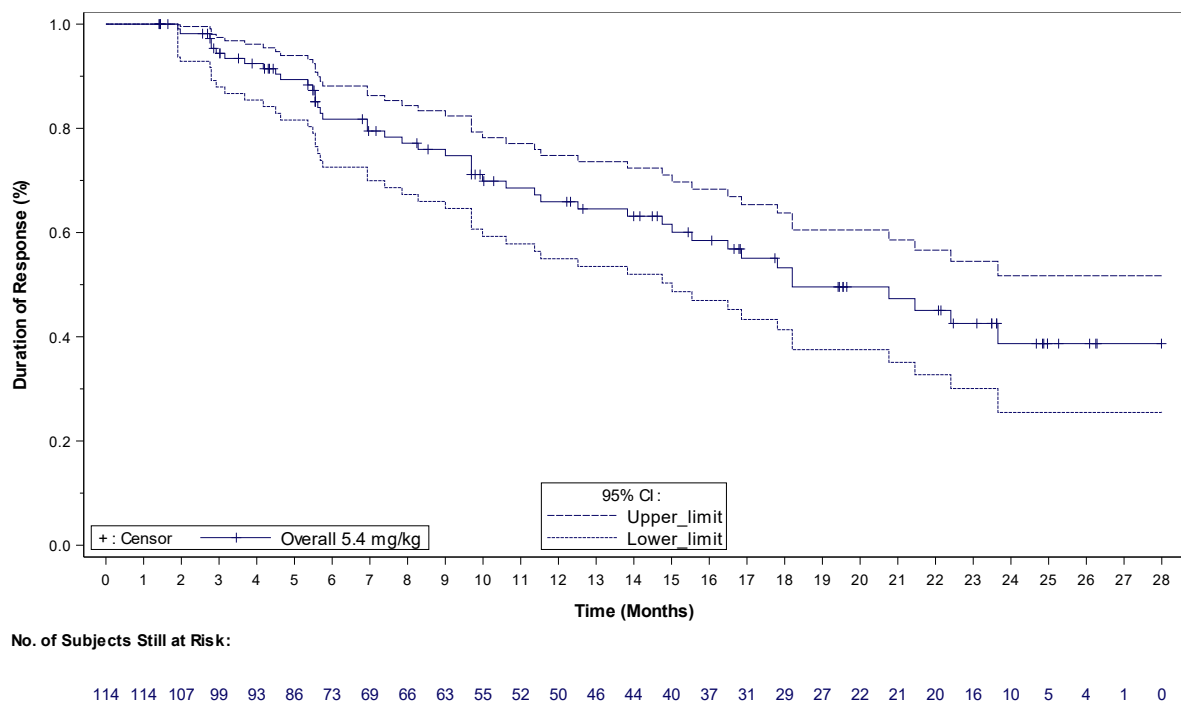


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß ICR aus weiteren Untersuchungen (DESTINY-Breast01) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.4 Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast01	<u>Definition</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Endpunktkategorie Sicherheit erfasst. Die Gesamtraten folgender UE wurden als Endpunkt erhoben: • Jegliche UE • Schwerwiegende (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten, inkl. deskriptiver Darstellung nach SOC und PT • Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • Nicht schwere UE mit CTCAE-Grad < 3 • UE, die zum Tod führten • UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 5) • UE von besonderem Interesse UE waren in der Studie DESTINY-Breast01 definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Ein UE umfasste jedes neu aufgetretene UE oder jeden früheren Zustand, dessen Schweregrad seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte. Ein SUE war definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist oder zu anderen medizinisch wichtigen SUE gehört. SUE, die nach Beurteilung des Studienarztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig aufgetreten sind oder ihr Schweregrad zugenommen hat. Eine Krankheitsprogression wurde in der Studie DESTINY-Breast01 als Studienendpunkt erhoben und daher nur dann als SUE berichtet, wenn der Patient/die Patientin aufgrund der Krankheitsprogression verstorben ist. Im Rahmen des Nutzendossiers blieben diese Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression bei der Berichterstattung der UE Gesamtraten unberücksichtigt. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte unter Berücksichtigung von verfügbaren nichtklinischen Daten, relevanter Literatur, dem berichteten Sicherheitsprofil der Wirkstoffklasse sowie biologischer Plausibilität. Interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenentzündungen (ILD)/Pneumonitis wurden durch die Beurteilung eines Prüfarztes (Darstellung aller Ereignisse) sowie durch die Bewertung eines unabhängiges ILD-Beurteilungskomitees (Darstellung medikamentenbedingter Ereignisse) erhoben. UE, welche bei einer Studienteilnehmer*in mehrfach aufgetreten sind, wurden einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt. Für die Sicherheitsendpunkte wurden keine Zensierungsregeln definiert. <u>Datenerhebung</u> Die Erfassung der UE erfolgte während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie bis 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Dokumentation der Häufigkeit bzw.

Studie	Operationalisierung
	Schwere der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1 in SOC und PT bzw. gemäß NCI CTCAE Version 4.03. <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf dem Safety Analysis Set (SAS). Die Analysen der Endpunktkategorie Sicherheit erfolgten deskriptiv und umfassten die Anzahl und den Anteil an Patient*innen mit UE. <u>Datenschnitte</u> Es werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert.
Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: engl. medical dictionary for regulatory activities; SOC: engl. System Organ Class; PT: engl. Preferred Term; SAS: engl. safety analysis set.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						

Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie. Gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5, Abs. 6 entspricht das Studiendesign einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patient*innen in der Safety-Population (SAS) unterscheidet sich nicht von der ITT-Population. Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1 und NCI CTCAE Version 4.03. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Sicherheit der Studie DESTINY-Breast01 aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen und der Endpunkterheber als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE, der UE differenziert nach Schweregrad sowie UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
Ereignis	n	%
Unerwünschte Ereignisse (UE)	183	99,5
Schwerwiegende UE (SUE)	51	27,7
UE die zum Therapieabbruch führten	35	19,0
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	116	63,0
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	183	99,5
UE die zum Tod führten	10	5,4
UE nach Schweregrad ^a		
CTCAE Grad 1	10	5,4
CTCAE Grad 2	57	31,0
CTCAE Grad 3	99	53,8
CTCAE Grad 4	7	3,8
CTCAE Grad 5	10	5,4
UE von besonderem Interesse		
<i>Medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis, bewertet durch ILD-Beurteilungskomitee</i>		
ILD/Pneumonitis, unabhängig vom Schweregrad	29	15,8
ILD/Pneumonitis, SUE	9	4,9
ILD/Pneumonitis, CTCAE Grad < 3	23	12,5
ILD/Pneumonitis, CTCAE Grad ≥ 3	7	3,8
<i>Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)</i>		

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
Ereignis	n	%
Verringerung der LVEF, unabhängig vom Schweregrad	6	3,3
Verringerung der LVEF, SUE	1	0,5
Verringerung der LVEF, CTCAE Grad < 3	5	2,7
Verringerung der LVEF, CTCAE Grad ≥ 3	1	0,5
Verlängerung des QT-Intervalls		
Verlängerung des QT-Intervalls, unabhängig vom Schweregrad	11	6,0
Verlängerung des QT-Intervalls, SUE	1	0,5
Verlängerung des QT-Intervalls, CTCAE Grad < 3	9	4,9
Verlängerung des QT-Intervalls, CTCAE Grad ≥ 3	3	1,6
Infusionsbedingte Reaktion (IRR)		
IRR, unabhängig vom Schweregrad	18	9,8
IRR, SUE	1	0,5
IRR, CTCAE Grad < 3	18	9,8
IRR, CTCAE Grad ≥ 3	0	0
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte bzw. post-hoc Analysen		
a: Gezählt wurde jeweils der schwerste CTCAE Grad, der bei einem Patienten/einer Patientin aufgetreten ist.		
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse; CTCAE: engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung/Lungenentzündung; LVEF: verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion; IRR: Infusionsbedingte Reaktion.		

Es traten in der Studie DESTINY-Breast01 UE bei insgesamt 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 51/184 Patient*innen (27,7 %) berichtet. Bei 35/184 Patient*innen (19,0 %) führten die UE zu einem Therapieabbruch. Schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 116/184 Patient*innen (63,0 %) und nicht schwere UE mit einem CTCAE Grad < 3 bei 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. UE, die zum Tod führten, wurden bei 10/184 Patient*innen (5,4 %) berichtet (Tabelle 4-61).

Differenziert nach Schweregrad zeigten sich die meisten UE im CTCAE Grad 3 bei 99/184 Patient*innen (53,8 %), sowie im CTCAE Grad 2 mit 57/184 Patient*innen (31,0 %). Nur ein geringer Anteil an Patient*innen erlebte im Beobachtungszeitraum UE des CTCAE

Grades 4 bzw. 5 mit 7/184 Patient*innen (3,8 %) bzw. 10/184 Patient*innen (5,4 %). Weiterhin waren ebenfalls 10/184 Patient*innen (5,4 %) von UE des CTCAE Grades 1 betroffen (Tabelle 4-61).

In der Kategorie UE von besonderem Interesse traten im Beobachtungszeitraum unabhängig vom Schweregrad bei 28/184 Patient*innen (15,2 %) interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenentzündungen (engl. interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis nach Prüfarztbeurteilung auf. Die Mehrheit dieser Patient*innen (23/184 Patient*innen; 12,5 %) hatte eine ILD/Pneumonitis mit einem CTCAE Grad < 3 . Eine ILD/Pneumonitis mit einem CTCAE Grad ≥ 3 wurde bei 5/184 Patient*innen (2,7 %) berichtet, sowie eine schwerwiegende ILD/Pneumonitis bei 6/184 Patient*innen (3,3 %). Nach Auswertung des ILD-Beurteilungskomitees traten im Beobachtungszeitraum unabhängig vom Schweregrad bei 29/184 Patient*innen (15,8 %) medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis auf. Die Mehrheit dieser Patient*innen (23/184 Patient*innen; 12,5 %) hatte eine medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis mit einem CTCAE Grad < 3 . Eine medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis mit einem CTCAE Grad ≥ 3 wurde bei 7/184 Patient*innen (3,8 %) berichtet, sowie eine schwerwiegende medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis bei 9/184 Patient*innen (4,9 %). Somit zeigen sich nach Bewertung durch das ILD-Beurteilungskomitee und gemäß Beurteilung des Prüfarztes vergleichbare Ergebnisse. Bei einem geringen Anteil der Patient*innen trat gemäß dem ILD-Beurteilungskomitee eine ILD/Pneumonitis im Zusammenhang mit dem Studienmedikament auf. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Die beobachteten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die meisten Ereignisse durch Dosisanpassungen und Befolgung der etablierten ILD-Management-Richtlinien beherrschbar waren, dass es aber auch studienbedingte ILD-Todesfälle gab, die eine genaue Überwachung bzw. Monitoring der Patient*innen erforderlich machen. Höhere Dosen von T-DXd waren mit einer höheren Inzidenz von ILD/Pneumonitis verbunden. Der Risikomanagementplan von Enhertu[®] berücksichtigt ILD/Pneumonitis in besonderem Maße (118).

Eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unabhängig vom Schweregrad trat bei 6/184 Patient*innen (3,3 %) auf. Dabei zeigte die Mehrheit der Patient*innen (5/184 Patient*innen; 2,7 %) eine Verringerung der LVEF mit einem CTCAE Grad < 3 . Eine Verringerung der LVEF mit einem CTCAE Grad ≥ 3 sowie eine schwerwiegende LVEF wurden jeweils bei einem Patienten/einer Patientin (1/184 Patient*in; 0,5 %) beobachtet.

Unabhängig vom Schweregrad trat bei 11/184 Patient*innen (6,0 %) eine Verlängerung des QT-Intervalls auf. Die Mehrheit der Patient*innen (9/184 Patient*innen; 4,9 %) hatte eine Verlängerung des QT-Intervalls mit einem CTCAE Grad < 3 . Bei 3/184 Patient*innen (1,6 %) trat eine Verlängerung des QT-Intervalls mit einem CTCAE Grad ≥ 3 und bei 1/184 Patient*in (0,5 %) eine schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls auf. Infusionsbedingte Reaktionen (engl. infusion related reaction, IRR) zeigten sich bei 18/184 Patient*innen (9,8 %), die ausschließlich mit einem CTCAE Grad < 3 beobachtet wurden und nur bei einem Patienten/einer Patientin (1/184 Patient*in; 0,5 %) als eine schwerwiegende IRR auftraten (Tabelle 4-61).

UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Gesamte SOC	23	12,5
PT: Pneumonitis	14	7,6
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	6	3,3
PT: Alveolitis	1	0,5
PT: Dyspnoe	1	0,5
PT: Hypoxie	1	0,5
PT: Organisierende Pneumonie	1	0,5
<i>Untersuchungen</i>		
Gesamte SOC	3	1,6
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	2	1,1
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1	0,5
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	1	0,5
PT: Leukozyten erniedrigt	1	0,5
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gesamte SOC	2	1,1
PT: Akute Hepatitis B	1	0,5
PT: Pneumonie	1	0,5
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Gesamte SOC	1	0,5
PT: Thrombozytopenie	1	0,5
<i>Herzerkrankungen</i>		
Gesamte SOC	1	0,5
PT: Herzinsuffizienz	1	0,5
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Gesamte SOC	1	0,5
PT: Diarrhö	1	0,5

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Gesamte SOC	1	0,5
PT: Leistungsfähigkeit vermindert	1	0,5
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Gesamte SOC	2	1,1
PT: Venöse okklusive Leberkrankheit	1	0,5
PT: Alkoholbedingte Lebererkrankung	1	0,5
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Gesamte SOC	1	0,5
PT: Periphere Neuropathie	1	0,5
4. Datenschnitt: 26.03.2021, präspezifizierte Analyse		
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset.		

In der Studie DESTINY-Breast01 brachen Patient*innen die Therapie am häufigsten aufgrund eines UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ab. Im Beobachtungszeitraum betraf dies 14/184 Patient*innen (12,5 %), die die Therapie aufgrund einer Pneumonitis verließen. Weiterhin lag der Therapieabbruch bei 6/184 Patient*innen (3,3 %) in dem Auftreten interstitieller Lungenerkrankungen begründet. Es lässt sich darüber hinaus kein vermehrtes Auftreten bestimmter UE, die zu einem Therapieabbruch führten, beobachten (Tabelle 4-62).

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.5 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast01	<u>Definition</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Endpunktkategorie Sicherheit erfasst. Die folgenden Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT sind dargestellt: • UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem Studienarm • Schwerwiegende UE (SUE) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Studienarm • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Studienarm • UE bei mindestens 10 Patient*innen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem Studienarm UE waren in der Studie DESTINY-Breast01 definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Ein UE umfasste jedes neu aufgetretene UE oder jeden früheren Zustand, dessen Schweregrad seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte. Ein SUE war definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist oder zu anderen medizinisch wichtigen SUE gehört. SUE, die nach Beurteilung des Studienarztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig aufgetreten sind oder ihr Schweregrad zugenommen hat. Eine Krankheitsprogression wurde in der Studie DESTINY-Breast01 als Studienendpunkt erhoben und daher nur dann als SUE berichtet, wenn der Patient/die Patientin aufgrund der Krankheitsprogression verstorben ist. Für die Sicherheitsendpunkte wurden keine Zensierungsregeln definiert. <u>Datenerhebung</u> Die Erfassung der UE erfolgte während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie bis 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Dokumentation der Häufigkeit bzw. Schwere der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1 in SOC und PT bzw. gemäß NCI CTCAE Version 4.03. <u>Datenanalyse</u> Die Analyse basierte auf dem Safety Analysis Set (SAS). Die Analysen der Endpunktkategorie Sicherheit erfolgten deskriptiv und umfassten die Anzahl und den Anteil an Patient*innen mit UE. <u>Datenschnitte</u> Es werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 präsentiert. Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse; NCI CTCAE: engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: engl. medical dictionary for regulatory activities; SOC: engl. system organ class, Systemorganklasse; PT: engl. preferred term, bevorzugter Begriff; SAS: engl. safety analysis set.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						

Bei der Studie DESTINY-Breast01 handelt es sich um eine nicht vergleichende, unverblindete Phase II-Studie. Gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5, Abs. 6 entspricht das Studiendesign einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt demnach als potenziell hoch verzerrt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patient*innen in der Safety-Population (SAS) unterscheidet sich nicht von der ITT-Population. Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1 und NCI CTCAE Version 4.03. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Sicherheit der Studie DESTINY-Breast01 aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen und der Endpunkterheber als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT ($\geq 10\%$ der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gesamte SOC	99	53,8
PT: Infektion der oberen Atemwege	24	13,0
PT: Harnwegsinfekt	22	12,0
PT: Nasopharyngitis	20	10,9
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Gesamte SOC	80	43,5
PT: Anämie	58	31,5
PT: Neutropenie	27	14,7
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		
Gesamte SOC	84	45,7
PT: Verminderter Appetit	59	32,1
PT: Hypokaliämie	22	12,0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Gesamte SOC	28	15,2
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Gesamte SOC	91	49,5
PT: Kopfschmerzen	40	21,7
PT: Benommenheit	19	10,3
<i>Augenerkrankungen</i>		
Gesamte SOC	61	33,2
PT: Trockene Augen	21	11,4
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		
Gesamte SOC	19	10,3
<i>Herzerkrankungen</i>		
Gesamte SOC	22	12,0
<i>Gefäßerkrankungen</i>		

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
Gesamte SOC	27	14,7
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Gesamte SOC	105	57,1
PT: Husten	45	24,5
PT: Dyspnoe	31	16,8
PT: Nasenbluten	26	14,1
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Gesamte SOC	173	94,0
PT: Übelkeit	144	78,3
PT: Erbrechen	88	47,8
PT: Verstopfung	65	35,3
PT: Diarrhö	58	31,5
PT: Dyspepsie	31	16,8
PT: Stomatitis	29	15,8
PT: Abdominelle Schmerzen	25	13,6
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Gesamte SOC	116	63,0
PT: Haarausfall	89	48,4
PT: Hautausschlag	19	10,3
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>		
Gesamte SOC	70	38,0
PT: Arthralgie	24	13,0
PT: Rückenschmerzen	20	10,9
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
Gesamte SOC	19	10,3
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Gesamte SOC	137	74,5
PT: Fatigue	92	50,0
PT: Asthenie	26	14,1
<i>Untersuchungen</i>		
Gesamte SOC	106	57,6

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	41	22,3
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	36	19,6
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	33	17,9
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	30	16,3
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	21	11,4
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	19	10,3
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	26	14,1
4. Datenschnitt: 26.03.2021, post-hoc Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; SOC: engl. system organ class, Systemorganklasse; PT: engl. preferred term, bevorzugter Begriff.		

Wie in Tabelle 4-65 gezeigt, traten in der Studie DESTINY-Breast01 als häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) bei 173/184 Patient*innen (94,0 %) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ UE auf, die sich auf PT wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung bezogen. Weiterhin zeigten sich in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 137/184 Patient*innen (74,5 %) und in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei 116/184 Patient*innen (63,0 %) UE. Bei einem vergleichbareren Anteil an Patient*innen traten hingegen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (99/184 Patient*innen; 53,8 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (80/184 Patient*innen; 43,5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (84/184 Patient*innen; 45,7 %), Erkrankungen des Nervensystems (91/184 Patient*innen; 49,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (105/184 Patient*innen; 57,1 %) und Untersuchungen auf (106/184 Patient*innen; 57,6 %). In der SOC „Augenerkrankungen“ zeigten sich bei 61/184 Patient*innen (33,2 %) und in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei 70/184 Patient*innen (38 %) UE. Bei einem geringen Anteil der Patient*innen traten darüber hinaus in den SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (28/184 Patient*innen; 15,2 %), „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (19/184 Patient*innen; 10,3 %), „Herzerkrankungen“ (22/184 Patient*innen; 12,0 %), „Gefäßerkrankungen“ (27/184 Patient*innen; 14,7 %), „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (19/184 Patient*innen; 10,3 %)“ und „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (26/184 Patient*innen; 14,1 %) unerwünschte Ereignisse auf.

SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18	9,8
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14	7,6
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13	7,1
4. Datenschnitt: 26.03.2021, post-hoc Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; SOC: engl. system organ class, Systemorganklasse; PT: engl. preferred term, bevorzugter Begriff.		

In der Studie DESTINY-Breast01 wurden bei 18/184 Patient*innen (9,8 %) SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet. Bei 14/184 Patient*innen (7,6 %) traten hingegen SUE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraum und Mediastinums“ auf. Weiterhin zeigten sich bei 13/184 Patient*innen (7,1 %) SUE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-66).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patient*innen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
Untersuchungen		
Gesamte SOC	46	25,0
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	24	13,0
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	12	6,5
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		

Studie DESTINY-Breast01	T-DXd (N = 184)	
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	n	%
Gesamte SOC	35	19,0
PT: Neutropenie	18	9,8
PT: Anämie	17	9,2
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Gesamte SOC	30	16,3
PT: Übelkeit	14	7,6
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Gesamte SOC	18	9,8
PT: Fatigue	14	7,6
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gesamte SOC	17	9,2
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		
Gesamte SOC	16	8,7
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Gesamte SOC	14	7,6
4. Datenschnitt: 26.03.2021, post-hoc Analyse Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; SOC: engl. system organ class, Systemorganklasse; PT: engl. preferred term, bevorzugter Begriff.		

Wie in Tabelle 4-67 dargestellt, traten in der Studie DESTINY-Breast01 schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 in der SOC „Untersuchungen“ bei 46/184 Patient*innen (25,0 %) auf, dies umfasste vor allem erniedrigte Anzahlen an Neutrophilen sowie Leukozyten. Hingegen zeigten sich in der der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 35/184 Patient*innen (19,0 %) schwere UE, die vor allem durch Neutropenien und Anämien begründet waren. In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 30/184 Patient*innen (16,3 %) schwere UE auf. Bei 18/184 Patient*innen (9,8 %) waren darüber hinaus schwere UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie bei 17/184 Patient*innen (9,2 %) schwere UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu beobachten. Weiterhin zeigten sich bei 16/184 Patient*innen (8,7 %) „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ und bei 14/184 Patient*innen (7,6 %) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als schwere UE des CTCEA Grades ≥ 3 .

Jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient*innen UND mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient*innen und 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) sind innerhalb der Darstellung aller aufgetretenen UE im Anhang 4-H dargestellt.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die Studie DESTINY-Breast01, welche zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wird, ist eine nicht vergleichende Studie. Aus diesem Grund wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt. Da es sich bei den a priori geplanten Subgruppenanalysen um explorative Analysen einer nicht vergleichenden Studie handelt, werden diese rein informativ in Anhang 4-H dargestellt, ohne daraus mögliche Effektmodifikationen ableiten zu können.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd

- DESTINY-Breast01 (69-76, 109)

4.3.2.3.5 Charakteristika der weiteren Untersuchungen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Zur ergänzenden Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) werden im Folgenden deskriptive Vergleiche sowie indirekte Vergleiche auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) der Studienergebnisse von DESTINY-Breast01 gegenüber historischen Studien der fünf Komparator-Optionen vorgelegt (27). Die indirekten Vergleiche auf Basis von MAIC werden in diesem Nutzendossier als supportive Evidenz betrachtet. Die nachfolgenden Angaben zu Studiendesigns, Studienpopulationen und den Ergebnissen der weiteren Untersuchung aus den Studien, die für die Vergleiche herangezogen wurden, wurden, sofern diese Angaben zur Verfügung standen, den Studienpublikationen (11, 36-48) sowie Studienregistereinträgen entnommen. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Tabelle 4-68), der Interventionen (Tabelle 4-69) und der Studienpopulationen (Tabelle 4-70) wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Bian et al. 2014	Nicht randomisiert, einarmig	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positiven, histologisch bestätigten metastasiertem und invasivem Brustkrebs	Lapatinib + Capecitabin (n=56)	Studiendauer ereignisgesteuert <u>Behandlungszyklus:</u> 21 Tage	China 07.2008 – 07.2012	Komplette Remission (CR), Partielle Remission (PR), Stabile Erkrankung (SD), Fortschreiten der Krankheit (PD), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur Krankheits-progression (TTP)
Cameron et al. 2008/2010 EGF100151	Randomisiert, multizentrisch	Erwachsene, weibliche Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die nach einer Behandlung mit Therapien, die unter anderem ein Anthrazyklin, ein	Lapatinib 1250 mg OD + Capecitabin 2000 mg/m ² (n = 207) Capecitabin Monotherapie (n = 201)	Datenschnitt: 01.10.2008	Multizentrisch, international	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Krankheits-progression (TTP), <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS),

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Taxan und Trastuzumab umfassten, erhielten				Gesamtansprechrate (ORR) Rate der Krankheitskontrolle (CBR), Unerwünschte Ereignisse
Cetin et al. 2014	Einarmig, retrospektiv, multizentrisch	Erwachsene, weibliche Patient*innen mit HER2-positiven, lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IIIC mit T4-Läsion) oder metastasiertem Brustkrebs	Lapatinib 1250 mg OD + Capecitabin 2000 mg/m ² /Tag (n = 203)	Behandlungsdauer ereignisgesteuert: Behandlung bis zur Krankheits- progression oder nicht-akzeptablen Toxizität	11 Studienzentren in der Türkei Zeitraum: 09.2007 – 05.2011	Gesamtansprechrate (ORR), Komplettes Ansprechen (CR), Partielles Ansprechen (PR), Rate der Krankheitskontrolle (CBR) Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Unerwünschte Ereignisse, Kardiale Ereignisse
Kroep et al. 2010	Nicht randomisiert, einarmig, multizentrisch	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positiven lokal fortgeschrittenem	Lapatinib 1250 mg/Tag + Capecitabin	Behandlungsdauer ereignisgesteuert: Behandlung bis zur Krankheits-	Multizentrisch in den Niederlanden	Krankheitskontrolle (CBR) Progressionsfreies Überleben (PFS),

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		oder metastasiertem Brustkrebs, der nach Behandlung mit Anthrazyklin, einem Taxan und Trastuzumab fortschritt Eine vorherige Behandlung mit Capecitabin war zulässig ECOG-Status: 0-2	1000 mg/m ² BID (n = 83)	progression oder Eintritt inakzeptabler Toxizität Mediane Behandlungsdauer: 18 Wochen Mediane Nachbeobachtung: 35 Wochen		Gesamtüberleben (OS), LVEF, kardiale Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse
Saura et al. 2020 NALA NCT01808573	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel, offen, multizentrisch, Phase III-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mindestens zwei vorangegangene gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben	Lapatinib 1,250 mg OD + Capecitabin 2,000 mg/m ² /Tag (n = 314) Neratinib 240 mg OD + Capecitabin 1,500 mg/m ² OD (n = 307)	<u>Mediane Behandlungsdauer Lapatinib + Capecitabin:</u> 4,4 Monate <u>Mediane Behandlungsdauer Neratinib + Capecitabin:</u> 5,7 Monate <u>Datenschnitt</u> 28.09.2018	203 Studienzentren in 28 Ländern (USA, Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Niederlande, Portugal, Russland, Singapur, Spanien, Schweden, Taiwan,	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Unabhängig bewertetes Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate (ORR), Rate der Krankheitskontrolle (CBR), Dauer des Ansprechens (DOR),

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Mediane Nachbeobachtung:</u> 29,9 Monate	Türkei, Großbritannien) <u>Zeitraum:</u> 03.2013 – 12.2019	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L), Sicherheit
Blackwell et al. 2012 EGF104900 NCT00320385	Randomisiert, parallel, offen, multizentrisch, Phase III-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung unter einer früheren Trastuzumab- Therapie fortgeschritten ist	Lapatinib 1000 mg OD + Trastuzumab 2 mg/kg QW (n = 148) Lapatinib- Monotherapie 1500 mg OD (n = 148)	<u>Mediane Behandlungsdauer Lapatinib + Trastuzumab:</u> 12,8 Monate <u>Mediane Behandlungsdauer Lapatinib- monotherapie:</u> 8,7 Monate <u>Datenschnitt:</u> 23.01.2009	145 Studienzentren in 13 Ländern (Bulgarien, Deutschland, Finnland, Griechenland, Italien, Kanada, Kroatien, Österreich, Polen, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich) <u>Zeitraum:</u> 11.2005 – 10.2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate (ORR), Rate der Krankheitskontrolle (CBR), Gesamtüberleben (OS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit
Gavilá et al. 2020 TRASTYVERE NCT02056080	nicht randomisiert, multizentrisch, retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene, weibliche Patient*innen mit HER2-positiven metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem	Lapatinib 1000 mg OD + Trastuzumab 2 mg/kg QW (n = 123)	<u>Behandlungsdauer ereignisgesteuert:</u> Behandlung bis zur Krankheits- progression, zum	14 Studienzentren in Spanien <u>Zeitraum:</u> 01.2005 – 12.2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Rate der Krankheitskontrolle (CBR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Brustkrebs, die mindestens eine vorangegangene Therapie mit Lapatinib oder Trastuzumab (mit Ausnahme der Lapatinib-Trastuzumab-Kombination) erhalten haben		Eintritt inakzeptabler Toxizität oder Tod <u>Mediane Nachbeobachtung:</u> 22,5 Monate		Gesamtansprechrate (ORR), Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtüberleben (OS), Unerwünschte Ereignisse
Burris et al. 2011 TDM4258g NCT00509769	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase II-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mindestens eine vorangegangene gegen HER2 gerichtete Therapie erhalten haben	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg Q3W (n = 112)	<u>Behandlungsdauer:</u> Maximum 52 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> Mindestens 12 Monate	40 Studienzentren in den USA Zeitraum: 07.2007 – 06.2009	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate (ORR), Sicherheit und Verträglichkeit <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Pharmakokinetik
Kashiwaba et al. 2016 JO22997	Einarmig, multizentrisch, Phase II-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positiven, inoperablem lokal fortgeschrittenem/	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg Q3W (n = 73)	<u>Behandlungsdauer ereignisgesteuert:</u> Die Behandlung wurde bis zur Krankheits-	<u>29 Studienzentren in Japan</u> <u>Zeitraum:</u>	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechrate (ORR)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit mindestens einer Chemotherapie behandelt wurden		progression, bis zum Eintritt inakzeptabler Toxizität einer Behandlungsverzögerung von > 21 Tagen oder Rücknahme der Einwilligung fortgesetzt <u>Datenschnitt für Primäranalyse:</u> 10.01.2012 <u>Datenschnitt der aktualisierten OS-Analyse:</u> 31.08.2013 <u>Mediane Nachbeobachtung:</u> 6,5 Monate	09.2010 – 08.2013	<u>Sekundärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), Rate der Krankheitskontrolle (CBR), Gesamtüberleben (OS), Sicherheit, Pharmakokinetik, Antikörper gegen T-DM1
Krop et al. 2012 TDM4374g NCT00679211	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase II-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg Q3W (n = 110)	<u>Mediane Behandlungsdauer:</u> 19,3 Wochen <u>Finaler Datenschnitt:</u> 21.06.2010	<u>9 Studienzentren in den USA</u> <u>Zeitraum:</u> 09.2008 – 04.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil Patient*innen mit objektiver Ansprechrates (ORR) Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		mindestens eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, Lapatinib, einem Anthracycline, einem Taxan und Capecitabin erhalten haben		<u>Mediane Nachbeobachtung:</u> 17,4 Monate		<u>Sekundärer Endpunkt:</u> Rate der Krankheitskontrolle (CBR), Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Pharmakokinetik (PK)
Krop et al. 2017 TH3RESA NCT01419197	RCT, parallel, offen, Phase III, multizentrisch	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positiven, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die mindestens zwei vorangegangene gegen HER2- gerichtete Therapien erhalten haben	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg Q3W (n = 404) Behandlung nach Maßgabe des Arztes (n = 198)	<u>Studiendauer ereignisgesteuert:</u> Die zugewiesene Behandlung wurde bis zur Krankheits- progression oder bis zum Eintreten unkontrollierbarer Toxizität fortgesetzt	<u>184 Studienzentren in 22 Ländern</u> (Australien, Brasilien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Kanada, Norwegen, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Schweden, Schweiz, Südkorea, Thailand, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Ungarn, USA) <u>Zeitraum:</u>	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (bis zum klinischen Cutoff) (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patient*innen mit objektiver Ansprechrate (ORR), Zeit bis zum objektiven Ansprechen, 6- und 12-monatiges Überleben,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					09.2011 – 09.2015	Zeit bis zur Schmerz-Progression (anhand EORTC QLQ-BM22), Veränderung des EORTC QLQ-BM22 zur Baseline Gesamtüberleben (abschließende Analyse) (OS), 6- und 12-monatiges Überleben (abschließende Analyse)
Murthy et al. 2020 HER2CLIMB ONT-380-206 NCT02614794	Randomisiert, kontrolliert, parallel, doppelblind, Phase II-Studie	Erwachsene Patient*innen ($\geq$ 18 Jahre) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs; vorherige Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Emtansin	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (n = 410) Placebo + Trastuzumab + Capecitabin (n = 202)	<u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 04.09.2019 2. Datenschnitt: 08.11.2019 (ungeplant, Anforderung der EMA) 3. Datenschnitt: 29.05.2020 (ungeplant, Anforderung der EMA)	<u>155 Zentren in 15 Ländern</u> USA, Frankreich, Großbritannien, Australien, Kanada, Spanien, Dänemark, Deutschland, Israel, Belgien, Italien, Österreich, Portugal, Tschechien, Schweiz <u>Zeitraum</u> 02.2016 - laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Behandlungsdauer</u> 1. Datenschnitt [Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin]: 5,8 Monate (Median) [Trastuzumab + Capecitabin + Placebo]: 4,4 Monate (Median) 3. Datenschnitt [Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin]: 7,4 Monate (Median) [Trastuzumab + Capecitabin + Placebo]: 4,4 Monate (Median) <u>Nachbeobachtung</u> <u>OS</u> 1. Datenschnitt [Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin] 13,8 Monate (Median)		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				[Trastuzumab + Capecitabin]: 14,1 Monate (Median) <u>Nachbeobachtung</u> <u>UE</u> : 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation		

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Intervention	Kontrollbehandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Bian et al. 2014	Alle Patient*innen erhielten Trastuzumab 8 mg/kg intravenös mit der ersten Dosis, gefolgt von Trastuzumab 6 mg/kg intravenös alle 21 Tage Alle Patient*innen mit einer Resistenz gegen Trastuzumab erhielten eine Therapie bestehend aus Lapatinib (1250 mg/Tag, oral) + Capecitabin (2000 mg/m²/Tag oral an den Tagen 1-14) in einem 21-tägigen Zyklus		Vor Beginn der Studie wurden bei allen Patient*innen eine vollständige Anamnese und eine körperliche Untersuchung bestehend aus einem CT der Brust, einem CT oder MRT des Abdomens, einem Knochenscan und bei Bedarf noch weitere Untersuchungen durchgeführt. Die therapeutische Wirksamkeit wurde einmal alle 6 Wochen (2 Behandlungszyklen) nach den RECISTS 1.1-Kriterien bewertet
Cameron et al. 2008/2010 EGF100151	Lapatinib 1250 mg täglich + Capecitabin 2000 mg/m²/Tag (aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag) an den Tagen 1-14 in einem 21-tägigen Behandlungszyklus	Capecitabin Monotherapie 2500 mg/m²/Tag (aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag) an den Tagen 1-14 in einem 21-tägigen Behandlungszyklus	Die Aufnahme von Patient*innen wurde am 03.04.2006 aufgrund einer Empfehlung des IDMC gestoppt. Um die Daten aller behandelten Patient*innen zu berücksichtigen, wurden die neun Patient*innen, die sich während des Abbruchs der Rekrutierung im Screening befanden, in die Analysen einbezogen. 36 Patient*innen, die nach der Rekrutierung der Monotherapie zugeordnet waren, wechselten zur Kombinationstherapie Lapatinib + Capecitabin
Cetin et al. 2014	Lapatinib 1250 mg täglich jeden Morgen + Capecitabin 2000 mg/m²/Tag (aufgeteilt in zwei Dosen) an den Tagen 1-14 in		Dosisreduktionen wurden von den behandelnden Ärzten durchgeführt und Verzögerungen bei der Einnahme der Studienmedikation erfasst.

Studie	Intervention	Kontrollbehandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	einem 21-tägigen Behandlungszyklus		
Kroep et al. 2010	Lapatinib 1250 mg täglich eine Stunde vor oder nach dem Frühstück + Capecitabin 1000 mg/m ² zweimal täglich für zwei Wochen in einem drei- Wochen-Zyklus		Im Fall von Nebenwirkungen wurden die Standardempfehlungen für Lapatinib- und Capecitabin- Dosisanpassungen entsprechend dem Studienprotokoll herangezogen. Lapatinib konnte bis zu 14 Tage lang eingestellt werden. Nach Erreichen von Grad 0 oder 1 sollte Lapatinib in ursprünglicher Dosierung weiter verabreicht werden. Eine Reduktion auf 1000 mg/Tag konnte durch den Prüfarzt veranlasst werden, wenn dies im Interesse des Patienten/der Patientin lag. Eine Wiederaufnahme der Lapatinib- Dosis nach einer Toxizität des Grades 4 war optional, erforderte jedoch eine Reduktion auf 1000 mg/Tag. Lapatinib wurde dauerhaft abgesetzt, wenn keine Besserung innerhalb von 14 Tagen, interstitielle Pneumonitis oder kardiale Funktionsstörungen eintraten.
Saura et al. 2020 NALA	Lapatinib 1250 mg täglich, oral + Capecitabin 2000 mg/m ² täglich, oral (in zwei Dosen am Abend)	Neratinib 240 mg, täglich, oral in einem 21-Tage Zyklus (ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen) + Capecitabin 1500 mg/m ² täglich, oral (in zwei Dosen am Abend) in einem 21-Tage Zyklus (ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen)	
Blackwell et al. 2012 EGF104900	Lapatinib 1000 mg einmal täglich + Trastuzumab 4 mg/kg Ladedosis, gefolgt von 2 mg/kg wöchentlich	Lapatinib 1500 mg einmal täglich	
Gavilá et al. 2020 TRASTYVERE	Lapatinib 1000 mg einmal täglich, oral +		Die Tumorbeurteilung erfolgte mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie, je nach den

Studie	Intervention	Kontrollbehandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	Trastuzumab 2 mg/kg wöchentlich oder 6 mg/kg alle drei Wochen, intravenös		lokalen, klinischen Richtlinien. Während der gesamten Studie wurde für jeden Patient*innen die gleiche Methode angewandt. Beurteilungen wurden zu Beginn der Studie, mindestens alle 24 Wochen und bei der letzten Visite durchgeführt. Die Messungen erfolgten nach den RECIST Version 1.1. Kriterien. Nebenwirkungen wurden gemäß den CTCAE-Kriterien eingestuft.
Burris et al. 2011 TDM4258g	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg alle drei Wochen, intravenös für bis zu einem Jahr. Möglichkeit auf Verlängerung der Behandlungsdauer in einer Extensionsstudie		Die Tumorbeurteilung nach RECIST- Kriterien wurden in jedem zweiten Zyklus vom Prüfarzt durchgeführt. Echodiagramme oder Multigated Acquisition Scans wurden nach den Zyklen eins und zwei und anschließend alle zwei Zyklen bis zum Studienende erfasst. Kardiale Troponin I-Spiegel wurden an Tag acht jedes anderen Zyklus bestimmt. Von allen Patient*innen wurden Serum- und Plasmaproben vor der Verabreichung und 30 Minuten nach der Behandlungsinfusion entnommen, um die T-DM1-, Trastuzumab- und DM1-Gesamtwerte zu bestimmen. Zusätzliche Proben wurden an den Tagen 8 und 15 der Zyklen 1 und 4 entnommen. Statistische Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle Patient*innen ein Jahr der Behandlung abgeschlossen und/oder die Studie abgebrochen haben.
Kashiwaba et al. 2016 JO22997	T-DM1 3,6 mg, intravenöse Infusion über 90 Minuten, alle drei Wochen.		Alle Patient*innen hatten mindestens eine vorherige Chemotherapie für LR/MBC erhalten und die Erkrankung war während oder nach einer Trastuzumab Behandlung in einem (neo-)adjuvanten und/oder fortgeschrittenem metastasiertem Stadium. Infusionsreaktionen der Patient*innen wurden während der ersten Behandlung und für 90 Minuten nach Beendigung der Infusion überwacht. Wenn während des Überwachungszeitraums nach der ersten Infusion keine klinisch bedeutsamen Symptome einer Infusionsreaktion festgestellt wurden,

Studie	Intervention	Kontrollbehandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			konnten die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten mit einem 30-minütigem Überwachungszeitraum verabreicht werden.
Krop et al. 2012 TDM4374g	T-DM1 3,6 mg, intravenös, alle drei Wochen		Alle Patient*innen hatten vor Studienbeginn Trastuzumab, Lapatinib, ein Anthrazyklin, ein Taxan und Capecitabin (mit Ausnahme eines Patienten/einer Patientin (Ixabepilon)) erhalten. Die Tumorbeurteilung wurde in jedem zweiten Zyklus vom Prüfarzt und bei Bedarf retrospektiv durch ein IRF-Doppelreader durchgeführt. Echokardiogramme oder Multigated Acquisitions Scans wurden beim Screening und alle 6 Wochen bis zum Ende der Studie erfasst.
Krop et al. 2017 TH3RESA	T-DM1 3,6 mg, intravenös, alle 21 Tage	Behandlung nach Maßgabe des Arztes Behandlung mit zugelassenen systemischen Therapien einschließlich Chemotherapie (jeder einzelne Wirkstoff), Hormontherapie für Hormonrezeptor- positive Erkrankungen (Monotherapie oder duale Therapie) oder HER2-gerichtete Therapie (Einzelwirkstoff, duale HER2- gerichtete Therapie oder direkte HER2- Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder Einzeltherapie mit Hormonpräparaten).	Dosisreduktionen waren eine Folge von T-DM1-bedingter Thrombozytopenie, Hepatotoxizität oder anderer klinisch signifikanter behandlungsbedingter Toxizität. Falls erforderlich, wurden die Dosen zunächst von 3,6 mg/kg auf 3,0 mg/kg und dann von 3,0 mg/kg auf 2,4 mg/kg herabgesetzt. Patient*innen, die T-DM1 2,4 mg/kg erhielten und unerwünschte Ereignisse auftraten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei T-DM1-bedingter Thrombozytopenie, Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeit, Lungentoxizität oder einer anderen klinisch signifikanten behandlungsbedingten Toxizität, die die sich nicht auf Grad 1 oder den Ausgangswert erholten, waren Dosisunterbrechungen von bis zu 42 Tage nach der letzten Behandlung zulässig. Ein Absetzen der Studienmedikation aufgrund toxischer Wirkungen war im Protokoll definiert und entsprach den aktuellen Verschreibungsinformationen.
Murthy et al. 2020 HER2CLIMB	Tucatinib 300 mg, oral, zweimal täglich +	Placebo, oral, zweimal täglich +	Tucatinib-bzw. Placebo: Bis zu drei Dosisreduktionen in 50 mg Schritten waren erlaubt, größere Reduktionsschritte (d.h. mehr als 50 mg

Studie	Intervention	Kontrollbehandlung	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	Trastuzumab 8 mg/kg KG, intravenös als Initialdosis, danach Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG, intravenös, an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus oder Trastuzumab 600 mg subkutan an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m ² KOF, oral, zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage- Zyklus	Trastuzumab 8 mg/kg KG, intravenös als Initialdosis, danach Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG, intravenös an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus oder Trastuzumab 600 mg subkutan an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m ² KOF, oral, zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus	pro Dosisreduktion) konnten nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden. Dosierungen unter 150 mg Tucatinib bzw. Placebo waren nicht erlaubt. Capecitabin: Dosisreduktion gemäß Produktinformation erlaubt. Trastuzumab: Keine Dosisreduktionen vorgesehen.

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische und krankheitsspezifische Charakteristika – Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	N	Alter Median (Jahre)	ECOG PS = 0 (%)	Vorbehandlungen			HR- positiv (%)	Vorhanden- sein einer viszeralen Erkrankung (%)	Vor- handen- sein von Hirnmetas- tasen (%)
				Pertuzumab vorbehandelt (%)	Mediane Anzahl vorangegangener Therapielinien	Anzahl vorangegan- gener Therapie- linien ≥ 3 (%)			
Trastuzumab-Deruxtecan									
DESTINY-Breast01	184	56,0	55,4	65,8	6,6	91,8	52,7	91,8	13,0
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin									
Bian, 2014	56	49,0	45,0	n.b.	n.b.	48,0	45,0	88,0	25,0
EGF100151 Studie (Cameron, 2008/2010)	207	54,0	61,4	n.b.	n.b.	85,0	48,5	77,3	n.b.
Cetin, 2014	203	48,0	31,0	n.b.	n.b.	69,0	58,6	n.b.	41,0
Kroep, 2010	83	50,0	22,0	n.b.	3,0	n.b.	51,0	n.b.	36,0
NALA Studie (Saura, 2020)	314	54,0	52,2	n.b.	n.b.	31,5	59,2	86,0	15,9
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib									
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	148	52,0	54,0	n.b.	4,5	n.b.	49,0	71,0	11,0
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	115	59,8	26,1	n.b.	4,0	n.b.	63,5	n.b.	33,0
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin									
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	160	54,0	47,5	99,4	3,0	n.b.	61,9	n.b.	44,4
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)									
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	112	54,5	53,6	n.b.	5,0	n.b.	47,3	n.b.	n.b.

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

Studie	N	Alter Median (Jahre)	ECOG PS = 0 (%)	Vorbehandlungen			HR- positiv (%)	Vorhanden- sein einer viszeralen Erkrankung (%)	Vor- handen- sein von Hirnmetas- tasen (%)
				Pertuzumab vorbehandelt (%)	Mediane Anzahl vorangegangener Therapielinien	Anzahl vorangegan- gener Therapie- linien ≥ 3 (%)			
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	73	58,0	84,0	n.b.	5,0	n.b.	53,0	n.b.	4,0
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	110	52,5	49,1	n.b.	7,0	n.b.	50,0	n.b.	17,3
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	404	53,0	45,0	n.b.	4,0	n.b.	51,0	75,0	10,0
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin									
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	320	54,0	49,7	100,0	3,0	n.b.	59,4	n.b.	46,3
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; ESS: engl. effective sample size, effektive Stichprobengröße; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; HR: Hormonrezeptor; n.b.: nicht bestimmbar.									

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Trastuzumab-Deruxtecan	
DESTINY-Breast01	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studie DESTINY-Breast01 wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Bian, 2014	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten einarmigen Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
EGF100151 Studie (Cameron, 2008/2010)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, open-label Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Cetin, 2014	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten retrospektiven Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
Kroep, 2010	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten einarmigen Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
NALA Studie (Saura, 2020)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten open-label NALA Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten open-label EGF104900 Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten retrospektiven Beobachtungsstudie TRASTYVERE wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten Doppelblindstudie HER2CLIMB wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten einarmigen TDM4258g Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten einarmigen JO22997 Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	Das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten einarmigen TDM4374g Studie wird auf Studienebene als hoch eingestuft.
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten open-label TH3RESA Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	Das Verzerrungspotenzial der randomisierten Doppelblindstudie HER2CLIMB wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.6 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)
Trastuzumab-Deruxtecan		
DESTINY-Breast01	ja	ja
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin		
Bian, 2014	nein	ja
EGF100151 Studie (Cameron, 2008)	nein	ja
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	ja	nein
Cetin, 2014	ja	ja
Kroep, 2010	ja	ja
NALA Studie (Saura, 2020)	ja	ja
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib		
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	ja	ja
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	ja	ja
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	ja	ja
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)		
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	nein	ja
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	ja	ja
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	nein	ja
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	ja	ja
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	ja	ja

4.3.2.3.6.1 Gesamtüberleben (OS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche von Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Lapatinib + Capecitabin	Lapatinib + Trastuzumab	Capecitabin + Trastuzumab	T-DM1	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
1	DESTINY-Breast01	•					
4	EGF100151 Studie (Cameron, 2010)		•				
	Cetin, 2014		•				
	Kroep, 2010		•				
	NALA Studie (Saura, 2020)		•				
2	EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)			•			
	TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)			•			
1	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)				•		
2	JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)					•	
	TH3RESA Studie (Krop, 2017)					•	
1	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)						•

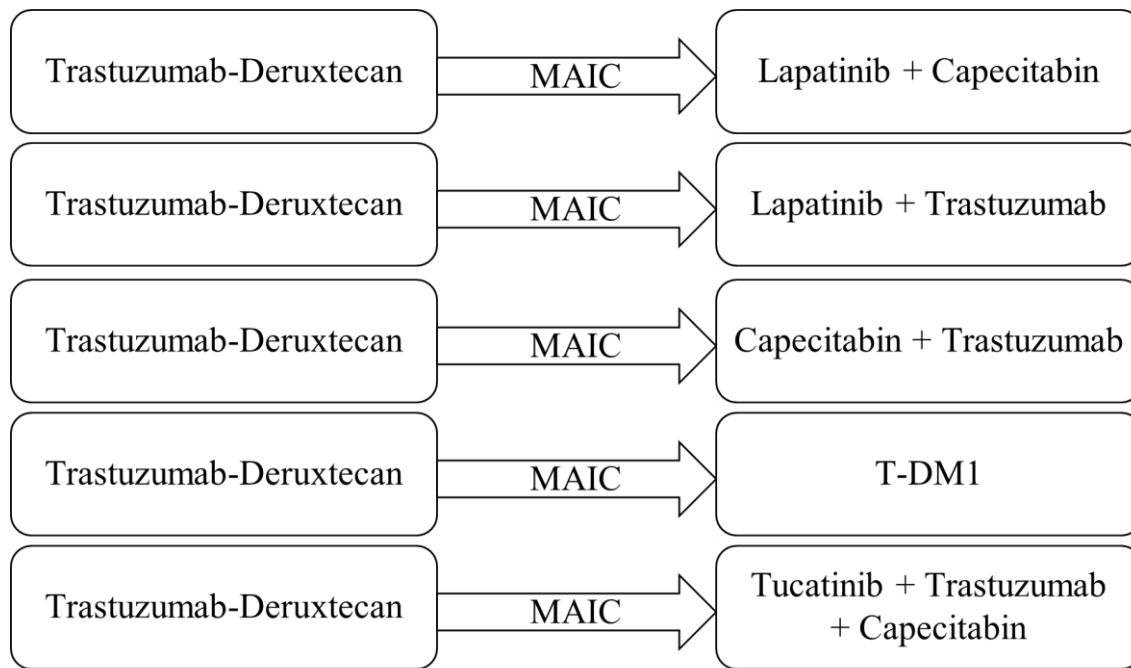


Abbildung 4-11: Struktur der MAIC für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast01	Der Endpunkt OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und Tod jeglicher Ursache. Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 genutzt.
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	Der Endpunkt OS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Cetin, 2014	Der Endpunkt OS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zum Datum des letzten Follow-up oder Tod.
Kroep, 2010	Der Endpunkt OS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache.
NALA Studie (Saura, 2020)	Der Endpunkt OS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	Der Endpunkt OS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Die vordefinierte finale OS-Analyse erfolgte, als 75 % der Patient*innen das Ereignis des Todes erreichten. Dieser Datenschnitt basierte auf reifen OS-Daten vom 23.01.2009.

Studie	Operationalisierung
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	keine Angaben
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	Der Endpunkt OS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache in der gesamten Population.
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	Der Endpunkt OS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben.
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	Der Endpunkt OS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache in der ITT-Population. Die ITT-Population umschloss alle randomisierten Patient*innen, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.
Abkürzungen: OS: engl. overall survival, Gesamtüberleben; ITT: engl. intention to treat; EAS: engl. enrolled analysis set.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Cetin, 2014	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
Kroep, 2010	hoch	nein	unklar	unklar	ja	niedrig
NALA Studie (Saura, 2020)	niedrig	nein	unklar	ja	ja	niedrig
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	hoch	nein	unklar	unklar	ja	niedrig
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) erfolgte auf Grundlage der verfügbaren Informationen für die einzelnen Studien und ist Tabelle 4-71 und Tabelle 4-75 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studien für indirekte Vergleiche – Gegenüberstellung des medianen Überlebens für nicht-adjustierte (deskriptive) sowie gewichtete (MAIC) Analysen der DESTINY-Breast01 Studie

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator
	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet	Jeweilige Studie	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet ^a	Jeweilige Studie
	n/N	n/ESS	n/N	Median (Monate) [95 %-KI]		
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin						
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	95/184	77/129,9	185/207	29,14 [24,64; 36,14]	29,31 [24,61; 37,16]	17,28 [14,52; 19,75]
Cetin, 2014	95/184	22/30,8	150/203	29,14 [24,64; 36,14]	n.b. [22,83; n.b.]	15,06 [12,07; 18,04]
Kroep, 2010	95/184	10/14,6	53/83	29,14 [24,64; 36,14]	30,98 [16,16; n.b.]	8,93 [7,16; 13,05]
NALA Studie (Saura, 2020)	95/184	12/24	219/314	29,14 [24,64; 36,14]	n.b. [n.b.; n.b.]	18,66 [15,40; 21,20]
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib						
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	95/184	54/62,2	112/146	29,14 [24,64; 36,14]	29,14 [23,79; 37,16]	13,73 [11,41; 16,63]
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	95/184	38/37,4	79/115	29,14 [24,64; 36,14]	27,01 [17,38; n.b.]	21,45 [16,42; 27,15]
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin						
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	95/184	13/23,6	136/202	29,14 [24,64; 36,14]	n.b. [29,14; n.b.]	19,20 [16,32; 21,48]

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

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator
	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet	Jeweilige Studie	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet ^a	Jeweilige Studie
	n/N	n/ESS	n/N	Median (Monate) [95 %-KI]		
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)						
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	95/184	55/96,2	38/73	29,14 [26,64; 36,14]	36,14 [27,47; n.b.]	30,61 [25,36; n.b.]
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	95/184	48/55,2	225/404	29,14 [26,64; 36,14]	29,14 [24,61; n.b.]	22,68 [19,32; 26,98]
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin						
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	95/184	13/26,2	232/410	29,14 [24,64; 36,14]	n.b. [30,98; n.b.]	24,85 [21,32; 28,90]
a: Für eine Adjustierung der Patientencharakteristika für die indirekten Vergleiche von T-DXd mit den entsprechenden Vergleichstherapien wurden den Patient*innen unter T-DXd-Behandlung der Studie DESTINY-Breast01 statistische Gewichte zugeordnet. Zur Bestimmung der Gewichte wurde ein Propensity Score Matching angewandt.						
Abkürzungen: n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset mit Ereignis („Todesfälle“); N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; ESS: engl. effective sample size, effektive Stichprobengröße; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.						

Tabelle 4-77: Ergebnisse der deskriptiven und indirekten Vergleiche (MAIC) für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studien für nicht-adjustierte sowie gewichtete Analysen der Studie DESTINY-Breast01

Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert	
	Nicht-adjustierte Analyse	Gewichtete Analyse
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin		
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	0,48 [0,37; 0,62]; < 0,001	0,45 [0,34; 0,59]; < 0,001
Cetin, 2014	0,45 [0,35; 0,59]; < 0,001	0,37 [0,20; 0,67]; < 0,01
Kroep, 2010	0,19 [0,12; 0,30]; < 0,001	0,22 [0,06; 0,74]; 0,01
NALA Studie (Saura, 2020)	0,55 [0,43; 0,70]; < 0,001	0,24 [0,12; 0,47]; < 0,001
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,40 [0,32; 0,50];
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib		
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	0,35 [0,26; 0,47]; < 0,001	0,37 [0,25; 0,54]; < 0,001
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	0,67 [0,49; 0,91]; < 0,05	0,67 [0,42; 1,07]; 0,09
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,47 [0,35; 0,63];
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,58 [0,44; 0,75]; < 0,001	0,32 [0,17; 0,59]; < 0,001
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)		
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	1,07 [0,73; 1,56]; 0,74	0,81 [0,52; 1,25]; 0,33
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	0,76 [0,59; 0,96]; < 0,05	0,75 [0,52; 1,08]; 0,12
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,77 [0,58; 1,02];

Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert	
	Nicht-adjustierte Analyse	Gewichtete Analyse
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,06	0,43 [0,24; 0,78]; < 0,01
a: Hazard Ratio bestimmt anhand von gewichtetem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.		

In der Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd sowie aus Studien, die für den Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) herangezogen wurden, dargestellt. Es wurden jeweils die Daten der Ereigniszahlen und des medianen Überlebens für die nicht-adjustierte und die gewichtete Analyse gegenübergestellt. Hinsichtlich der nicht-adjustierten Daten zeigten sich unter einer Behandlung mit T-DXd 95 Ereignisse bei 184 Patient*innen (51,6 %). des medianen Überlebens betrug hierbei 29,14 Monate (95 %-KI [24,64; 36,14]). In Tabelle 4-77 ist weiterhin der entsprechende Behandlungseffekt von T-DXd (Studie DESTINY-Breast01) im Vergleich zu den für die MAIC herangezogenen Studien für die nicht-adjustierten und die gewichteten Analysen zu finden. In Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-24 werden die Kaplan-Meier-Analysen sowie die Forest Plots zu den entsprechenden Meta-Analysen der Daten dargestellt.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

EGF100151 Studie (Cameron, 2010)

Wie in Tabelle 4-76 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Cameron, 2010 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Capecitabin 185 Ereignisse bei 207 Patient*innen (89,4 %) auf. Das mediane Überleben betrug 17,28 Monate (95 %-KI [14,52; 19,75]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 77 Ereignisse bei 129,9 Patient*innen (59,3 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane Überleben betrug 29,31 Monate (95 %-KI [24,61; 37,16]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Cameron, 2010 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,34; 0,59]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI [0,37; 0,62]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zu versterben und ein erheblicher Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-12 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

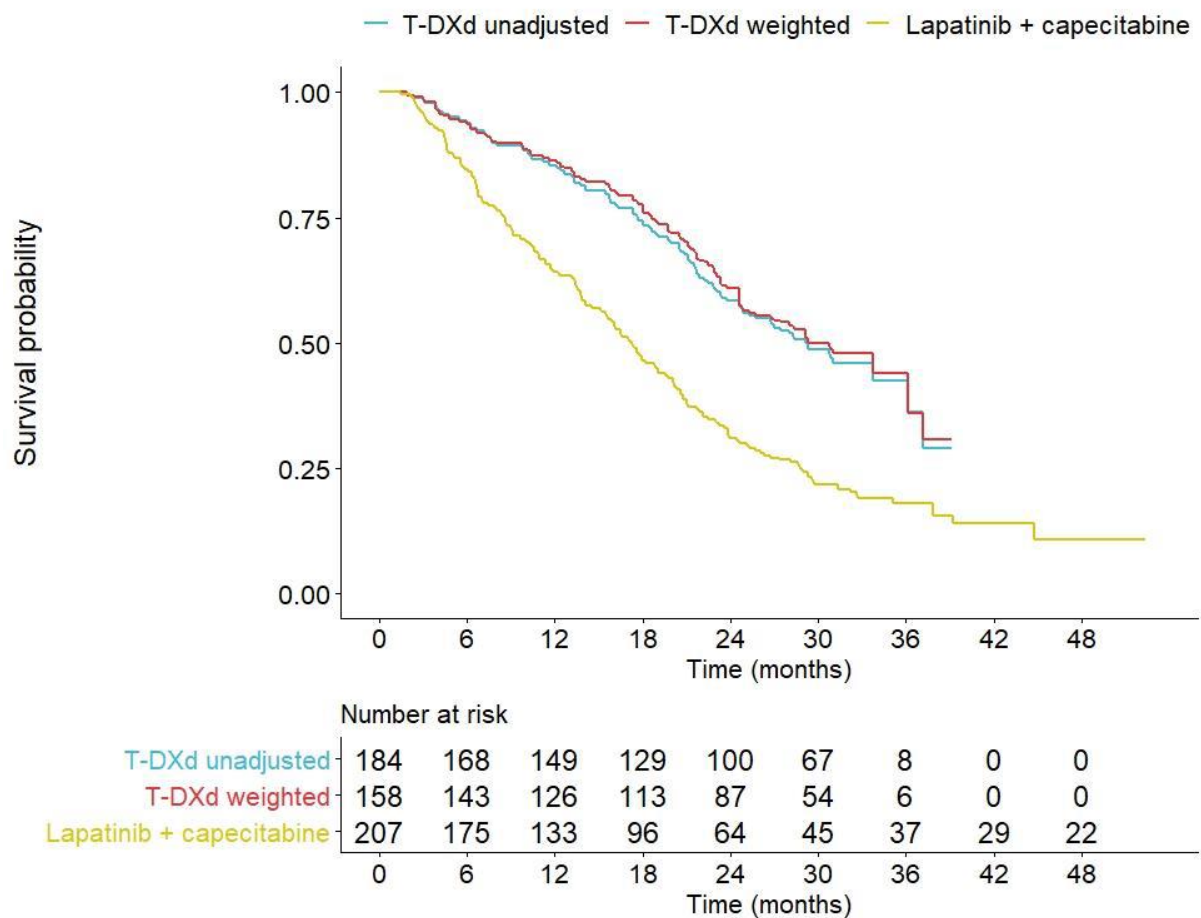


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cameron, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.

Cetin, 2014

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Cetin, 2014 unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin 150 Ereignisse bei 203 Patient*innen (73,9 %) (Tabelle 4-76). Das mediane Überleben betrug 15,06 Monate (95 %-KI [12,07; 18,04]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 22 Ereignisse bei 30,8 Patient*innen (71,4 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane Überleben dieser Patient*innen war nicht bestimmbar (95 %-KI [22,83; n.b.]). Aufgrund der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ist jedoch anzunehmen, dass das mediane Überleben bei der entsprechend gewichteten Analyse von Patient*innen unter T-DXd-Therapie deutlich höher war als unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin.

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Cetin, 2014 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI [0,20; 0,67]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,35; 0,59]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Somit zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch

signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-13 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

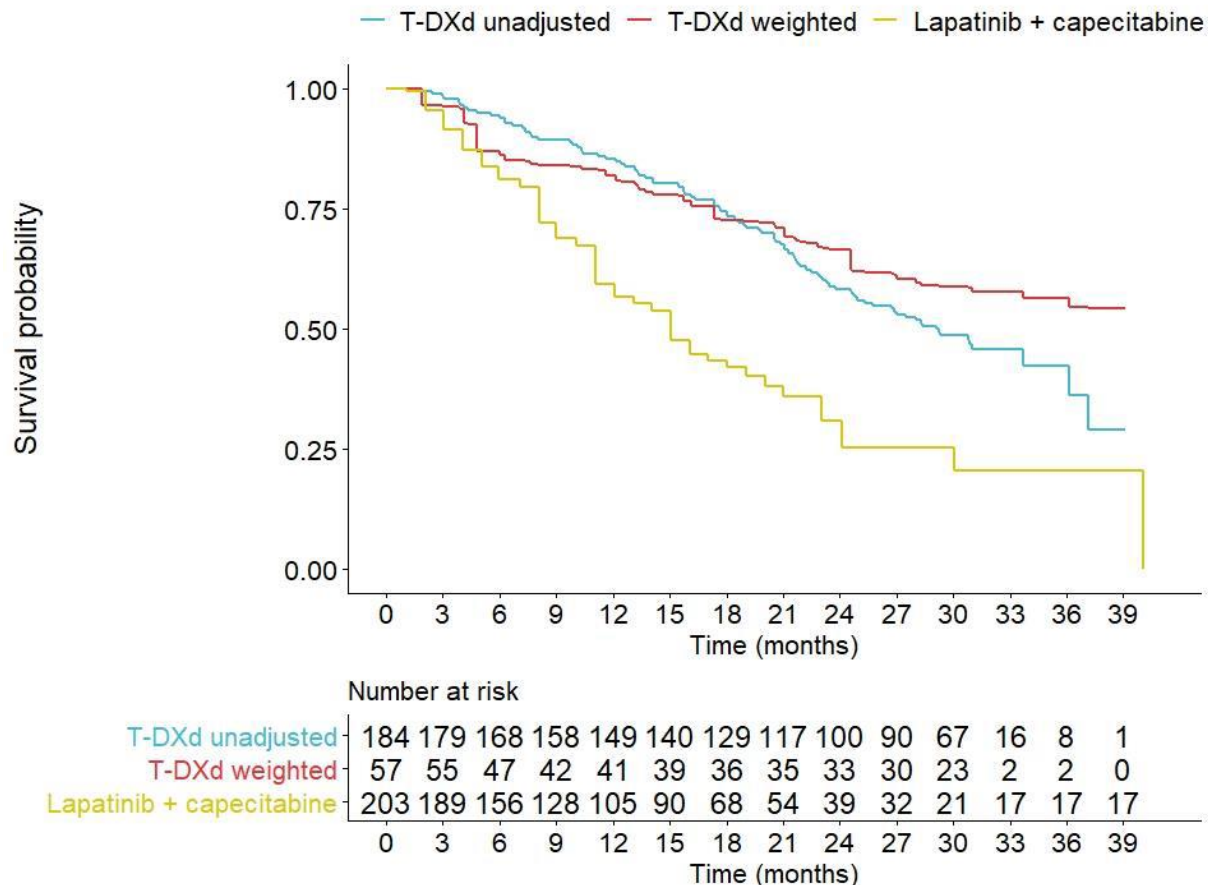


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cetin, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.

Kroep, 2010

Wie in Tabelle 4-76 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Kroep, 2010 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Capecitabin 53 Ereignisse bei 83 Patient*innen (63,9 %) auf. Das mediane Überleben betrug 8,93 Monate (95 %-KI [7,16; 13,05]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 10 Ereignisse bei 14,6 Patient*innen (68,5 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane Überleben betrug 30,98 Monate (95 %-KI [16,16; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Kroep, 2010 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,22 (95 %-KI [0,06; 0,74]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,19 (95 %-KI [0,12; 0,30]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch

signifikant reduziertes Risiko zu versterben und ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-14 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

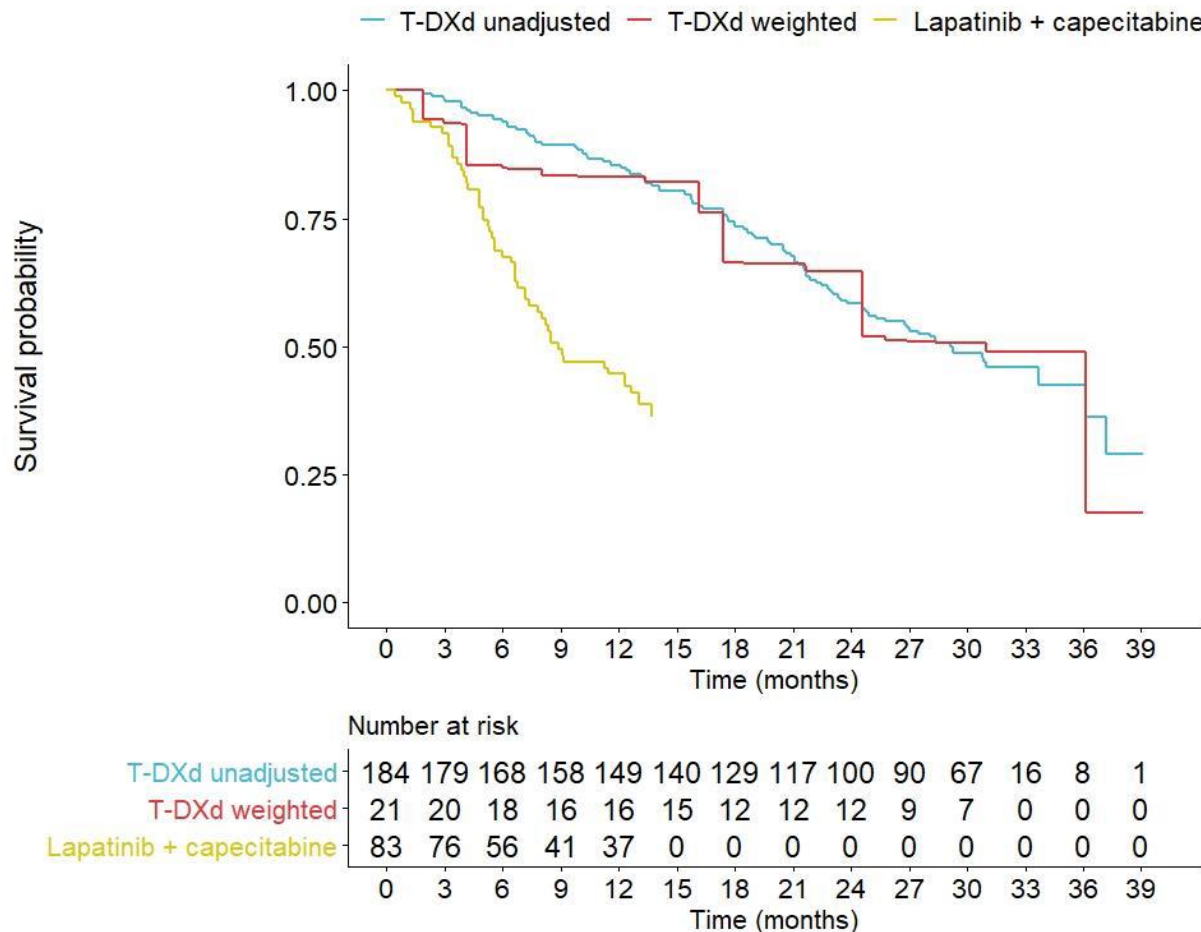


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kroep, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.

NALA Studie (Saura, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Saura, 2020 unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin 219 Ereignisse bei 314 Patient*innen (69,7 %) (Tabelle 4-76). Das mediane Überleben betrug 18,66 Monate (95 %-KI [15,40; 21,20]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 12 Ereignisse bei 24 Patient*innen (50,0 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das entsprechende mediane Überleben war nicht bestimmbar (95 %-KI [n.b.; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Saura, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,24 (95 %-KI [0,12; 0,47]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,55 (95 %-KI [0,43;

0,70]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Somit zeigte sich unter Behandlung mit T-DXd ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-15 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

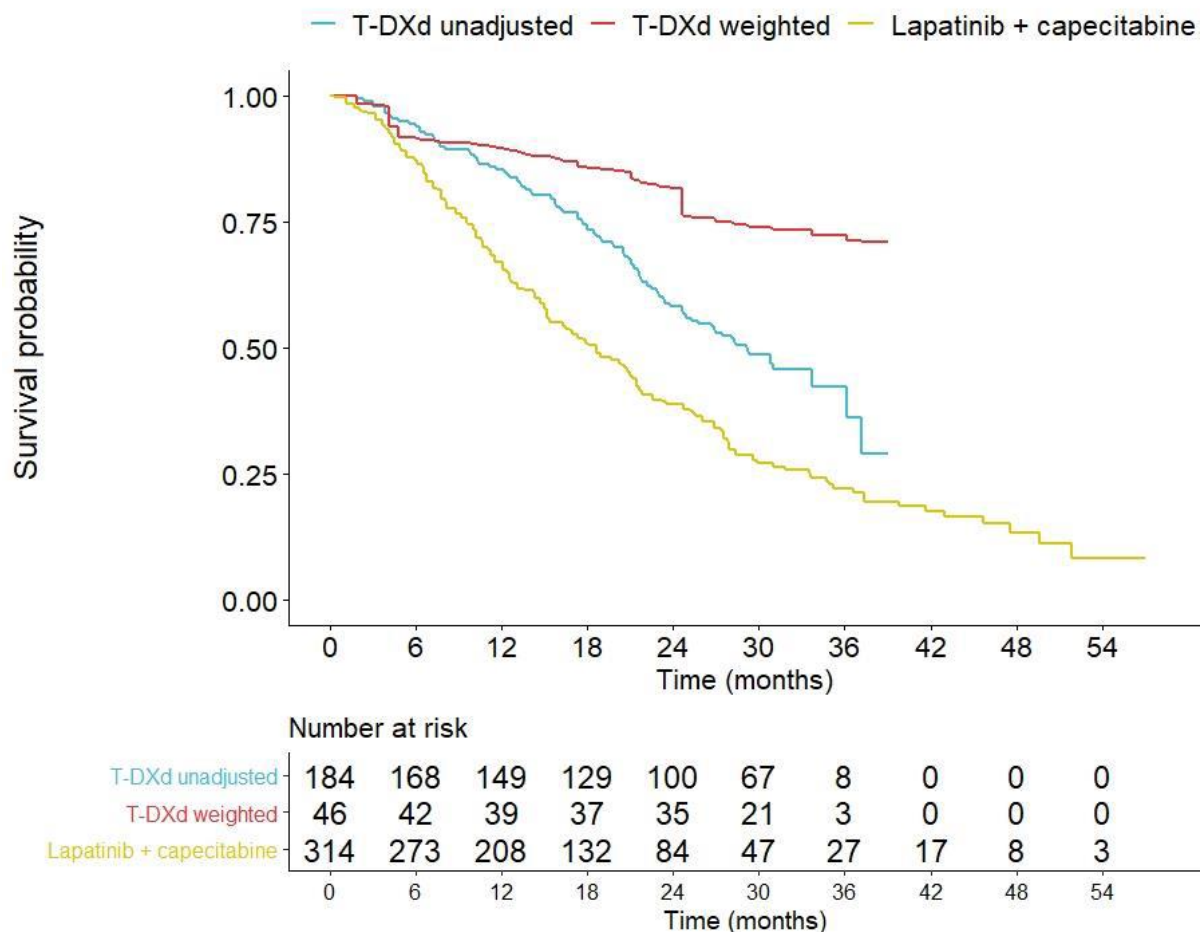


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Saura, 2020 mit Lapatinib und Capecitabin.

Meta-Analyse zum Komparator Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit Lapatinib und Capecitabin aus den vier Studien EGF100151 (Cameron, 2010), Cetin, 2014, Kroep, 2010 und NALA (Saura, 2020) für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,40 (95 %-KI [0,32; 0,50]) (Tabelle 4-77). Demnach reduzierte T-DXd auch in der Gesamtschau das Risiko unter der Behandlung zu versterben gegenüber der Therapie mit Lapatinib und Capecitabin erheblich. Abbildung 4-16 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten Effekte aller Vergleiche auf Einzelstudienbene zugunsten von T-DXd gegenüber mit Lapatinib und Capecitabin behandelten Patient*innen sowie die damit verbundene

Homogenität der Ergebnisse ($\tau^2 = 0,0233$; $I^2 = 21\%$; $p = 0,29$). Somit ist eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll.

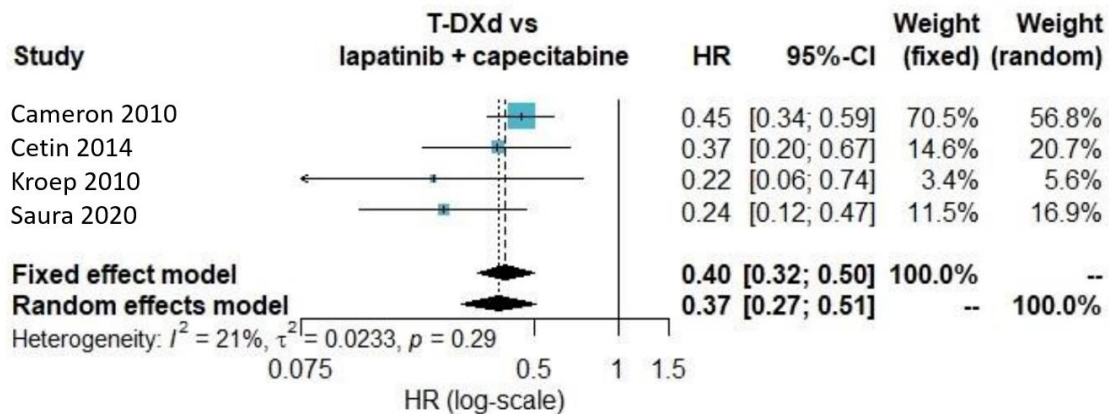


Abbildung 4-16: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Capecitabin für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).

Trastuzumab-Deruxtecán vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)

Wie in Tabelle 4-76 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Blackwell, 2012 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab 112 Ereignisse bei 146 Patient*innen (76,7 %) auf. Das mediane Überleben betrug 13,73 Monate (95 %-KI [11,41; 16,63]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 54 Ereignisse bei 62,2 Patient*innen (86,8 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane Überleben betrug hierbei 29,14 Monate (95 %-KI [23,79; 37,16]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Trastuzumab aus der Studie von Blackwell, 2012 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI [0,25; 0,54]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,35 (95 %-KI [0,26; 0,47]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zu versterben und ein erheblicher Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab. In Abbildung 4-17 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

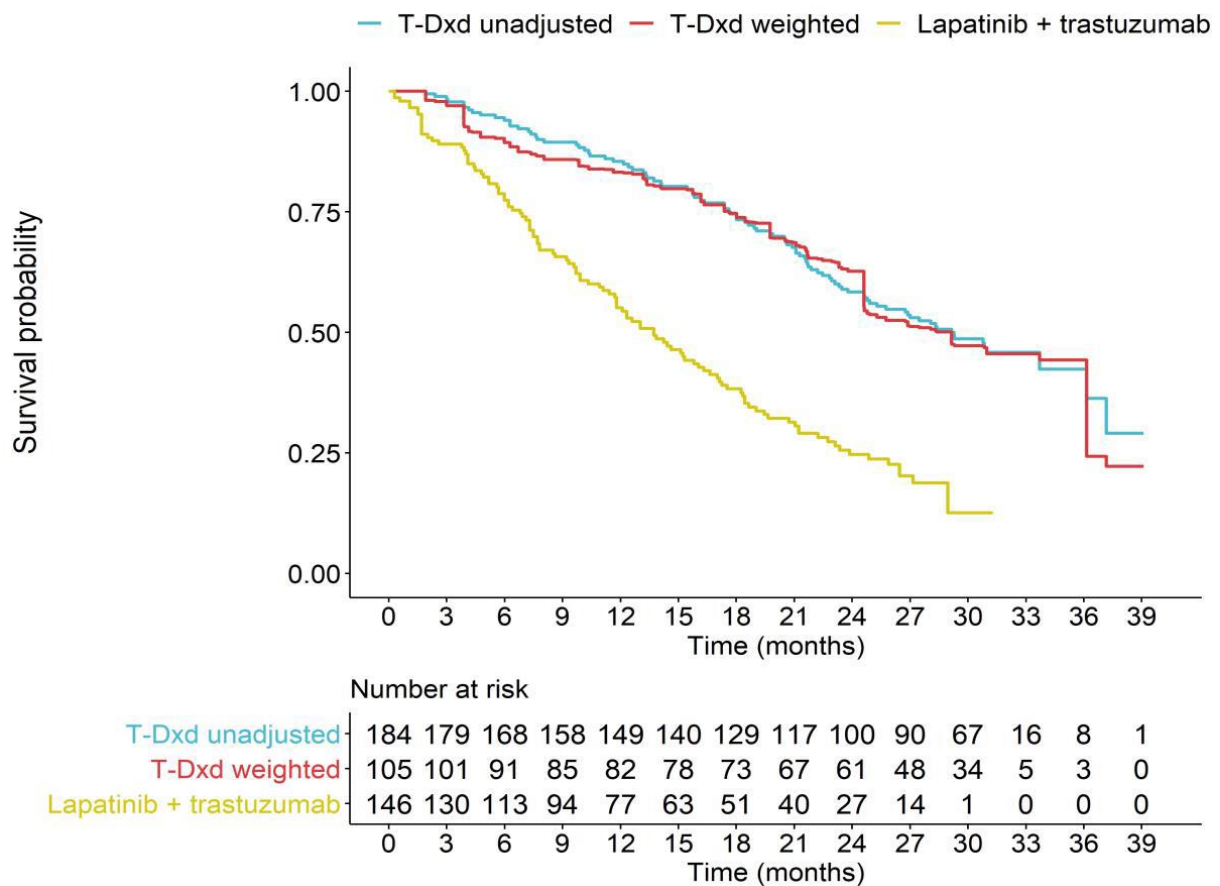


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Blackwell, 2012 mit Lapatinib und Trastuzumab.

TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Gavilá, 2020 unter Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab 79 Ereignisse bei 115 Patient*innen (68,7 %) (Tabelle 4-76). Das mediane Überleben betrug 21,45 Monate (95 %-KI [16,42; 27,15]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 38 Ereignisse bei 37,4 Patient*innen (100 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane Überleben betrug bei diesen Patient*innen 27,01 Monate (95 %-KI [17,38; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Trastuzumab aus der Studie von Gavilá, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,67 (95 %-KI [0,42; 1,07]; $p = 0,09$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ebenfalls ein Hazard Ratio von 0,67 (95 %-KI [0,49; 0,91]; $p < 0,05$) (Tabelle 4-77). Damit zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistischer Trend zugunsten der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab. In Abbildung 4-18 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

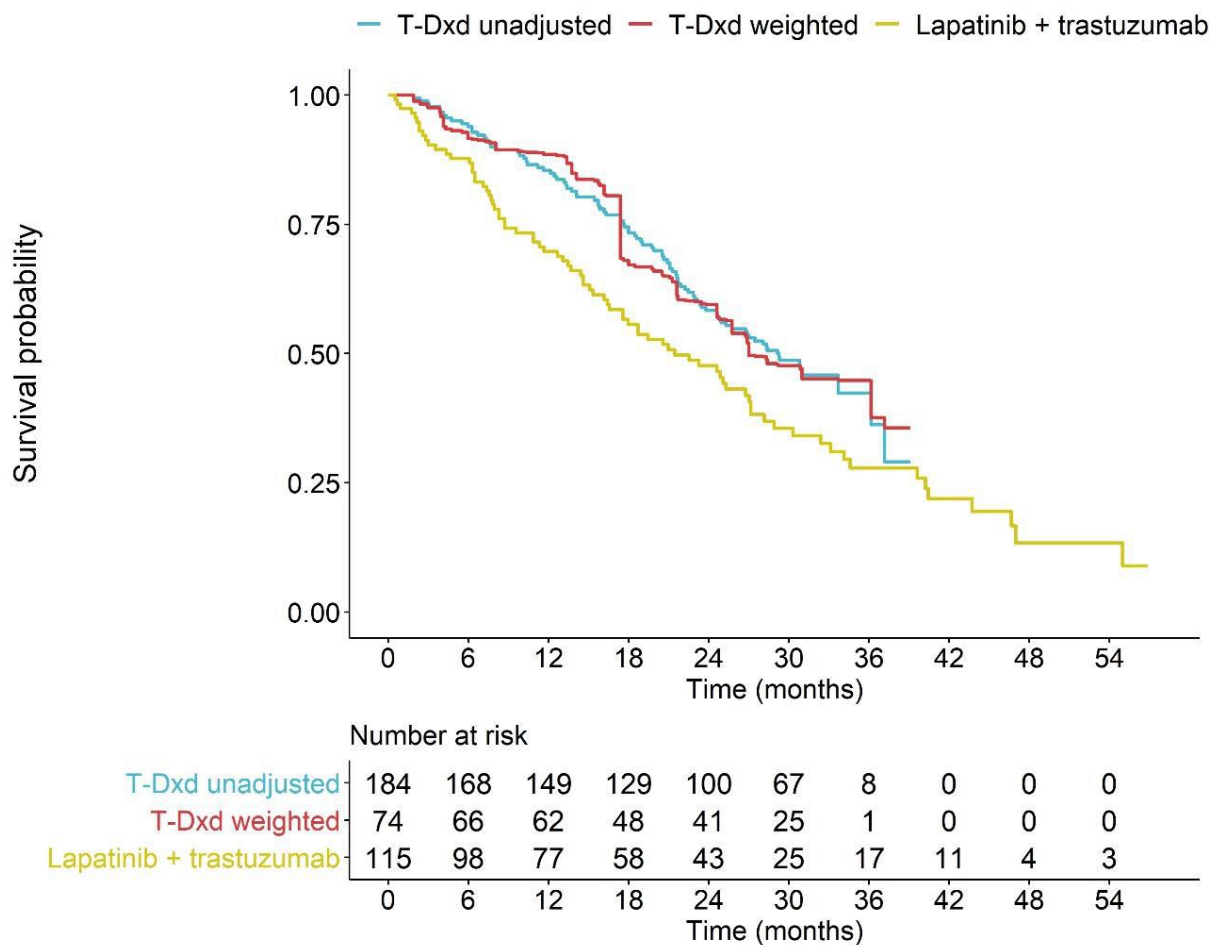


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Gavila, 2020 mit Lapatinib und Trastuzumab.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab aus den beiden Studien Blackwell, 2012 und Gavila, 2020 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,47 (95 %-KI [0,35; 0,63]) (Tabelle 4-77). Demnach reduzierte T-DXd in der Gesamtschau das Risiko unter der Behandlung zu versterben gegenüber der Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab. Abbildung 4-19 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten Effekte der Vergleiche auf Einzelstudienbene zugunsten von T-DXd gegenüber mit Lapatinib und Trastuzumab behandelten Patient*innen ($\tau^2 = 0,1285$; $I^2 = 73\%$; $p = 0,05$). Somit ist auch hier eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll.

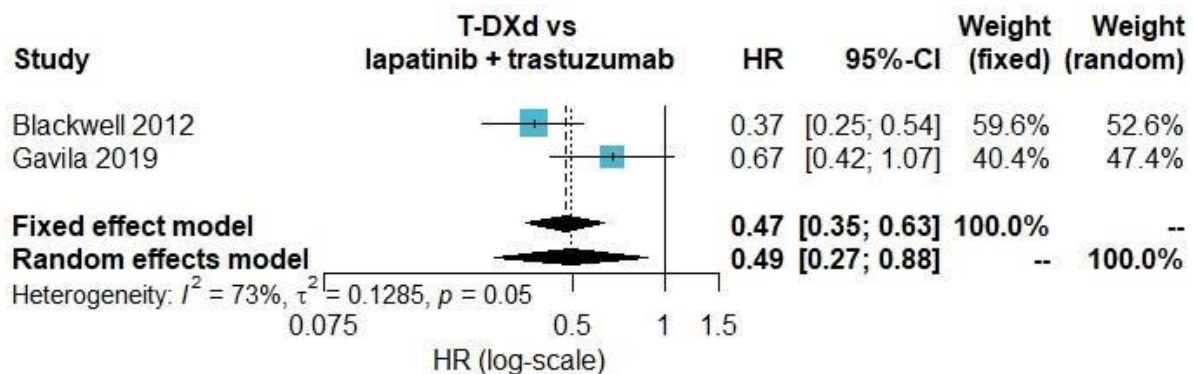


Abbildung 4-19: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Trastuzumab für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)

Wie in Tabelle 4-76 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Murthy, 2020 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Capecitabin und Trastuzumab 136 Ereignisse bei 202 Patient*innen (67,3 %) auf. Das mediane Überleben betrug 19,20 Monate (95 %-KI [16,32; 21,48]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 13 Ereignisse bei 23,6 Patient*innen (55,8 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane Überleben dieser Patient*innen war nicht bestimmbar (95 %-KI [21,14; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Capecitabin und Trastuzumab aus der Studie von Murthy, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,17; 0,59]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,58 (95 %-KI [0,44; 0,75]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-77). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zu versterben gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin und Trastuzumab. In Abbildung 4-20 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

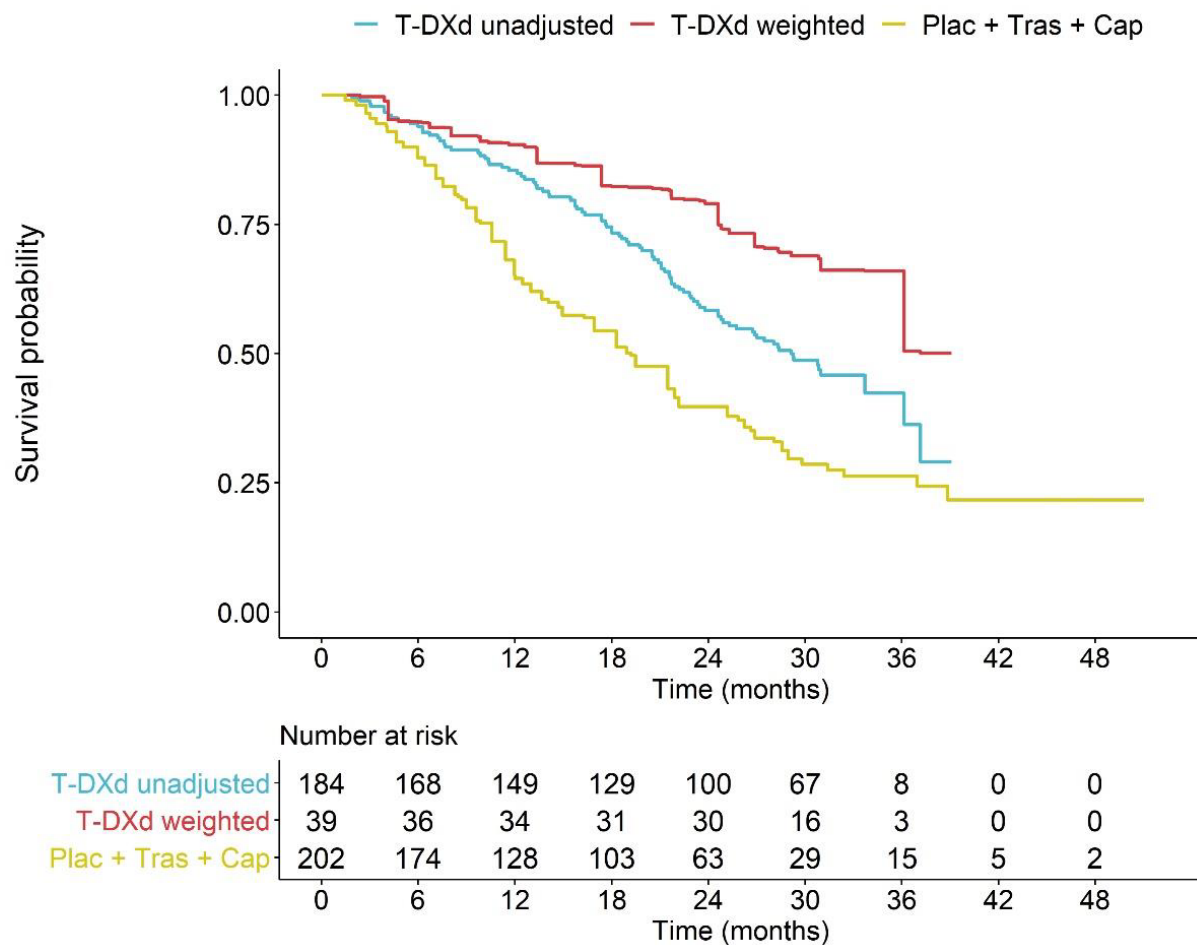


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Capecitabin und Trastuzumab.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Eine Meta-Analyse der Behandlungseffekte bzgl. des Endpunktes Gesamtüberleben von T-DXd gegenüber dem Komparator Capecitabin und Trastuzumab wurde nicht vorgenommen, da für den indirekten Vergleich auf Basis von MAIC nur eine Studie (Murthy, 2020) inkludiert wurde.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Kashiwaba, 2016 unter Behandlung mit T-DM1 38 Ereignisse bei 73 Patient*innen (52,1 %) (Tabelle 4-76). Das mediane Überleben betrug hierbei 30,61 Monate (95 %-KI [25,36; n.b.]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 55 Ereignisse bei 96,2 Patient*innen (57,2 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane Überleben lag bei 36,14 Monaten (95 %-KI [27,47; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Kashiwaba, 2016 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,81 (95 %-KI [0,52; 1,25]; $p = 0,33$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 1,07 (95 %-KI [0,73; 1,56]; $p = 0,74$) (Tabelle 4-77). Somit zeigte sich für das Gesamtüberleben kein Behandlungseffekt zwischen Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, und einer Behandlung mit T-DM1. In Abbildung 4-21 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

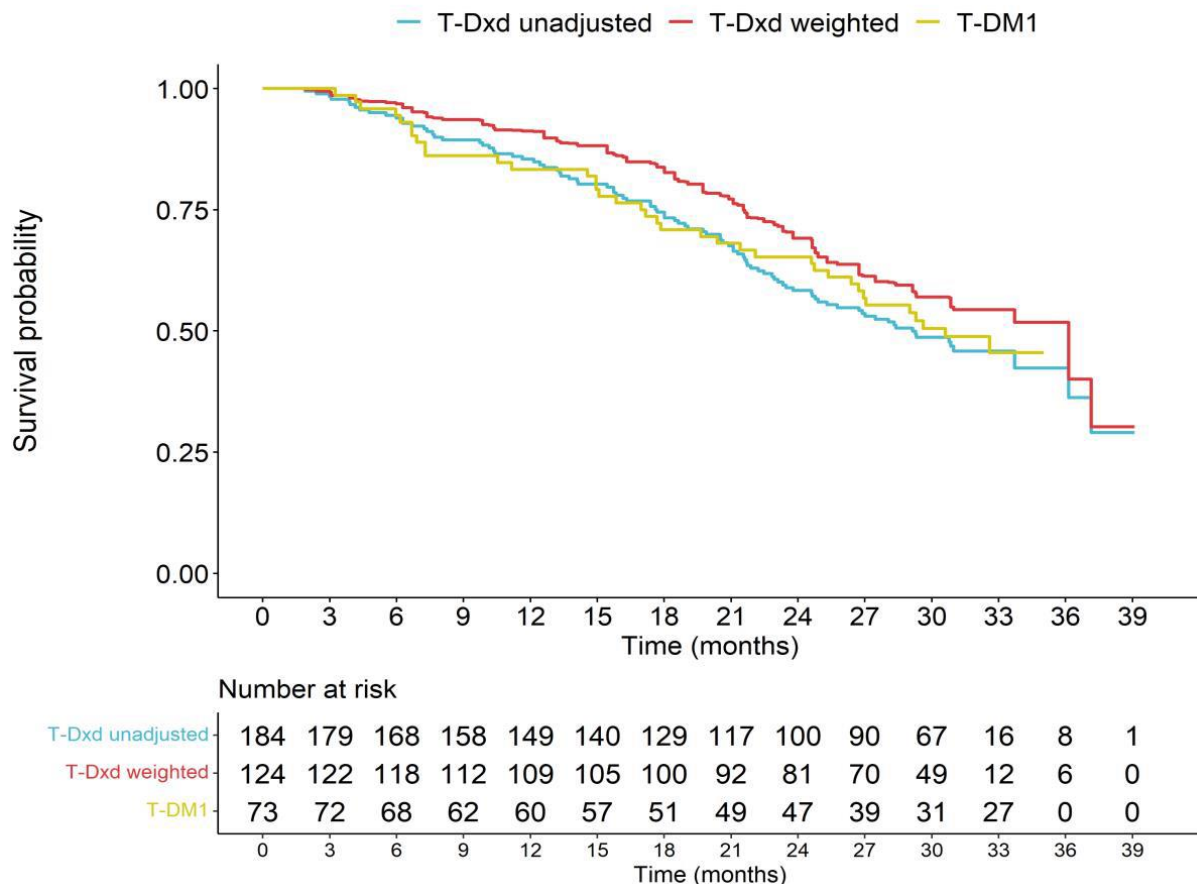


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kashiwaba, 2016 mit T-DM1.

TH3RESA Studie (Krop, 2017)

Wie in Tabelle 4-76 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Krop, 2017 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit T-DM1 225 Ereignisse bei 404 Patient*innen (55,7 %) auf. Das mediane Überleben betrug 22,68 Monate (95 %-KI [19,32; 26,98]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 48 Ereignisse bei 55,2 Patient*innen (92,0 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane Überleben betrug hierbei 29,14 Monate (95 %-KI [26,61; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Krop, 2017 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,75 (95 %-KI [0,52; 1,08]; $p = 0,12$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,76 (95 %-KI [0,59; 0,96]; $p < 0,05$) (Tabelle 4-77). Es zeigte sich somit kein Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben in der gewichteten Analyse zwischen T-DXd gegenüber der T-DM1-Therapie. Hinsichtlich der nicht-adjustierten Analyse konnte jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DXd im Vergleich zu einer Behandlung mit T-DM1 festgestellt werden. In Abbildung 4-22 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

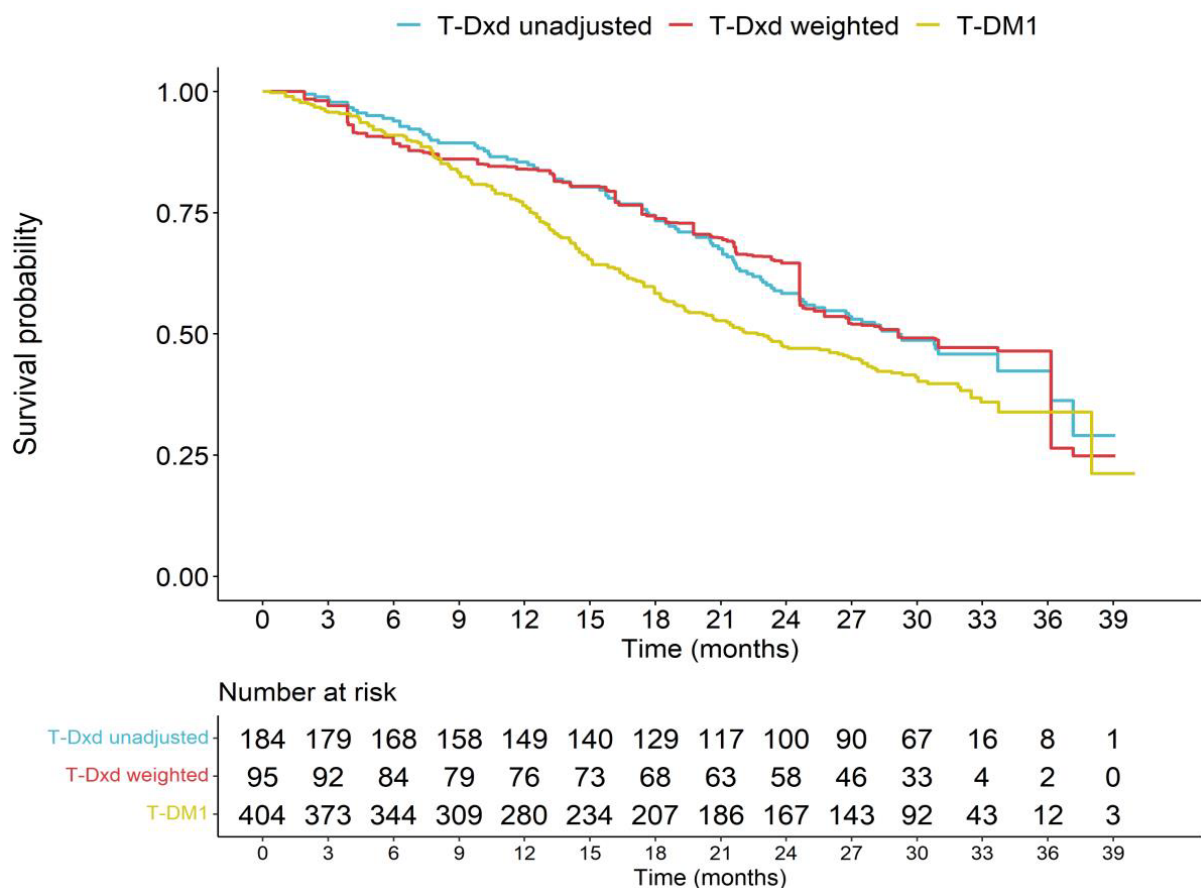


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2017 mit T-DM1.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit T-DM1 aus den beiden Studien JO22997 (Kashiwaba, 2016) und TH3RESA (Krop, 2017) für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,77 (95 %-KI [0,58; 1,02]) (Tabelle 4-77). Demnach zeigte sich für T-DXd eine numerische Reduktion des Risikos unter der Behandlung zu versterben gegenüber der Therapie mit T-DM1. Abbildung 4-23 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten Effekte aller Vergleiche auf Einzelstudienebene zugunsten von T-DXd zu mit T-DM1 behandelten Patient*innen, sowie die damit verbundene starke Homogenität der Ergebnisse ($\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$; $p = 0,79$). Somit ist eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll.

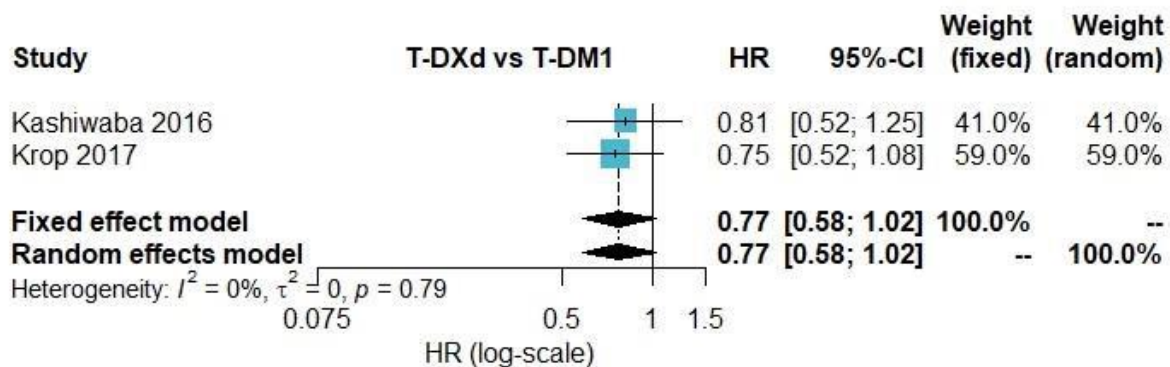


Abbildung 4-23: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. T-DM1 für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie von Murthy, 2020 unter Behandlung mit der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin 232 Ereignisse bei 410 Patient*innen (56,6 %) (Tabelle 4-76). Das mediane Überleben betrug 24,85 Monate (95 %-KI [21,32; 28,90]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 13 Ereignisse bei 26,2 Patient*innen (49,6 %), unter T-DXd-Therapie, auf. Das mediane Überleben war bei diesen Patient*innen nicht bestimmbar (95 %-KI [30,98; n.b.]), aufgrund der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ist jedoch anzunehmen, dass das mediane Überleben bei der entsprechend gewichteten Analyse von Patient*innen unter T-DXd-Therapie deutlich höher war als unter Behandlung mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin aus der Studie von Murthy, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,78]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,80 (95 %-KI [0,63; 1,01]; $p = 0,06$) (Tabelle 4-77). Somit zeigte sich für die gewichtete Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Therapie mit T-DXd für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin. In Abbildung 4-24 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

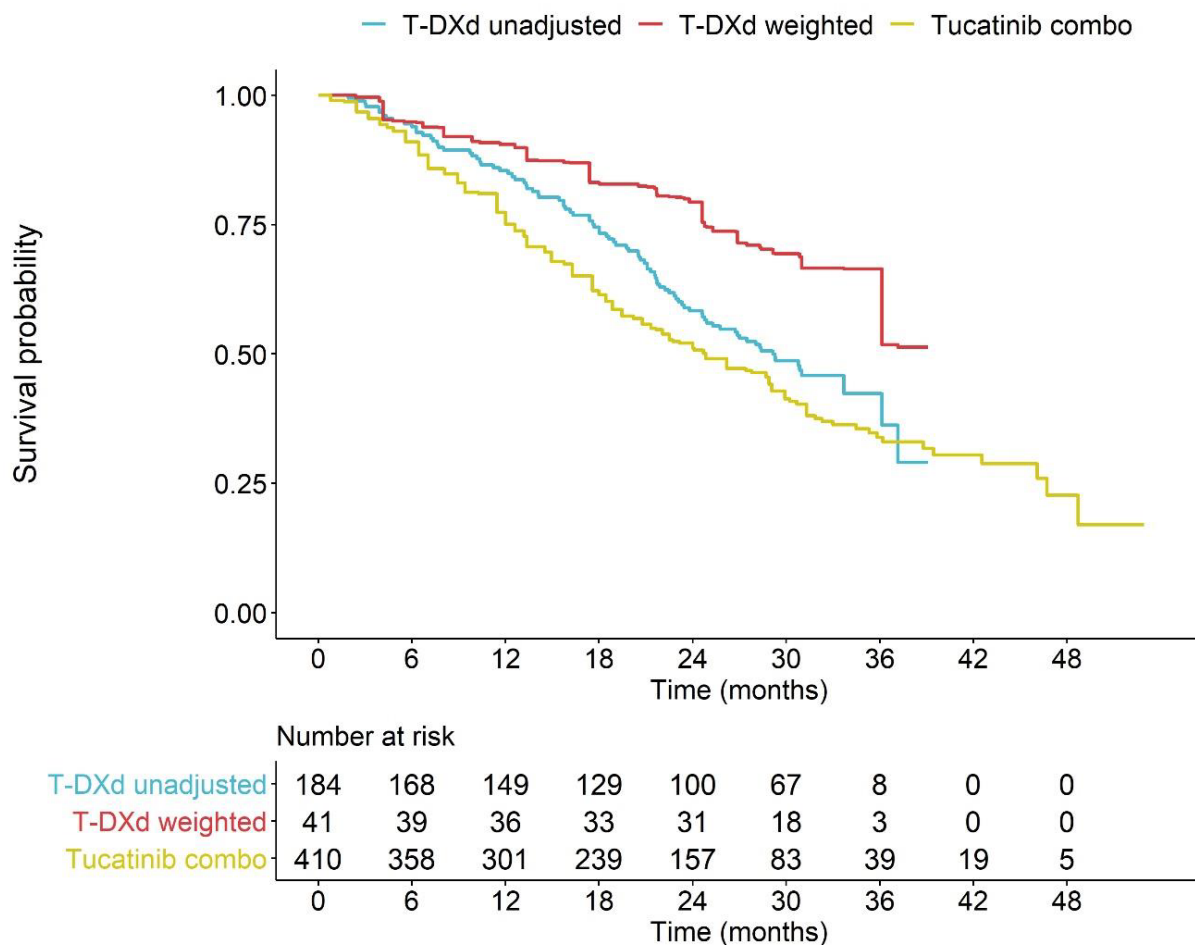


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt OS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.

Meta-Analyse zum Komparator Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Eine Meta-Analyse der Behandlungseffekte bzgl. des Endpunktes Gesamtüberleben von T-DXd gegenüber dem Komparator Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin wurde nicht vorgenommen, da für den indirekten Vergleich auf Basis von MAIC nur eine Studie (Murthy, 2020) inkludiert wurde.

Gesamtschau der Ergebnisse der MAIC für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Die oben präsentierten Analysen zum indirekten Vergleich auf Basis der MAIC von T-DXd mit dem Komparator Lapatinib und Capecitabin zeigen für alle inkludierten Studien (EGF100151 (Cameron, 2010); Cetin, 2014; Kroep, 2010 und NALA (Saura, 2020)) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patient*innen unter T-DXd-Therapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. Die Meta-Analyse der entsprechenden Daten weist für mit T-DXd behandelte Patient*innen ebenfalls einen erheblichen Behandlungsvorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben auf (Meta-Analyse: HR = 0,40; 95 %-KI [0,32; 0,50]).

Weiterhin zeigt sich ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zu versterben auch unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu dem Komparator Lapatinib und Trastuzumab in der Studie EGF104900 (Blackwell, 2012). In der Studie TRASTYVERE (Gavilá, 2020) ist für diesen Vergleich ein statistischer Trend zugunsten von T-DXd gegenüber Lapatinib und Trastuzumab zu erkennen. In der Meta-Analyse der entsprechenden Daten liegt wiederum ein Behandlungseffekt zugunsten von T-DXd vor (Meta-Analyse: HR = 0,47; 95 %-KI [0,35; 0,63]).

Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von mit T-DXd therapierten Patient*innen tritt darüber hinaus ebenfalls in dem Vergleich zu der HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020) mit dem Komparator Capecitabin und Trastuzumab auf (gewichtete Analyse: HR = 0,32; 95 %-KI [0,17; 0,59]; $p < 0,001$). Es konnte für diesen Vergleich keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Analysen für den indirekten Vergleich von T-DXd mit dem Komparator T-DM1 (Studien JO22997 (Kashiwaba, 2016); TH3RESA (Krop, 2017)) zeigen keinen Behandlungseffekt, wobei in der Meta-Analyse der entsprechenden Daten ein numerischer Vorteil von mit T-DXd behandelten Patient*innen festzustellen ist (Meta-Analyse: HR = 0,77; 95 %-KI [0,58; 1,02]).

In dem indirekten Vergleich von T-DXd mit dem Komparator der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin der HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020) ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der T-DXd-Therapie (gewichtete Analyse: HR = 0,43; 95 %-KI [0,24; 0,78]; $p < 0,01$). Es konnte für diesen Vergleich keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Diese Konsistenz der Ergebnisse über verschiedenen Komparatoren hinweg verdeutlicht den beträchtlichen, klinisch relevanten Vorteil einer Therapie mit T-DXd für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Im Vergleich der T-DXd-Therapie mit fünf verschiedenen Komparatoren zeigte sich in keiner der Analysen der Effekt einer statistisch signifikanten Unterlegenheit für T-DXd für den Endpunkt Gesamtüberleben.

4.3.2.3.6.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche von Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl Studien	Studie	Inter-vention	Lapatinib + Capecita-bin	Lapatinib + Trastu-zumab	Capecita-bin + Trastu-zumab	T-DM1	Tucatinib + Trastu-zumab + Capecitabin
1	DESTINY-Breast01	•					
5	Bian, 2014 EGF100151 Studie (Cameron, 2008) Cetin, 2014 Kroep, 2010 NALA Studie (Saura, 2020)		• • • • •				
2	EGF104900 Studie (Blackwell, 2012) TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)			• •			
1	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)				•		
4	TDM4258g Studie (Burris, 2011) JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016) TDM4374g Studie (Krop, 2012) TH3RESA Studie (Krop, 2017)				• • • •		
1	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)						•

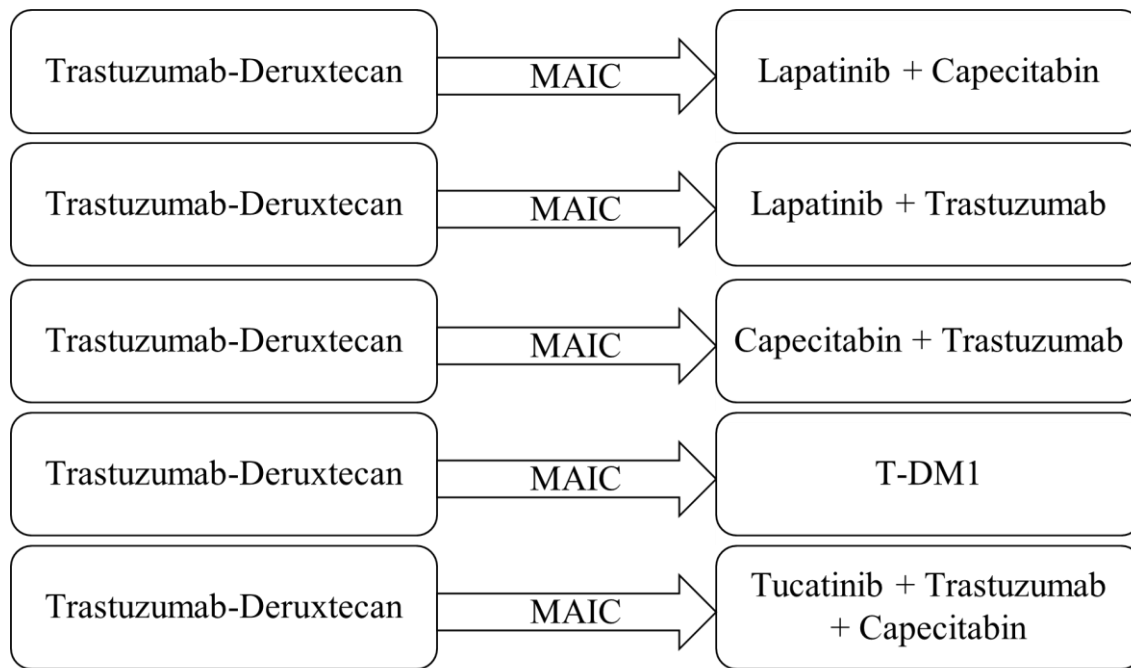


Abbildung 4-25: Struktur der MAIC für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast01	Der Endpunkt PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Eine klinische Progression ohne eine dokumentierte objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien wurde nicht als Progressionsereignis angesehen. Die Beurteilung einer Krankheitsprogression erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens. Diese wurde zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) durchgeführt und im Anschluss alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Tag 1 von Zyklus 1 bis zur letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung war definiert als das Datum, zu dem der Prüfarzt entschieden hatte, die Studienbehandlung zu beenden ($+ 7$ Tage). Die Analyse basierte auf der ITT-Population (EAS). Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 genutzt.
Bian, 2014	Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zum frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die therapeutische Wirksamkeit wurde einmal alle 6 Wochen (2 Behandlungszyklen) während der Behandlung gemäß den RECIST v1.1 Kriterien beurteilt.

Studie	Operationalisierung
EGF100151 Studie (Cameron, 2008)	Der Endpunkt PFS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Cetin, 2014	Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zum ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression.
Kroep, 2010	Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Wirksamkeit wurde alle 12 Wochen gemäß den RECIST v1.0 Kriterien bewertet. Die Patient*innen wurden alle drei Wochen und am Ende der Behandlung klinisch beurteilt.
NALA Studie (Saura, 2020)	Der Endpunkt PFS wurde erhoben durch ein verblindetes Prüfungskomitee und war definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient*innen wurden zensiert zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors oder bei Beginn einer neuen antitumoralen Therapie. Tumorbeurteilungen wurden alle 6 Wochen mittels CT und MRI durchgeführt. Baseline-MRT und Screening auf ZNS-Metastasen waren nicht vorgeschrieben. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	Der Endpunkt PFS wurde primär vom Prüfarzt gemäß RECIST v1.0 Kriterien erhoben. Details zur Operationalisierung des Endpunkts sind in der Publikation nicht gegeben.
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	keine Angaben
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	Der Endpunkt PFS wurde als primärer Endpunkt erhoben und wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression beurteilt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nach dem, was zuerst eintrat. Kontrastmittelverstärkte Spiral-CT, Positronen-Emissions-Tomografie-CT, oder Kontrast verstärkte MRI (oder Kombinationen davon) wurden alle 6 Wochen für 24 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt. Ein MRT des Kopfes war zu Studienbeginn erforderlich. Kontrast-MRT des Kopfes wurde bei Patient*innen mit Hirnmetastasen auf dem Baseline-Scan in den vorgenannten Abständen durchgeführt. Für die Analyse wurde die Population der ersten 480 randomisierten Patient*innen herangezogen.
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	Der Endpunkt PFS wurde sekundär vom Prüfarzt und einer unabhängigen radiologischen Einrichtung gemäß RECIST Kriterien erhoben. Die Tumorbeurteilung gemäß RECIST erfolgte in jedem zweiten Zyklus durch den Prüfarzt und retrospektiv durch eine unabhängige radiologische Einrichtung.
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	Der Endpunkt PFS wurde sekundär vom Prüfarzt und dem unabhängigen Prüfungskomitee erhoben. Das Ansprechen des Tumors wurde gemäß RECIST v1.1 Kriterien bei jedem zweiten Zyklus (d. h. alle 42 Tage) und bei der Visite am Ende der Behandlung beurteilt.
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	Der Endpunkt PFS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Tumorbeurteilungen erfolgten in jedem zweiten Zyklus vom Prüfarzt und nach Bedarf retrospektiv durch eine unabhängige radiologische Einrichtung.

Studie	Operationalisierung
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit vom Beginn der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß RECIST Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nach dem, was zuerst eintrat. Die Tumorbeurteilungen erfolgten alle 6 Wochen für die ersten 54 Wochen und danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression nach Einschätzung des Prüfarztes oder bis zum Tod. Die Tumoruntersuchungen wurden unabhängig von Dosisverzögerungen oder -unterbrechungen durchgeführt und bestanden aus CT- oder MRI-Scans des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens, einschließlich einer Beurteilung, wann immer möglich, aller bekannten und vermuteten Krankheitsherde. Die ITT-Population umschloss alle randomisierten Patient*innen, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.
Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; ICR: engl. independent central review; RECIST: engl. response evaluation criteria in solid tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; ITT: engl. intention to treat; EAS: engl. enrolled analysis set; CT: Computertomographie; MRI: engl. magnetic resonance imaging; ZNS: Zentrales Nervensystem; MRT: Magnetresonanztomographie.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast01	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bian, 2014	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
EGF100151 Studie (Cameron, 2010)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Cetin, 2014	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Kroep, 2010	hoch	nein	unklar	unklar	ja	hoch
NALA Studie (Saura, 2020)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	hoch	ja	unklar	unklar	ja	hoch
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	hoch	ja	unklar	unklar	ja	hoch
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	hoch	ja	unklar	ja	ja	niedrig
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	niedrig	nein	ja	unklar	ja	hoch

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) erfolgte auf Grundlage der verfügbaren Informationen für die einzelnen Studien und ist der ist Tabelle 4-71 und Tabelle 4-80 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien für indirekte Vergleiche – Gegenüberstellung des medianen Progressionsfreien Überlebens für nicht-adjustierte (deskriptive) sowie gewichtete (MAIC) Analysen der DESTINY-Breast01 Studie

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator
	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet	Jeweilige Studie	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet ^a	Jeweilige Studie
	n/N	n/ESS	n/N	Median (Monate) [95 %-KI]		
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin						
Bian, 2014	76/184	25/30,4	54/56	19,38 [14,09; 25,03]	22,18 [12,71; n.b.]	4,50 [3,05; 5,24]
EGF100151 Studie (Cameron, 2008)	76/184	66/129,9	182/182	19,38 [14,09; 25,03]	22,18 [14,09; n.b.]	6,50 [5,59; 7,82]
Cetin, 2014	76/184	27/30,8	171/203	19,38 [14,09; 25,03]	22,14 [4,76; n.b.]	7,06 [6,08; 8,05]
Kroep, 2010	76/184	9/14,6	79/83	19,38 [14,09; 25,03]	22,18 [2,56; n.b.]	3,85 [3,00; 4,80]
NALA Studie (Saura, 2020)	76/184	16/24,6	225/314	19,38 [14,09; 25,03]	n.b. [16,79; n.b.]	5,51 [4,26; 5,56]
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib						
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	76/184	44/62,2	134/148	19,38 [14,09; 25,03]	22,18 [15,21; n.b.]	2,52 [1,82; 3,64]
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	76/184	27/37,4	112/115	19,38 [14,09; 25,03]	22,14 [12,71; n.b.]	3,97 [3,17; 4,79]
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin						

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

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator	Trastuzumab-Deruxtecan	Trastuzumab-Deruxtecan	Komparator
	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet	Jeweilige Studie	DESTINY-Breast01 nicht-adjustiert	DESTINY-Breast01 gewichtet ^a	Jeweilige Studie
	n/N	n/ESS	n/N	Median (Monate) [95 %-KI]		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	76/184	13/24,2	96/160	19,38 [14,09; 25,03]	n.b. [16,79; n.b.]	5,64 [4,26; 7,34]
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)						
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	76/184	63/139,8	60/108	19,38 [14,09; 25,03]	22,14 [15,21; n.b.]	4,93 [3,93; 8,58]
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	76/184	46/96,2	47/73	19,38 [14,09; 25,03]	22,93 [15,21; n.b.]	5,62 [4,58; 8,22]
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	76/184	76/160,1	45/80	19,38 [14,09; 25,03]	17,81 [12,71; 23,52]	7,23 [4,60; 12,25]
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	76/184	38/55,2	224/404	19,38 [14,09; 25,03]	22,18 [16,79; n.b.]	6,21 [5,53; 6,87]
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin						
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	76/184	14/25,3	176/320	19,38 [14,09; 25,03]	n.b. [16,79; n.b.]	7,72 [7,52; 9,54]
a: Für eine Adjustierung der Patientencharakteristika für die indirekten Vergleiche von T-DXd mit den entsprechenden Vergleichstherapien wurden den Patient*innen unter T-DXd-Behandlung der Studie DESTINY-Breast01 statistische Gewichte zugeordnet. Zur Bestimmung der Gewichte wurde ein Propensity Score Matching angewandt. Abkürzungen: n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset mit Ereignis („Krankheitsprogression“, „Tod“); N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; ESS: engl. effective sample size, effektive Stichprobengröße; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.						

Tabelle 4-82: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studien für deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC) für nicht-adjustierte sowie gewichtete Analysen der Studie DESTINY-Breast01

Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert	
	Nicht-adjustierte Analyse	Gewichtete Analyse
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin		
Bian, 2014	0,18 [0,13; 0,26]; < 0,001	0,16 [0,08; 0,32]; < 0,001
EGF100151 Studie (Cameron, 2008)	0,27 [0,21; 0,36]; < 0,001	0,24 [0,17; 0,33]; < 0,001
Cetin, 2014	0,37 [0,28; 0,48]; < 0,001	0,41 [0,23; 0,75]; < 0,01
Kroep, 2010	0,17 [0,12; 0,24]; < 0,001	0,18 [0,06; 0,56]; < 0,01
NALA Studie (Saura, 2020)	0,23 [0,18; 0,31]; < 0,001	0,16 [0,08; 0,29]; < 0,001
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,23 [0,18; 0,30];
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib		
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	0,13 [0,09; 0,18]; < 0,001	0,11 [0,07; 0,18]; < 0,001
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)	0,20 [0,15; 0,27]; < 0,001	0,18 [0,10; 0,31]; < 0,001
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,13 [0,09; 0,19];
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,32 [0,22; 0,46]; < 0,001	0,18 [0,09; 0,36]; < 0,001

Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert	
	Nicht-adjustierte Analyse	Gewichtete Analyse
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)		
TDM4258g Studie (Burriss, 2011)	0,33 [0,23; 0,48]; < 0,001	0,32 [0,21; 0,47]; < 0,001
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)	0,32 [0,22; 0,47]; < 0,001	0,25 [0,15; 0,39]; < 0,001
TDM4374g Studie (Krop, 2012)	0,43 [0,29; 0,63]; < 0,001	0,49 [0,33; 0,73]; < 0,001
TH3RESA Studie (Krop, 2017)	0,27 [0,20; 0,37]; < 0,001	0,21 [0,13; 0,35]; < 0,001
Meta-Analyse	nicht durchgeführt	0,32 [0,26; 0,40];
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin		
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001	0,36 [0,20; 0,66]; < 0,01
a: Hazard Ratio bestimmt anhand von einem gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate bestimmt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.		

In der Tabelle 4-81 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd sowie aus Studien, die für den Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) herangezogen wurden, dargestellt. Es wurden jeweils die Daten der Ereigniszahlen und des medianen progressionsfreien Überlebens für die nicht-adjustierte und die gewichtete Analyse gegenübergestellt. Hinsichtlich der nicht-adjustierten Daten zeigten sich unter der Behandlung mit T-DXd 76 Ereignisse bei 184 Patient*innen (41,3 %). Die Zeit des medianen progressionsfreien Überlebens betrug hierbei 19,38 Monate (95 %-KI [14,09; 25,03]). In Tabelle 4-82 ist weiterhin der entsprechende Behandlungseffekt von T-DXd (Studie DESTINY-Breast01) im Vergleich zu den für die MAIC herangezogenen Studien für die nicht-adjustierten und die gewichteten Analysen zu finden. In Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-41 werden die Kaplan-Meier-Analysen sowie die Forest Plots zu den entsprechenden Meta-Analysen der Daten dargestellt.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Bian, 2014

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Bian, 2014 unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin 54 Ereignisse bei 56 Patient*innen (96,4 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,50 Monate (95 %-KI [3,05; 5,24]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 25 Ereignisse bei 30,4 Patient*innen (82,2 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser Patient*innen betrug 22,18 Monate (95 %-KI [12,71; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Bian, 2014 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,16 (95 %-KI [0,08; 0,32]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,13; 0,26]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Somit zeigte sich unter Behandlung mit T-DXd ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-26 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

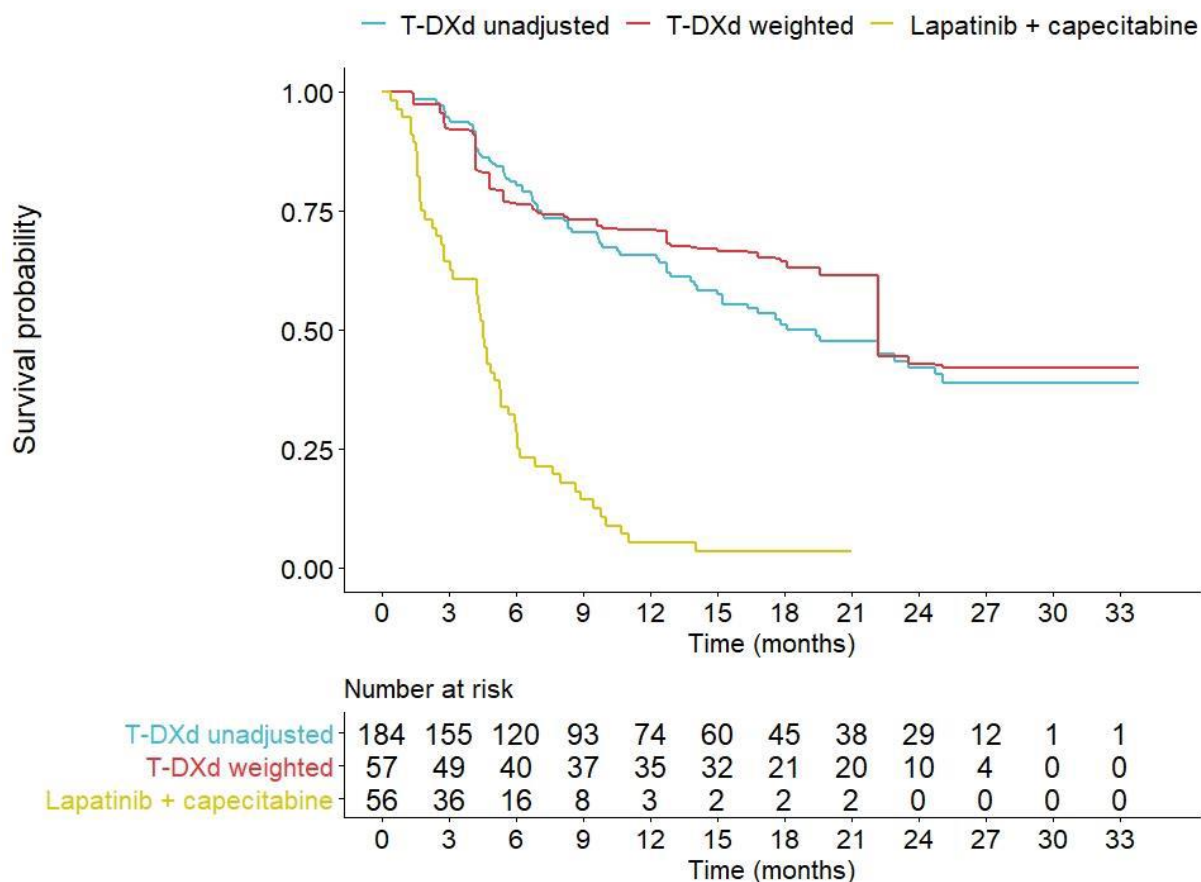


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Bian, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.

EGF100151 Studie (Cameron, 2008)

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Cameron, 2008 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Capecitabin 182 Ereignisse bei 182 Patient*innen (100,0 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,50 Monate (95 %-KI [5,59; 7,82]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 66 Ereignisse bei 129,9 Patient*innen (50,8 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 22,18 Monate (95 %-KI [14,09; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Cameron, 2008 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,24 (95 %-KI [0,17; 0,33]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,27 (95 %-KI [0,21; 0,36]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-27 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

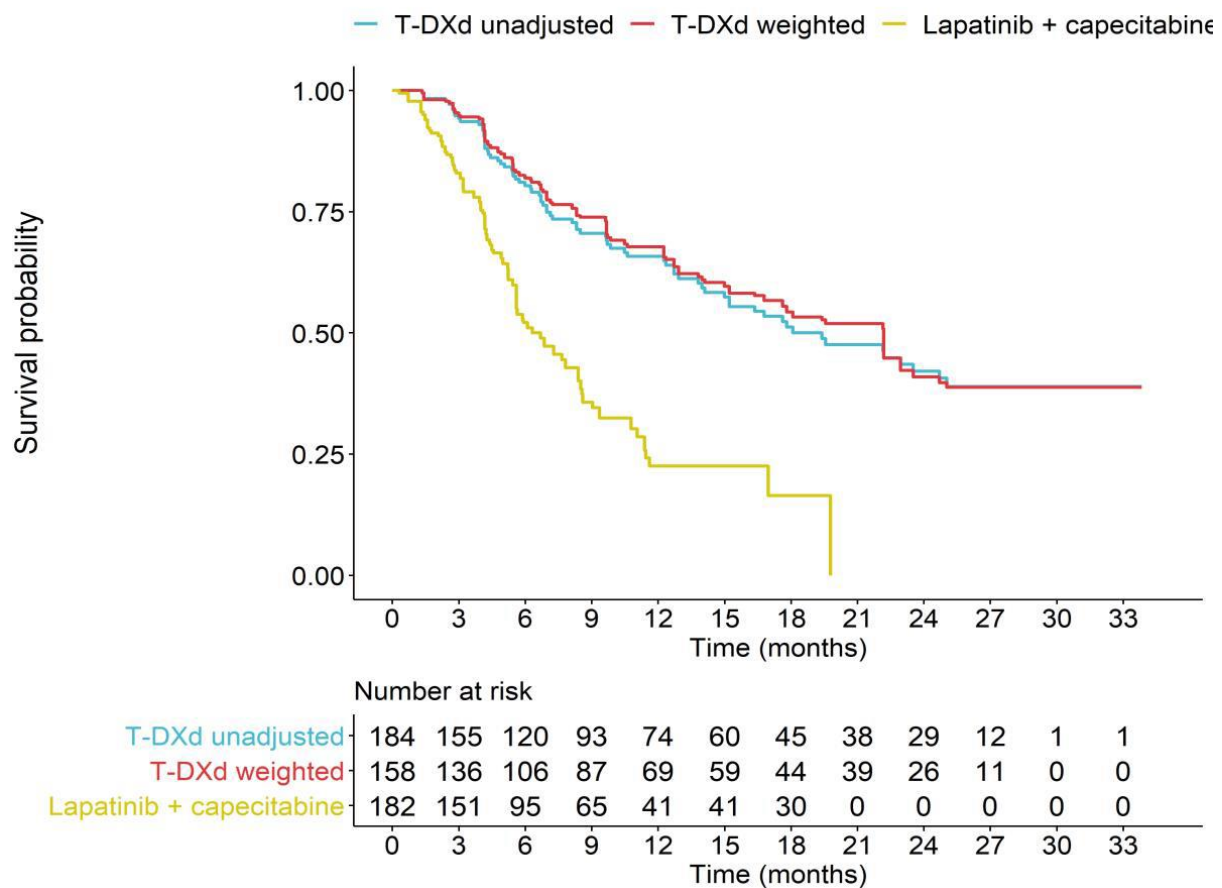


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cameron, 2008 mit Lapatinib und Capecitabin.

Cetin, 2014

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Cetin, 2014 unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin 171 Ereignisse bei 203 Patient*innen (84,2 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,06 Monate (95 %-KI [6,08; 8,05]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 27 Ereignisse bei 30,8 Patient*innen (87,7 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser Patient*innen betrug 22,14 Monate (95 %-KI [4,76; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Cetin, 2014 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,41 (95 %-KI [0,23; 0,75]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI [0,28; 0,48]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Somit zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben und auch hier eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit

Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-28 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

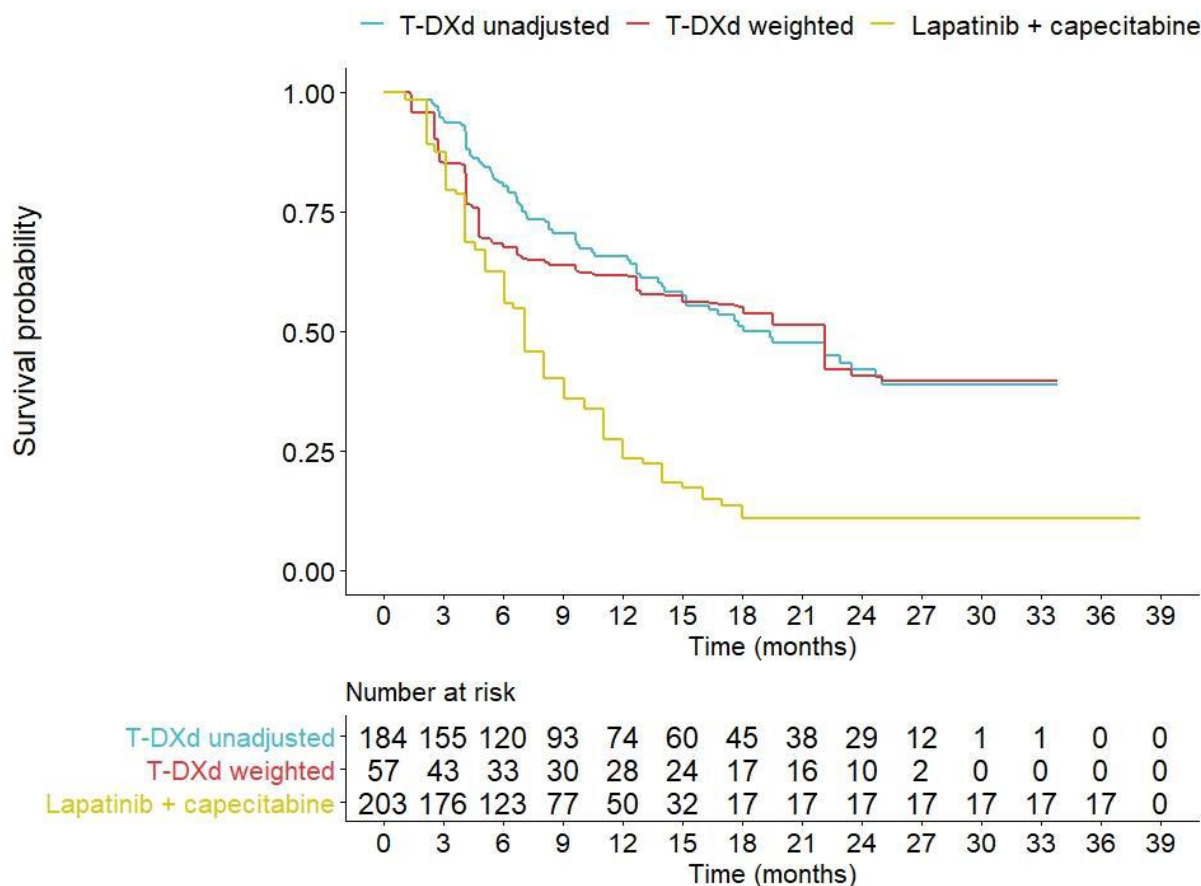


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Cetin, 2014 mit Lapatinib und Capecitabin.

Kroep, 2010

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Kroep, 2010 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Capecitabin 79 Ereignisse bei 83 Patient*innen (95,2 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,85 Monate (95 %-KI [3,00; 4,80]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 9 Ereignisse bei 14,6 Patient*innen (61,6 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 22,18 Monate (95 %-KI [2,56; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Kroep, 2010 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,06; 0,56]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,17 (95 %-KI [0,12;

0,24]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd wie auch für die vorherigen indirekten Vergleiche ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit gegenüber einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-29 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

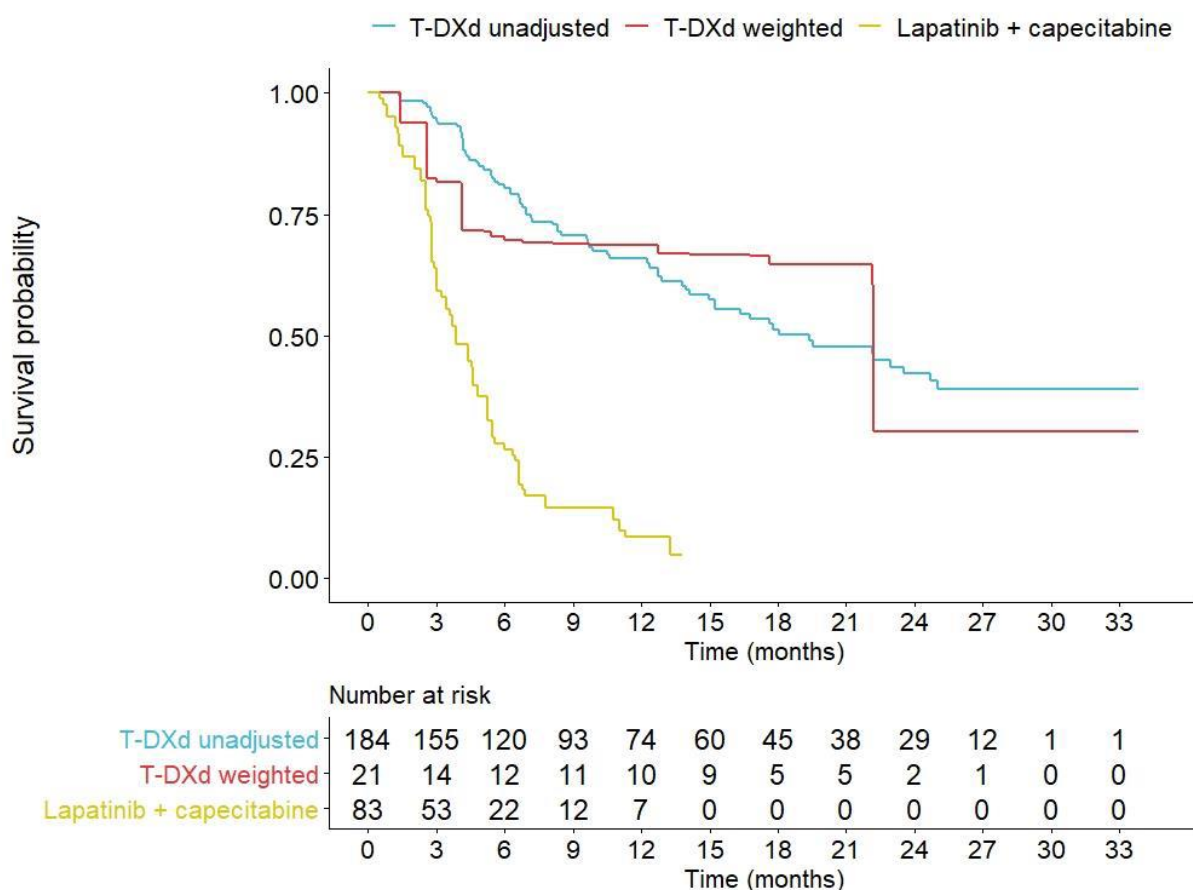


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kroep, 2010 mit Lapatinib und Capecitabin.

NALA Studie (Saura, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Saura, 2020 unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin 225 Ereignisse bei 314 Patient*innen (71,7 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,51 Monate (95 %-KI [4,26; 5,56]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 16 Ereignisse bei 24,6 Patient*innen (65,0 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser Patient*innen war nicht bestimmbar (95 %-KI [16,79; n.b.]). Aufgrund der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ist jedoch anzunehmen, dass das mediane progressionsfreie Überleben bei

der entsprechend gewichteten Analyse von Patient*innen unter T-DXd-Therapie auch hier deutlich höher war als unter Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin.

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Capecitabin aus der Studie von Saura, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,16 (95 %-KI [0,08; 0,29]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,23 (95 %-KI [0,18; 0,31]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Somit zeigte sich unter Behandlung mit T-DXd ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin. In Abbildung 4-30 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

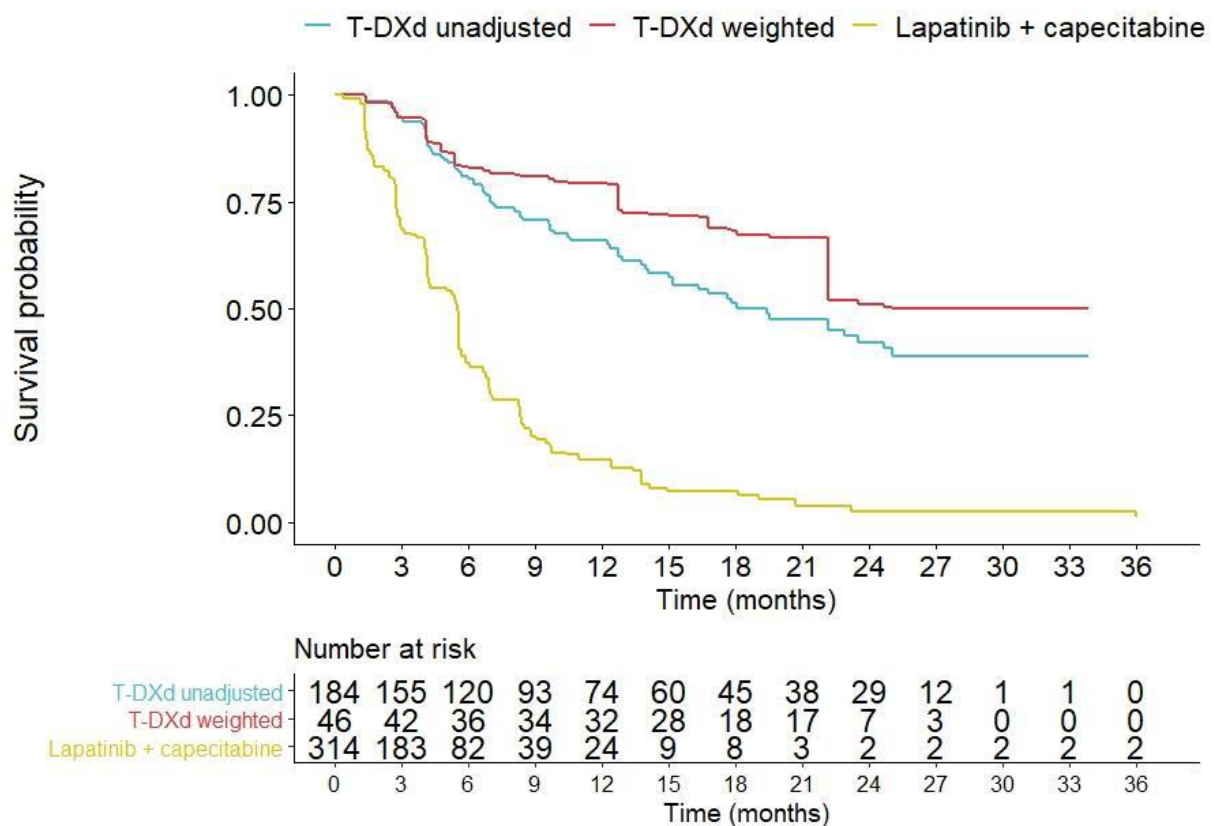


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Saura, 2020 mit Lapatinib und Capecitabin.

Meta-Analyse zum Komparator Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit Lapatinib und Capecitabin aus den fünf Studien Bian, 2014, EGF100151 (Cameron, 2010), Cetin, 2014, Kroep, 2010 und NALA (Saura, 2020) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hazard Ratio von 0,23 (95 %-KI [0,18; 0,30]) (Tabelle 4-82). Demnach reduzierte T-DXd auch in der Gesamtschau das Risiko unter der Behandlung eine Krankheitsprogression zu erleben gegenüber der Therapie mit Lapatinib und Capecitabin erheblich. Abbildung 4-31 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten Effekte aller Vergleiche auf Einzelstudienebene zugunsten von T-DXd zu mit Lapatinib und Capecitabin behandelten Patient*innen sowie die damit verbundene Homogenität der Ergebnisse ($\tau^2 = 0,0501$; $I^2 = 35$ %; $p = 0,19$). Somit ist eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll.

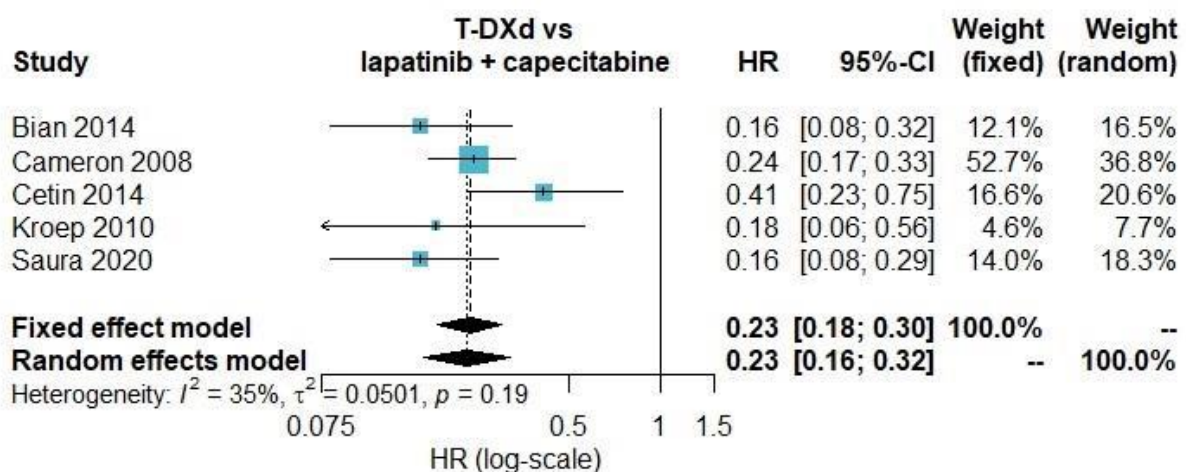


Abbildung 4-31: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Capecitabin für den Endpunkt PFS.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Blackwell, 2012 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab 134 Ereignisse bei 148 Patient*innen (90,5 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,52 Monate (95 %-KI [1,82; 3,64]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 44 Ereignisse bei 62,2 Patient*innen (70,7 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug hierbei 22,18 Monate (95 %-KI [15,21; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Trastuzumab aus der Studie von Blackwell, 2012 ergab sich

in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,11 (95 %-KI [0,07; 0,18]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,13 (95 %-KI [0,09; 0,18]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab. In Abbildung 4-32 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

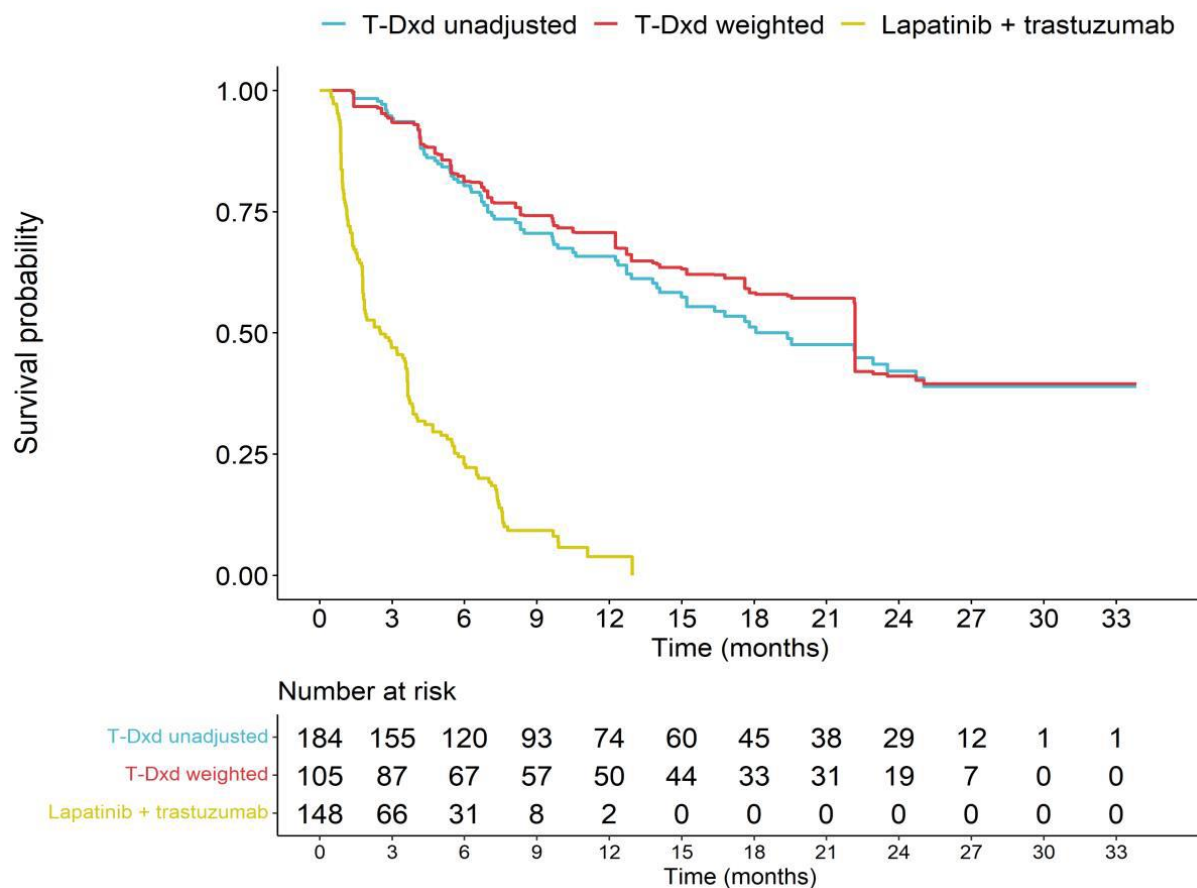


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Blackwell, 2012 mit Lapatinib und Trastuzumab.

TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Gavilá, 2020 unter Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab 112 Ereignisse bei 115 Patient*innen (97,4 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,79 Monate (95 %-KI [3,17; 4,79]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 27 Ereignisse bei 37,4 Patient*innen (72,2 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei diesen Patient*innen 22,14 Monate (95 %-KI [12,71; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Lapatinib und Trastuzumab aus der Studie von Gavilá, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,10; 0,31]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,20 (95 %-KI [0,15; 0,27]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Damit zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil des Endpunktes PFS und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu einer Behandlung mit Lapatinib und Trastuzumab. In Abbildung 4-33 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

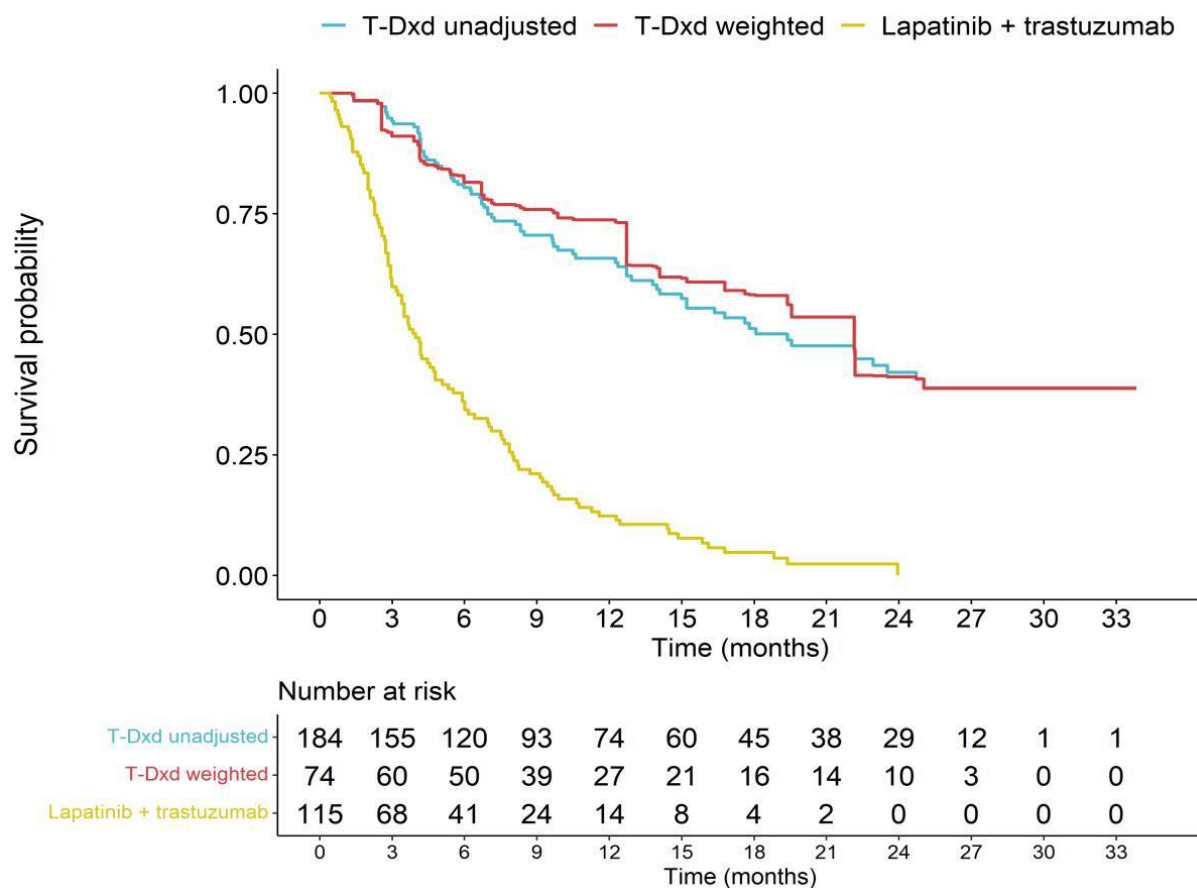


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Gavilá, 2020 mit Lapatinib und Trastuzumab.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab aus den beiden Studien Blackwell, 2012 und Gavilá, 2020 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hazard Ratio von 0,13 (95 %-KI [0,09; 0,19]) (Tabelle 4-82). Demnach kommt es durch T-DXd auch in der Gesamtschau zu einer drastischen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression gegenüber der Therapie mit Lapatinib und Trastuzumab. Abbildung 4-34 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten Effekte der Vergleiche auf Einzelstudienebene zugunsten von T-DXd gegenüber mit Lapatinib und Trastuzumab behandelten Patient*innen sowie die damit verbundene Homogenität der Ergebnisse ($\tau^2 = 0,0367$; $I^2 = 36\%$; $p = 0,21$). Somit ist auch hier eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll.

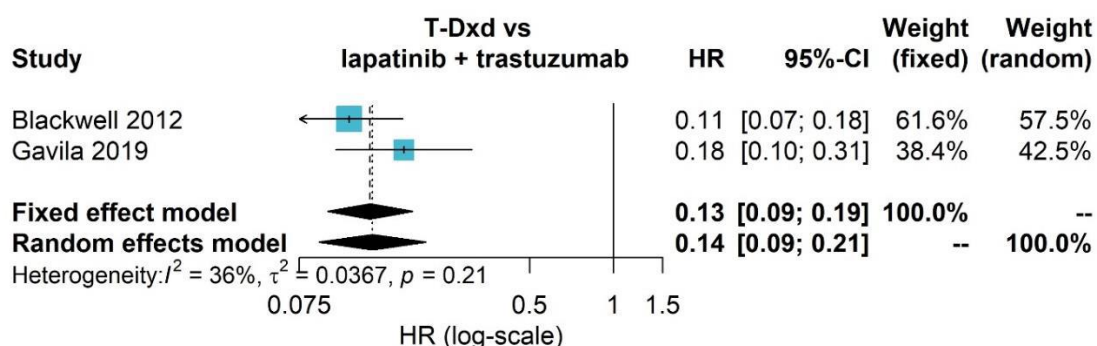


Abbildung 4-34: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. Lapatinib und Trastuzumab für den Endpunkt PFS.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Murthy, 2020 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Capecitabin und Trastuzumab 96 Ereignisse bei 160 Patient*innen (60,0 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,64 Monate (95 %-KI [4,26; 7,34]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 13 Ereignisse bei 24,2 Patient*innen (53,7 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser Patient*innen war nicht bestimmbar (95 %-KI [16,79; n.b.]). Aufgrund der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ist jedoch anzunehmen, dass das mediane progressionsfreie Überleben bei der entsprechend gewichteten Analyse von Patient*innen unter T-DXd-Therapie deutlich höher war als unter Behandlung mit Capecitabin und Trastuzumab.

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Capecitabin und Trastuzumab aus der Studie von Murthy, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,18 (95 %-KI [0,09; 0,36]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,22;

0,46]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin und Trastuzumab. In Abbildung 4-35 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

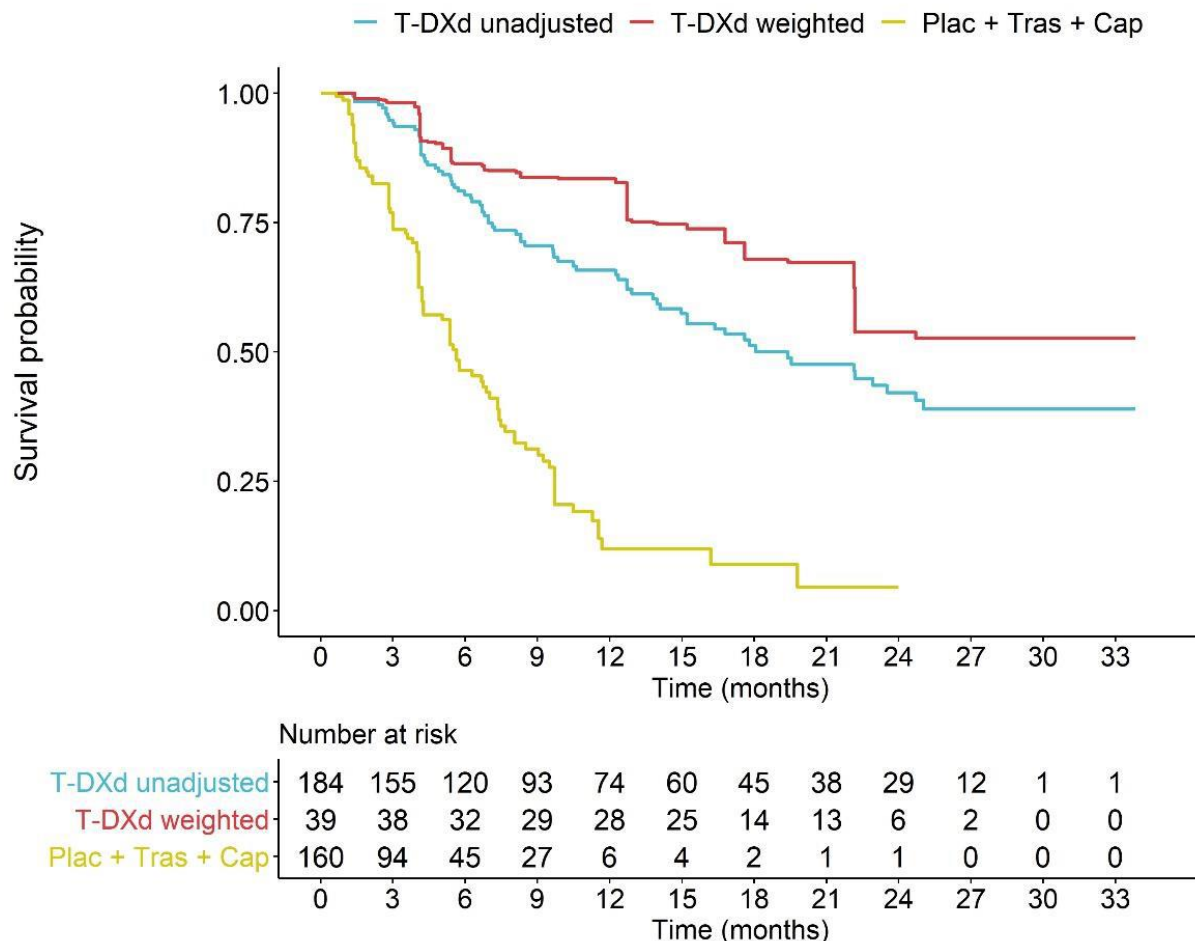


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Capecitabin und Trastuzumab.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Eine Meta-Analyse der Behandlungseffekte bzgl. des Endpunktes Progressionsfreies Überleben von T-DXd gegenüber dem Komparator Capecitabin und Trastuzumab wurde nicht vorgenommen, da für den indirekten Vergleich auf Basis von MAIC nur eine Studie (Murthy, 2020) inkludiert wurde.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)*TDM4258g Studie (Burris, 2011)*

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Burris, 2011 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit T-DM1 60 Ereignisse bei 108 Patient*innen (55,6 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,93 Monate (95 %-KI [3,93; 8,58]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 63 Ereignisse bei 139,8 Patient*innen (45,1 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser Patient*innen betrug 22,14 Monate (95 %-KI [15,21; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Burris, 2011 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,21; 0,47]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,33 (95 %-KI [0,23; 0,48]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit T-DM1. In Abbildung 4-36 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

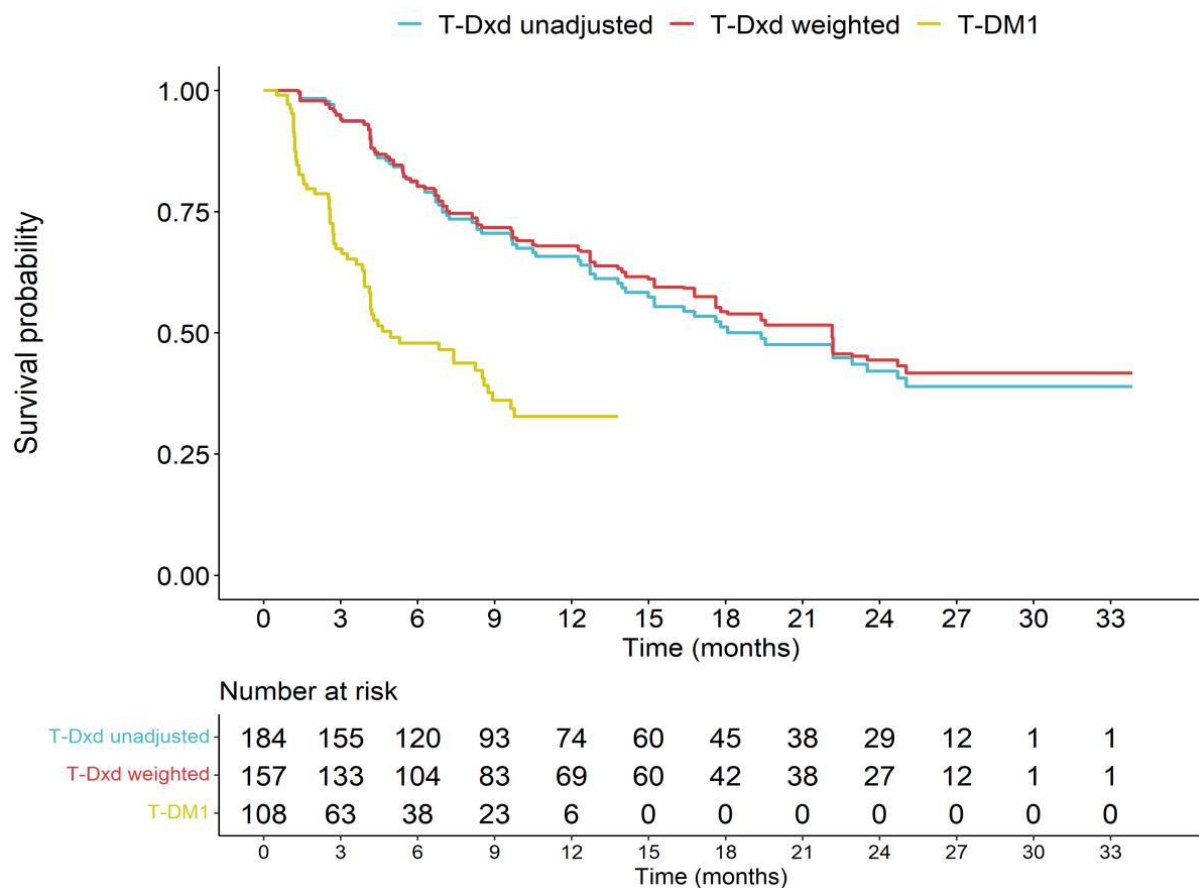


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Burris, 2011 mit T-DM1.

JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Kashiwaba, 2016 unter Behandlung mit T-DM1 47 Ereignisse bei 73 Patient*innen (64,4 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug hierbei 5,62 Monate (95 %-KI [4,58; 8,22]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 46 Ereignisse bei 96,2 Patient*innen (47,8 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 22,93 Monaten (95 %-KI [15,21; n.b.]).

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekte von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Kashiwaba, 2016 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,25 (95 %-KI [0,15; 0,39]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,22; 0,47]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Somit zeigte sich unter Behandlung mit T-DXd für das Progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil und eine erheblich verlängerte

progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit T-DM1. In Abbildung 4-37 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

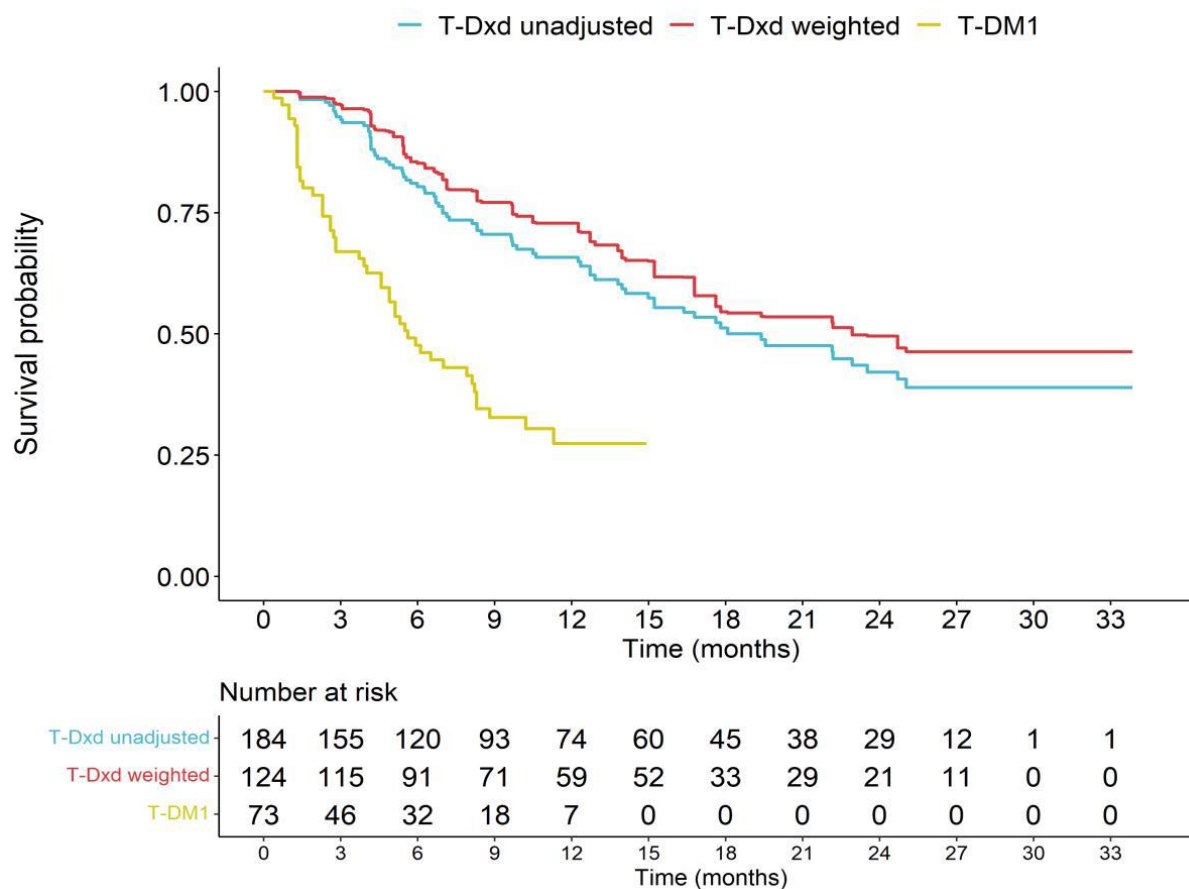


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Kashiwaba, 2016 mit T-DM1.

TDM4374g Studie (Krop, 2012)

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Krop, 2012 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit T-DM1 45 Ereignisse bei 80 Patient*innen (56,3 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,23 Monate (95 %-KI [4,60; 12,25]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 76 Ereignisse bei 160,1 Patient*innen (47,5 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug hierbei 17,81 Monate (95 %-KI [12,71; 23,52]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Krop, 2012 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,49 (95 %-KI [0,33; 0,73]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,43 (95 %-KI [0,29; 0,63]; $p < 0,001$)

(Tabelle 4-82). Es zeigte sich unter Therapie mit T-DXd ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression im Vergleich zu einer Behandlung mit T-DM1. In Abbildung 4-38 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

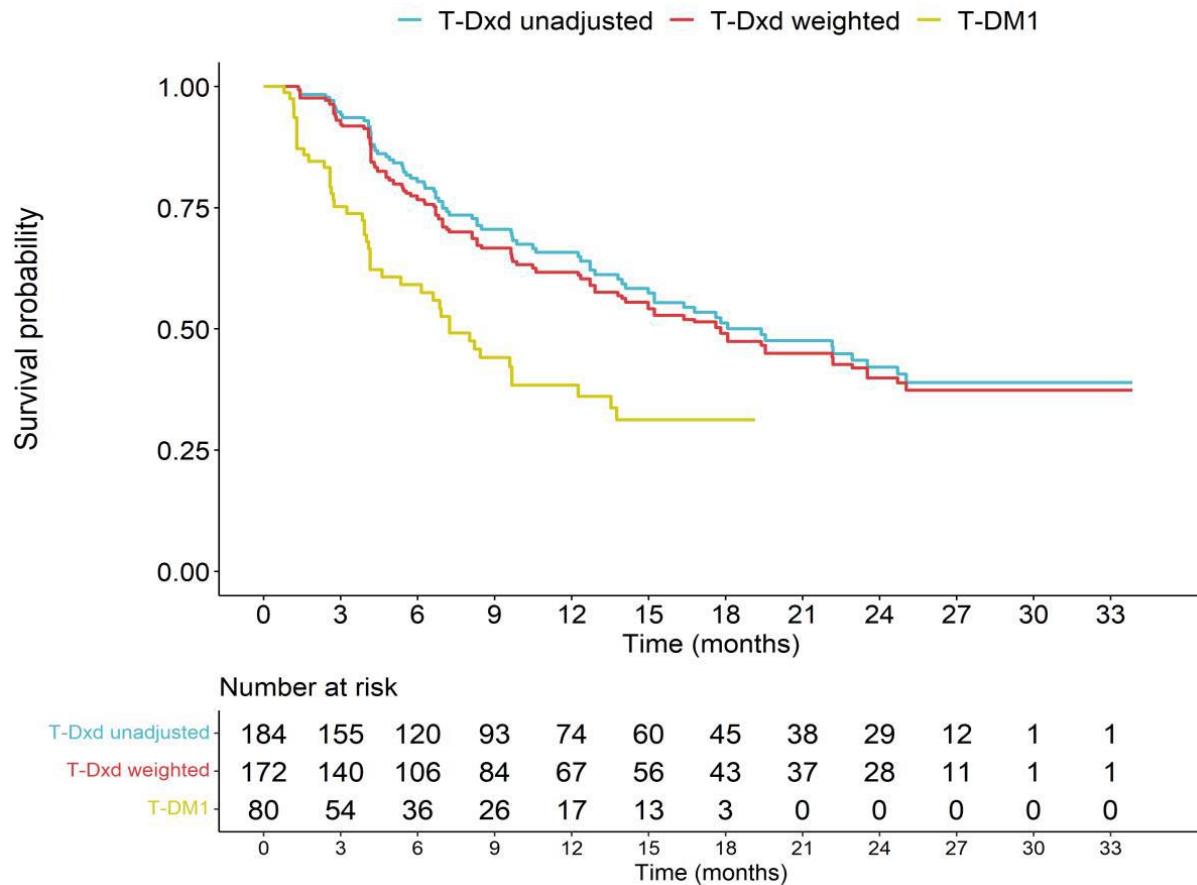


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2012 mit T-DM1.

TH3RESA Studie (Krop, 2017)

Wie in Tabelle 4-81 gezeigt, traten hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Krop, 2017 im Beobachtungszeitraum unter Therapie mit T-DM1 224 Ereignisse bei 404 Patient*innen (55,4 %) auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,21 Monate (95 %-KI [5,53; 6,87]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 wurden 38 Ereignisse bei 55,2 Patient*innen (68,8 %), die T-DXd erhielten, festgestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug hierbei 22,18 Monate (95 %-KI [16,79; n.b.]).

Für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber T-DM1 aus der Studie von Krop, 2017 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,21 (95 %-KI [0,13; 0,35]; $p < 0,001$) und ergänzend dazu in

der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,27 (95 %-KI [0,20; 0,37]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Es zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von T-DXd in der gewichteten Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und eine erheblich verlängerte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu einer Behandlung mit T-DM1. In Abbildung 4-39 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

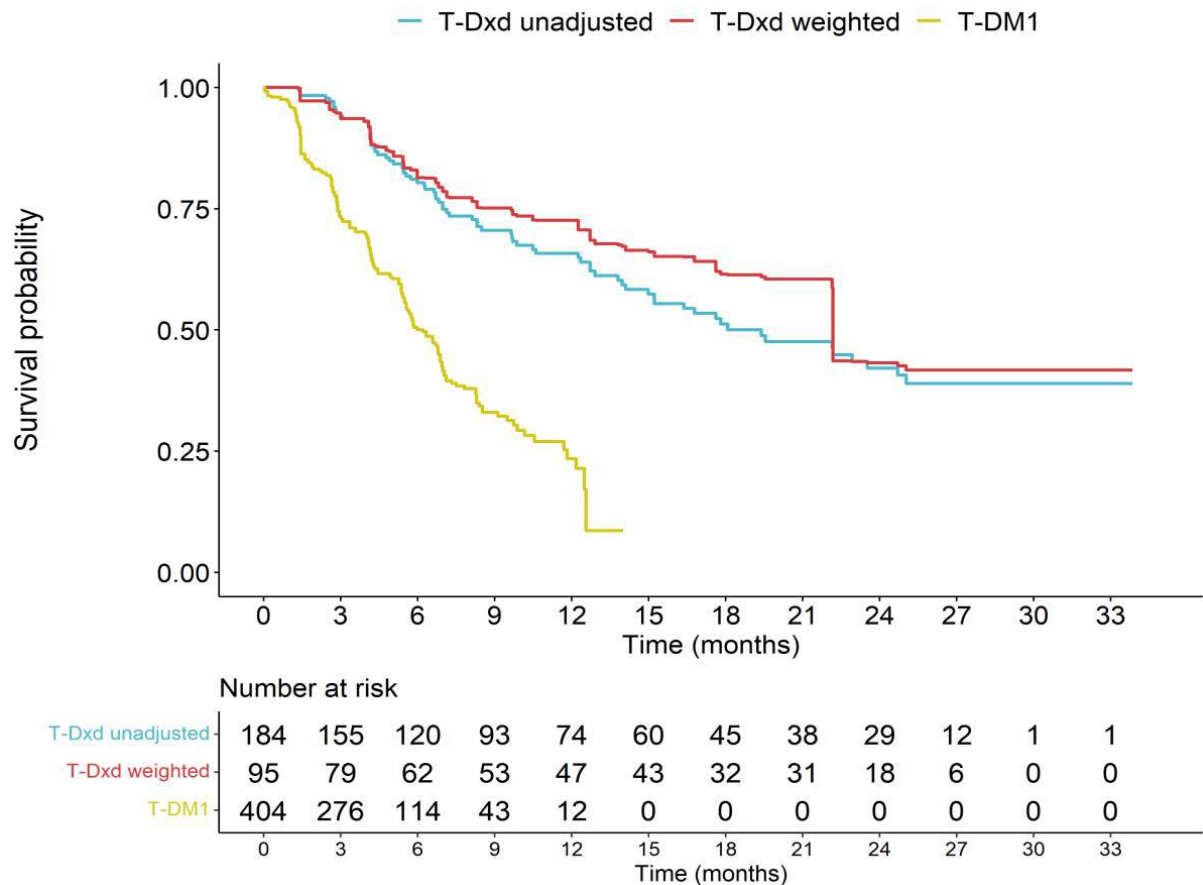


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Krop, 2017 mit T-DM1.

Meta-Analyse zum Komparator Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

In der Meta-Analyse ergab sich für den adjustierten indirekten Vergleich der T-DXd-Behandlung aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber einer Therapie mit T-DM1 aus den vier Studien TDM4258g (Burris, 2011), JO22997 (Kashiwaba, 2016), TDM4374g (Krop, 2012) und TH3RESA (Krop, 2017) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,26; 0,40]) (Tabelle 4-82). Demnach zeigte sich auch in der Meta-Analyse ein Behandlungseffekt zugunsten T-DXd zur Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression gegenüber der Therapie mit T-DM1. Abbildung 4-40 illustriert die Meta-Analyse und zeigt zudem die konkludenten und statistisch signifikanten Effekte aller Vergleiche auf Einzelstudienebene zugunsten von T-DXd zu mit T-DM1 behandelten Patient*innen ($\tau^2 = 0,0877$; $I^2 = 64\%$; $p = 0,04$). Somit ist eine gemeinsame Effektschätzung hier sinnvoll.

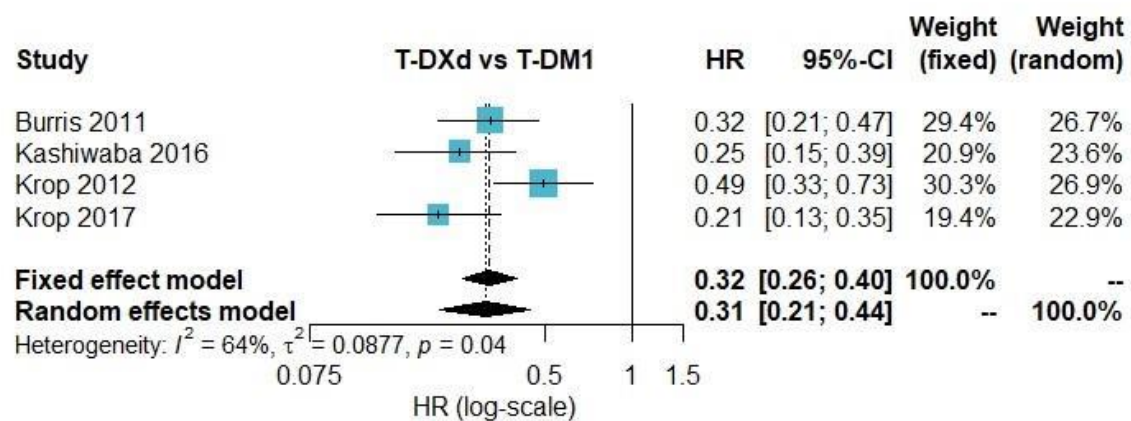


Abbildung 4-40: Forest Plots zur Meta-Analyse der indirekten Vergleiche (MAIC) von T-DXd vs. T-DM1 für den Endpunkt PFS.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich hinsichtlich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in der Studie von Murthy, 2020 unter Behandlung mit der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin 176 Ereignisse bei 320 Patient*innen (55,0 %) (Tabelle 4-81). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,72 Monate (95 %-KI [7,52; 9,54]). In der entsprechend gewichteten Analyse der Studie DESTINY-Breast01 traten 14 Ereignisse bei 25,3 Patient*innen (55,3 %) unter T-DXd-Therapie auf. Das mediane progressionsfreie Überleben war bei diesen Patient*innen nicht bestimmbar (95 %-KI [16,79; n.b.]). Aufgrund der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ist jedoch anzunehmen, dass das mediane progressionsfreie Überleben bei der entsprechend gewichteten Analyse von

Patient*innen unter T-DXd-Therapie höher war als unter Behandlung mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.

Im indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von T-DXd aus der Studie DESTINY-Breast01 gegenüber Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin aus der Studie von Murthy, 2020 ergab sich in der gewichteten Analyse ein Hazard Ratio von 0,36 (95 %-KI [0,20; 0,66]; $p < 0,01$) und ergänzend dazu in der nicht-adjustierten Analyse ein Hazard Ratio von 0,57 (95 %-KI [0,42; 0,79]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-82). Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der Therapie mit T-DXd für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin. In Abbildung 4-41 sind weiterhin die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen dargestellt.

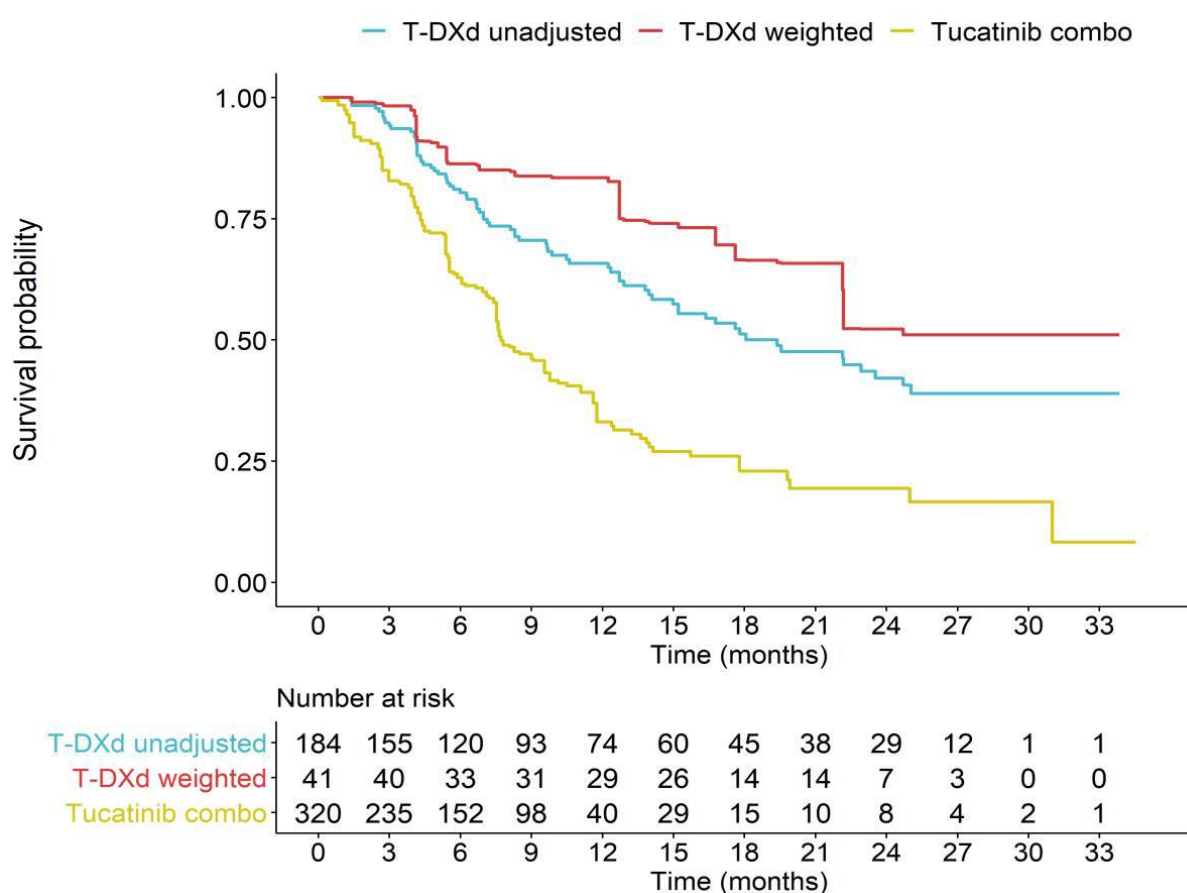


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Analyse aus MAIC für den Endpunkt PFS aus der Studie DESTINY-Breast01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd und der Studie Murthy, 2020 mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin.

Meta-Analyse zum Komparator Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Eine Meta-Analyse der Behandlungseffekte bzgl. des Endpunktes Progressionsfreies Überleben von T-DXd gegenüber dem Komparator Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin wurde nicht vorgenommen, da für den indirekten Vergleich auf Basis von MAIC nur eine Studie (Murthy, 2020) inkludiert wurde.

Gesamtschau der Ergebnisse der MAIC für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die oben präsentierten Analysen zum indirekten Vergleich auf Basis der MAIC von T-DXd mit dem Komparator Lapatinib und Capecitabin zeigen für alle inkludierten Studien (Bian, 2014; EGF100151 (Cameron, 2010); Cetin, 2014; Kroep, 2010 und NALA (Saura, 2020)) ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression für Patient*innen unter T-DXd-Therapie. Die Meta-Analyse der entsprechenden Daten weist für mit T-DXd behandelte Patient*innen ebenfalls einen erheblichen Behandlungsvorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben auf (Meta-Analyse: HR = 0,23; 95 %-KI [0,18; 0,30]).

Weiterhin zeigt sich ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer Krankheitsprogression auch unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu dem Komparator Lapatinib und Trastuzumab in den Studien EGF104900 (Blackwell, 2012) und TRASTYVERE (Gavilá, 2020). In der Meta-Analyse der entsprechenden Daten liegt ebenfalls ein großer Behandlungseffekt zugunsten von T-DXd vor (Meta-Analyse: HR = 0,13; 95 %-KI [0,09; 0,19]).

Ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben von mit T-DXd therapierten Patient*innen tritt darüber hinaus ebenfalls in dem Vergleich zu der HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020) mit dem Komparator Capecitabin und Trastuzumab auf (gewichtete Analyse: HR = 0,18; 95 %-KI [0,09; 0,36]; $p < 0,001$). Es konnte für diesen Vergleich keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Analysen für den indirekten Vergleich von T-DXd mit dem Komparator T-DM1 (Studien TDM4258g (Burris, 2011); JO22997 (Kashiwaba, 2016); TDM4374g (Krop, 2012); TH3RESA (Krop, 2017)) zeigen weiterhin einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten T-DXd. In der Meta-Analyse der entsprechenden Daten lässt sich ebenfalls ein Vorteil von mit T-DXd behandelten Patient*innen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben feststellen (Meta-Analyse: HR = 0,32; 95 %-KI [0,26; 0,40]).

In dem indirekten Vergleich von T-DXd mit dem Komparator der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin der HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020) ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil der T-DXd-Therapie (gewichtete Analyse: HR = 0,36; 95 %-KI [0,20; 0,66]; $p < 0,01$). Es konnte für diesen Vergleich keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Diese Konsistenz der Ergebnisse über verschiedenen Komparatoren hinweg verdeutlicht den beträchtlichen, klinisch relevanten Vorteil einer Therapie mit T-DXd für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Im Vergleich der T-DXd-Therapie mit fünf verschiedenen Komparatoren zeigte sich in keiner der Analysen der Effekt einer statistisch signifikanten Unterlegenheit für T-DXd für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben.

4.3.2.3.6.3 Subgruppenanalysen – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für die indirekten Vergleiche auf Basis von MAIC wurden aggregierte Daten aus publizierter Literatur herangezogen, sodass keine patientenindividuellen Daten vorlagen. Daher war es nicht möglich, Subgruppenanalysen für die indirekten Vergleiche durchzuführen.

4.3.2.3.7 Liste der eingeschlossenen Studien – deskriptive und indirekte Vergleiche (MAIC)

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Zu bewertendes Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan

- DESTINY-Breast01 (69-76, 109)

Optionen der zweckmäßige Vergleichstherapie***Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin***

- HER2CLIMB (29-33, 44, 77-79)

Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

- HER2CLIMB (29-33, 44, 77-79)

Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

- TRASTYVERE (43, 80, 81)
- EGF104900 (42, 82-92)

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

- NALA (41, 93-95)
- EGF100151 (37, 38, 96, 97)
- Bian (2014) (36)
- Cetin (2014) (39)
- Kroep (2010) (40)

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

- TH3RESA (34, 35, 48, 98, 99, 101, 102, 107, 108)
- TDM4374g (47, 103, 104)
- TDM4258g (45, 105, 106)
- JO22992 (46)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) erfolgte anhand der pivotalen, nicht vergleichenden Studie DESTINY-Breast01 sowie ergänzend durch deskriptive Vergleiche mit historischen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten.

Die randomisierte, vergleichende Studie DESTINY-Breast02 im vorliegenden Anwendungsgebiet läuft bereits. Der erste Datenschnitt erfolgte zum 30. Juni 2022, sodass die Daten nicht für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnten. Aufgrund der Charakteristika der Studie DESTINY-Breast02 (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1) werden die Daten eine höhere Evidenz der Stufe Ib („randomisierte klinische Studie“) im Vergleich zur Studie DESTINY-Breast01 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liefern.

Vorliegende Evidenz

Die hier betrachtete Studie DESTINY-Breast01 ist eine multizentrische, nicht vergleichende und unverblindete Phase II-Studie, welche gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt (12). Die Studie DESTINY-Breast01 setzt sich aus zwei Studienteilen zusammen: In Studienteil 1 (Pharmakokinetik und Dosisfindung) wurden die Patient*innen zur Untersuchung der Pharmakokinetik in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Dosisgruppen 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg und 7,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht randomisiert. Nach Sichtung der Ergebnisse zur Pharmakokinetik wurden die Dosisgruppen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg T-DXd zur Dosisfindung weiter analysiert. Dazu wurden Patient*innen in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Dosisgruppen randomisiert. Die Randomisierung in Studienteil 1 (Pharmakokinetik und Dosisfindung) erfolgte stratifiziert nach der Region (Asien, Rest der Welt) und wurde adäquat mittels Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS) erzeugt. Anhand der Ergebnisse aus

Studienteil 1 wurde die optimale Dosis von 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht festgelegt und zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit in Studienteil 2 (nicht randomisiert) verwendet (9). Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden im Dossier die Studienergebnisse der Patient*innen aus Studienteil 1 und 2 dargestellt, die mit T-DXd in einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht entsprechend den Angaben in der Produktinformation behandelt wurden (1). Die klinische Studie DESTINY-Breast01 wurde zudem nach bester klinischer Praxis gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls (9) durchgeführt und besitzt eine hohe Qualität. Für die deskriptiven Vergleiche wurden die Daten der Studie DESTINY-Breast01 zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) den Ergebnissen in unterschiedlichen publizierten Studien gegenübergestellt. Als Komparatoren wurden die fünf Optionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Therapie nach Maßgabe des Arztes, die Dreifachkombination Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, T-DM1, Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib verwendet. Zu diesem Zweck wurden die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien von Murthy, 2020; Burris, 2011, Kashiwaba, 2016; Krop, 2012 und 2017; Bian, 2014; Cameron, 2008 und 2010; Cetin, 2014; Kroep, 2010; Saura, 2020; Blackwell, 2012 sowie Gavilá, 2020 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise

In der Studie DESTINY-Breast01 waren sowohl Patient*innen als auch Prüfärzte nicht verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch einen ICR (engl. independent central review). Es wurden jeweils alle Patient*innen des EAS (engl. enrolled analysis set) in die Analysen eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.3.2.3 präsentierten Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie DESTINY-Breast01 nicht erhoben. Die Validität aller im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch zu bewerten.

Die Studien, welche anhand einer systematischen Literaturrecherche mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt und für die deskriptiven Vergleiche sowie für die als supportive Evidenz dargelegten indirekten Vergleiche auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) herangezogen wurden, besaßen jeweils eine ausreichende Vergleichbarkeit zu der Studie DESTINY-Breast01 sowie eine adäquate Populationsgröße. Die Auswahl und die Operationalisierung der Endpunkte OS und PFS ist in den im Nutzendossier verglichenen Studien ebenfalls ähnlich. Insbesondere bei der außergewöhnlich langen medianen Überlebenszeit, wie sie in der Studie DESTINY-Breast01 für OS und PFS beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass basierend auf diesen großen Effekten keine relevante

Verzerrung auftritt. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass bei einem deskriptiven bzw. indirekten Vergleich mit historischen Daten methodische Unsicherheiten bestehen.

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist eindeutig und objektiv bewertbar und besitzt ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie im Rahmen der Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen als Gesamtansprechrate (ORR), Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC), Rate der Krankheitskontrolle (DCR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DoR) erfolgte durch einen ICR gemäß standardisierter RECIST v1.1 Kriterien (engl. response evaluation criteria in solid tumors). Aus diesen Gründen wurde jeweils eine objektive und unverzerrte Messbarkeit trotz des offenen Studiendesigns gewährleistet. Somit wird auch das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen (Operationalisierungen ORR, BPC, DCR, TTR und DoR) als niedrig eingestuft. Bei der Analyse der Sicherheit von T-DXd kann eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen und der Endpunkterheber wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Sicherheit als hoch eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) erfolgte anhand der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) über deskriptive Vergleiche mit der zVT sowie Tumoransprechen und den Sicherheitsendpunkten der nicht vergleichenden Phase II-Studie DESTINY-Breast01 (Tabelle 4-83). Sämtliche Ergebnisse basieren auf dem 4. Datenschnitt (26.03.2021). Mithilfe der deskriptiven Vergleiche wurde T-DXd den fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus der Dreifachkombination Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, T-DM1, Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib, gegenübergestellt. In der Phase II-Studie DESTINY-Breast01 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan nicht vergleichend untersucht. Dies geschieht in der laufenden Studie DESTINY-Breast02 gegenüber der benannten zVT. Zur Einordnung der Wirksamkeit wurden in der Tabelle 4-84 die Effektschätzer der Endpunkte OS und PFS mit Drittlinien-Studien zu Therapieoptionen der zVT verglichen. In der Gesamtschau zeigt der indirekte Vergleich, dass eine T-DXd Behandlung das Gesamtüberleben und das PFS im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien deutlich verbessert.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität), Tumoransprechen (Morbidität) und Sicherheit

Endpunkt	T-DXd (N = 184)	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	n (%) 95 (51,6)	Median (Monate) [95 %-KI] 29,14 [24,64; 36,14]
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n (%) 76 (41,3)	Median (Monate) [95 %-KI] 19,38 [14,09; 25,03]
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR)	n (%) 114 (62,0)	95 %-KI [54,5; 69,0]
	n 114	Median (Monate) [95 %-KI] 1,6 [1,4; 2,7]
	n/N (%) 45/114 (39,5)	Median (Monate) [95 %-KI] 18,2 [15,0; n.b.]

Endpunkt	T-DXd (N = 184)
Sicherheit	
	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	183 (99,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	51 (27,7)
Nicht schwere UE mit CTCAE Grad < 3	183 (99,5)
Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3	116 (63,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	35 (19,0)
UE, die zum Tod führten	10 (5,4)
4. Datenschnitt: 26.03.2021 Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: Gesamtansprechrte; BPC: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; STD: Standardabweichung; DCR: Rate der Krankheitskontrolle; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; n.b.: nicht bestimmbar; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.	

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

Tabelle 4-84: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) aus DESTINY-Breast01 mit historischen Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Gesamtüberleben (OS)		Progressionsfreies Überleben (PFS)		Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Intervention jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI] ^a	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Intervention jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI] ^a	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin					
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	24,85 [21,32; 28,90]	19,38 [14,09; 25,03]	7,72 [7,52; 9,54]	Gemäß G-BA VerfO liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt (12).
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)					
TDM4258g Studie (Burris, 2011)	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,93 [3,93; 8,58]	Gemäß G-BA VerfO liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt (12).
JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)		30,61 [25,36; n.b.]		5,62 [4,58; 8,22]	
TDM4374g Studie (Krop, 2012)		n.b.		7,23 [4,60; 12,25]	
TH3RESA Studie (Krop, 2017)		22,68 [19,32; 26,98]		6,21 [5,53; 6,87]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin					
HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	19,20 [16,32; 21,48]	19,38 [14,09; 25,03]	5,64 [4,26; 7,34]	Es deutet sich gemäß G-BA VerfO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung

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

					des therapierelevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht (12).
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					
Bian, 2014	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,50 [3,05; 5,24]	Es deutet sich gemäß G-BA VerFO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht (12).
EGF100151 Studie (Cameron, 2010 für OS und Cameron, 2008 für PFS)		17,28 [14,52; 19,75]		6,50 [5,59; 7,82]	
Cetin, 2014		15,06 [12,07; 18,04]		7,06 [6,08; 8,05]	
Kroep, 2010		8,93 [7,16; 13,05]		3,85 [3,00; 4,80]	
NALA Studie (Saura, 2020)		18,66 [15,40; 21,20]		5,51 [4,26; 5,56]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib					
EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)	29,14 [24,64; 36,14]	13,73 [11,41; 16,63]	19,38 [14,09; 25,03]	2,52 [1,82; 3,64]	Es deutet sich gemäß G-BA VerFO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer
TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)		21,45 [16,42; 27,15]		3,97 [3,17; 4,79]	

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

					bzw. eine für die Patient*innen spürbare Linderung der Erkrankung besteht (12).
a: Für den deskriptiven Vergleich wurden aus den publizierten Kaplan-Meier-Kurven der Studien virtuelle IPD (engl. individual patient data) für OS und PFS nach der Methode von Guyot, 2012 extrahiert. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.					

Mortalität

Gesamtüberleben für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

In der Studie DESTINY-Breast01 zur Untersuchung von Patient*innen mit T-DXd-Therapie waren zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts (26.03.2021) mit einer medianen Überlebenszeit von 29,1 Monaten (95 %-KI [24,6; 36,1]) insgesamt 51,6 % (95/184 Patient*innen) der Proband*innen verstorben (Tabelle 4-83). Die mediane Beobachtungsdauer der Patient*innen zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts betrug 26,5 Monate (Min = 0,7; Max = 39,1).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

In der Studie DESTINY-Breast01 zur Untersuchung von Patient*innen mit T-DXd-Therapie wurde zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts (26.03.2021) ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,4 Monaten (95 %-KI [14,1; 25,0]) erreicht. Im Beobachtungszeitraum erlitten 41,3 % (76/184 Patient*innen) der Proband*innen ein Progressionsereignis oder verstarben (Tabelle 4-83).

Tumoransprechen für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Im Beobachtungszeitraum bis zum vierten Datenschnitt hatten insgesamt 114/184 Patient*innen ein vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß Beurteilung durch ICR erreicht. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug somit 62,0 % (95 %-KI [54,5; 69,0]). Weiterhin zeigten 179/184 Patient*innen ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung, sodass die Rate der Krankheitskontrolle (DCR) bei 97,3 % (95 %-KI [93,8; 99,1]) lag. Die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers lag bei -54,9 (95 %-KI [-65,0; -50,0]). Die Patient*innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen wurden bei der Analyse der Operationalisierung „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ und „Dauer des Ansprechens (DoR)“ berücksichtigt. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei diesen Patient*innen betrug 1,6 Monate (95 %-KI [1,4; 2,7]) seit Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2), wohingegen die mediane Dauer des Ansprechens bei diesen Patient*innen bei 18,2 Monaten (95 %-KI [15,0; n.b.]) lag (Tabelle 4-83). In der Studie DESTINY-Breast01 wurde in sämtlichen Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen eine hohe Wirksamkeit von T-DXd beobachtet.

Sicherheit

Sicherheit für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Bis zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts traten in der Studie DESTINY-Breast01 unerwünschte Ereignisse (UE) bei insgesamt 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 51/184 Patient*innen (27,7 %) berichtet. Bei 35/184 Patient*innen (19,0 %) führten die UE zu einem Therapieabbruch. Schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 116/184 Patient*innen (63,0 %) und nicht schwere UE mit einem CTCAE Grad < 3 bei 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. UE, die zum Tod führten, wurden bei 10/184 Patient*innen (5,4 %) berichtet (Tabelle 4-83).

Aus methodischen Gründen konnten keine deskriptiven Vergleiche zwischen T-DXd und den verschiedenen Komparatoren für die Endpunkte der Sicherheit erfolgen. Für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist sowohl der Schweregrad als auch der Zeitpunkt des Auftretens relevant. Diese Informationen lassen sich nicht für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der Literatur entnehmen und entsprechend darstellen, sodass entsprechende Vergleiche nicht möglich waren.

Medizinischer Zusatznutzen gegenüber den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Der deskriptive Vergleich zwischen T-DXd (mOS: 29,1 Monate (95 %-KI [24,6; 36,1], mPFS: 19,4 Monate (95 %-KI [14,1; 25,0]) und dem Komparator der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 24,9 Monate (95 %-KI [21,3; 28,9], mPFS: 7,7 Monate (95 %-KI [7,5; 9,5]) verdeutlicht eine höhere Wirksamkeit von T-DXd, die sich in einem moderat verlängerten Gesamtüberleben sowie einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigt (Tabelle 4-84). Gemäß der VerFO des G-BA lässt sich ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin ableiten (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Im deskriptiven Vergleich mit dem Komparator T-DM1 (mOS: 22,7 bis 30,6 Monate, mPFS: 4,9 bis 7,2 Monate) zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd für die Patient*innen eine erheblich verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Tabelle 4-84). Dieses Ergebnis wird durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-85). Die Studie von Kashiwaba et al. beruht gegenüber Krop et al. jedoch auf einem kleinen Patientenkollektiv und ist bezüglich der Einschlusskriterien mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte für das Gesamtüberleben, liegt gemäß G-BA VerFO ein **Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber T-DM1 vor, welcher aber **nicht quantifizierbar** ist.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Gegenüber der Vergleichstherapie Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 19,2 Monate (95 %-KI [16,3; 21,5], mPFS: 5,6 Monate (95 %-KI [4,3; 7,3]) wurden im deskriptiven Vergleich mit T-DXd erhebliche Behandlungsvorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben gezeigt (Tabelle 4-84). Gemäß der G-BA VerFO besteht ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber Capecitabin und Trastuzumab, da im Vergleich mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Der Vergleich mit der Therapiekombination Lapatinib und Capecitabin (mOS: 8,9 bis 18,7 Monate, mPFS: 3,9 bis 7,1 Monate) verdeutlicht, dass T-DXd eine höhere Wirksamkeit besitzt, die sich in einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens äußert (Tabelle 4-84). Die gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin aufgezeigte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bedeuten für die Patient*innen im AWG gemäß der VerfO des G-BA einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch dieses Ergebnis wird durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-85) (12).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

Der deskriptive Vergleich mit Trastuzumab und Lapatinib (mOS: 13,7 bis 21,5 Monate, mPFS: 2,5 bis 4,0 Monate) zeigt eine mindestens beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für Patient*innen mit einer T-DXd-Therapie (Tabelle 4-84). Daraus resultiert gemäß G-BA VerfO ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd im Vergleich zur Vergleichstherapie Trastuzumab und Lapatinib, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verlängerung der Lebensdauer und Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht wurde. Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Meta-Analyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 4-85) (12).

Tabelle 4-85: Supportive Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien für indirekte Vergleiche (MAIC)

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,43 [0,24; 0,78] < 0,01
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,36 [0,20; 0,66] < 0,01
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,77 [0,58; 1,02]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,32 [0,26; 0,40]
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,32 [0,17; 0,59] < 0,001

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,18 [0,09; 0,36] < 0,001
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,40 [0,32; 0,50]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,23 [0,18; 0,30]
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Gesamtüberleben (OS) in Meta-Analyse	0,47 [0,35; 0,63]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Meta-Analyse	0,13 [0,09; 0,19]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.	

Fazit zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet

Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Daten von DESTINY-Breast01 als einarmige Studie wurden deskriptive Vergleiche mit historischen Studien durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.

Die deskriptiven Vergleiche von Trastuzumab-Deruxtecan mit den fünf verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigen konsistent einen deutlichen, klinisch relevanten Behandlungsvorteil mit stark verlängertem Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS). Dies zeigt sowohl der naive Vergleich, wie auch supportiv die MAICs (Tabelle 4-85) und die anschließenden Meta-Analysen. Für T-DXd lässt sich zudem eine sehr gute Wirksamkeit für den Endpunkt Tumoransprechen sowie ein balanciertes Sicherheitsprofil feststellen, welches konsistent mit der DESTINY-Breast03 ist. Aus der Sicherheit ergibt sich hieraus in der Gesamtschau keine Abschwächung des therapielevanten Nutzens. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschließend quantifizieren.

Zusammenfassend zeigt sich für die Population der erwachsenen Brustkrebspatient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, unter Behandlung mit T-DXd gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Zusatznutzen:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab Emtansin (T-DM1): **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**

Um den medizinischen Zusatznutzen von T-DXd zu quantifizieren, sind Studiendaten höherer Evidenz nötig, welche im Rahmen der laufenden Phase III-Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes: • Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Trastuzumab Emtansin: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich • Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Wie aus der bibliografischen Literaturrecherche zur Informationsbeschaffung dieses Nutzendossiers hervorgeht, existieren bislang keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien für die vorliegende Indikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und einer der fünf Behandlungsoptionen Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, Trastuzumab Emtansin (T-DM1), Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Weiterhin ist es nicht möglich anhand der einarmigen Studie DESTINY-Breast01 adjustierte indirekte Vergleich bspw. nach Bucher auf Basis eines Brückenkomparators darzulegen.

Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd auf deskriptive Vergleiche bzw. als supportive Evidenz auf indirekte Vergleiche auf Basis von Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) zurückgegriffen (64). Solche Vergleiche zwischen T-DXd und den Komparator-Optionen Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, T-DM1, Trastuzumab und Capecitabin, Lapatinib und

Capecitabin sowie Trastuzumab und Lapatinib werden für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt. Beim Vorliegen mehrerer Studien zu einer Vergleichstherapie wurden entsprechende Meta-Analysen zum indirekten Vergleich auf Basis von MAIC durchgeführt (27, 65).

Tabelle 4-87: Eingeschlossene Studien für deskriptive bzw. indirekte Vergleiche (MAIC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Studie
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	TDM4258g Studie (Burris, 2011)
	JO22997 Studie (Kashiwaba, 2016)
	TDM4374g Studie (Krop, 2012)
	TH3RESA Studie (Krop, 2017)
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	Bian, 2014
	EGF100151 Studie (Cameron, 2008/2010)
	Cetin, 2014
	Kroep, 2010
	NALA Studie (Saura, 2020)
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	EGF104900 Studie (Blackwell, 2012)
	TRASTYVERE Studie (Gavilá, 2020)

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs empfehlen nationale und internationale Leitlinien übereinstimmend im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie eine gegen HER2 gerichtete Behandlung (2-4, 6-8, 60). Für Patient*innen, die bereits zwei oder mehr gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben, liegen in den Leitlinien keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen vor, allerdings wird deutlich, dass auch für diese Patient*innen eine gegen HER2 gerichtete Therapie indiziert ist. Trotz verschiedener Kombinationsmöglichkeiten onkologischer Therapeutika sind die Behandlungsmöglichkeiten für Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom,

insbesondere in späten Therapielinien, unzureichend, da bisher nur wenige gegen HER2 gerichtete Therapien zur Verfügung stehen (7, 60). Zudem kommt es bei einer Vielzahl von Patient*innen zu einer Krankheitsprogression, was zumeist auf die Ausbildung von Resistenzen gegen die bereits angewendeten anti-HER2 gerichteten Therapieregime zurückzuführen ist (119). Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der vorliegenden Indikation sind die schnelle Verfügbarkeit und beschleunigte Zulassung neuer Medikamente von großer Bedeutung. Die europäische Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) erfolgte daher in einem beschleunigten Zulassungsverfahren basierend auf den positiven Ergebnissen der Phase II-Studie DESTINY-Breast01 (120). Die Studie DESTINY-Breast01 wurde in einem nicht vergleichenden Design durchgeführt.

Um den hohen therapeutischen Bedarf zu decken und den Patient*innen schnellstmöglich eine Therapiemöglichkeit zur Verfügung zu stellen, erfolgte die EMA-Zulassung und die Erstellung dieses Nutzendossiers anhand der derzeit bestmöglichen verfügbaren Evidenz. Das Studienprogramm von T-DXd umfasst zudem die aktuell noch laufende RCT DESTINY-Breast02 der Phase III in der vorliegenden Indikation. Der erste Datenschnitt dieser Studie erfolgte am 30. Juni 2022, sodass die Ergebnisse für dieses Nutzendossier noch nicht herangezogen werden konnten.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. Juni 2021.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (Kommission Mamma). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
4. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. September 2018;36(26):2736-40.
5. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36:2804-7.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 3.2022. May 2022.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Januar 2018.
8. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. October 2021;32(12):1475-95.
9. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01, Clinical Study Protocol Version 7.0, 14 October 2020.
10. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01, Statistical Analysis Plan (SAP) Version 2.0, 01 March 2019.
11. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(7):610-21.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 25. Juni 2022.
13. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
14. Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annual review of medicine*. 2004;55:433-57.
15. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.

16. Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2018;8:89.
17. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *The Lancet Oncology.* 2017;18(1):52-62.
18. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1091.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-292/-293, Datum des Gespräches: 07.02.2018.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-077, Datum des Gespräches: 18.06.2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-014, Datum des Gespräches: 25.03.2021.
22. iOMEDICO AG. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020.
23. MMF GmbH. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Frühjahr 2020 - Tabellenband der Auswertung für Daiichi Sankyo – MBC HER2+. 2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib. 02.09.2021.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2020-B-077 (Trastuzumab Deruxtecan [DS-8201a, T-DXd]).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.
27. Candlish J, Gregory J, Paine A, Hancock B. 2383: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, Statistical Analysis Report, Final Version, prepared for: Ahmed Seddik, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Report date: 04 October 2021. BresMed Health Solutions 2021.
28. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
29. Seagen Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA®), Modul 4 A. 2021.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1129, Tucatinib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 11.06.2021.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1180, Tucatinib - Mammakarzinom - Addendum zum Auftrag A21-26. 12.08.2021.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tucatinib. 02.09.2021.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). 2.09.2021.
34. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®), Modul 4 A. . 2013.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 214, Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 28.03.2014.
36. Bian L, Wang T, Zhang SH, Zhang HQ, Guo YF, Du G, et al. Ki-67 index as a prognostic factor of subsequent lapatinib-based therapy in HER2-positive metastatic breast cancer with resistance to trastuzumab. *Cancer biology & therapy*. 2014;15(4):365-70.
37. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):533-43.
38. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
39. Cetin B, Benekli M, Turker I, Koral L, Ulas A, Dane F, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: a multicentre study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2014;26(5):300-5.
40. Kroep JR, Linn SC, Boven E, Bloemendal HJ, Baas J, Mandjes IA, et al. Lapatinib: clinical benefit in patients with HER 2-positive advanced breast cancer. *The Netherlands journal of medicine*. 2010;68(9):371-6.
41. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3138-49.
42. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2585-92.
43. Gavilá J, De La Haba J, Bermejo B, Rodríguez-Lescure Á, Antón A, Ciruelos E, et al. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020;22(3):420-8.

44. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
45. Burris HA, 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):398-405.
46. Kashiwaba M, Ito Y, Takao S, Doihara H, Rai Y, Kanatani K, et al. A multicenter Phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(5):407-14.
47. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3234-41.
48. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):743-54.
49. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. 2022.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
52. Smith I. Goals of Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer. *Semin Oncol*. 2006;33 Suppl 2:2-5.
53. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. *Recent Results Cancer Res*. 2018;210:13-33.
54. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37:154-60.
55. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.
56. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):2.
57. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials 2012.
58. Enzmann H, Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2013;107(2):120-8.

59. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. 2010.
60. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
61. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53-73.
62. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
63. Becker A.; Frauenfelder T. Pulmonale Komplikationen in der Chemotherapie. *Radiologie*. 2014;54(10) 1023–38.
64. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
65. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
66. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.
67. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
68. Freedman D. On The So-Called “Huber Sandwich Estimator” and “Robust Standard Errors”. 2006.
69. Adams E, Wildiers H, Neven P, Punie K. Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibody-drug conjugates in the breast cancer treatment landscape. *ESMO open*. 2021;6(4):100204.
70. Keam Susan J. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(5):501-8.
71. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol*. 2021;17(26):3415-23.
72. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(7):610-21.
73. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. 2017.
74. ClinicalTrials.gov. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (NCT03248492). 2021.
75. EU Clinical Trials Register. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Who are Resistant or Refractory to T-DM1 (2016-004986-18). 2017.

76. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (NCT03248492). 2020.
77. ClinicalTrials.gov. A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Capecitabine & Trastuzumab in Patients With Advanced HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB) (NCT02614794). 2021.
78. EU Clinical Trials Register. 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) (2015-002801-12). 2017.
79. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 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 (NCT02614794). 2020.
80. ClinicalTrials.gov. Clinical Benefit of the Treatment With Trastuzumab in Combination With Lapatinib in Metastatic Breast Cancer HER2 Positive Patients Who Has Been Previously Treated With Trastuzumab and/or Lapatinib (TRASTYVERE) (NCT02056080). 2019.
81. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Observational, Retrospective and Multicenter Study to Evaluate the Clinical Benefit of Trastuzumab in Combination With Lapatinib in Metastatic Breast Cancer HER2 Positive Patients Who Has Been Previously Treated With Trastuzumab and/or Lapatinib (NCT02056080). 2020.
82. ClinicalTrials.gov. Lapatinib In Combination With Trastuzumab Versus Lapatinib Monotherapy In Subjects With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (NCT00320385). 2016.
83. EU Clinical Trials Register. A randomized, multicentre, open-label Phase III study of lapatinib in combination with trastuzumab versus lapatinib monotherapy in subjects with metastatic breast cancer whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens (2005-003926-24). 2006.
84. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab Versus Lapatinib Monotherapy in Subjects With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Whose Disease Has Progressed on Trastuzumab-Containing Regimens (NCT00320385). 2017.
85. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A randomized, multicentre, open-label Phase III study of lapatinib in combination with trastuzumab versus lapatinib monotherapy in subjects with metastatic breast cancer whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens (EUCTR2005-003926-24-GB). 2019.
86. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP84(FI); Glaxo Group Ltd. (AMIS). 2022.
87. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP84; Glaxo Operations UK Limited t/a Glaxo Wellcome Operations (AMIS). 2022.
88. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); Glaxo Group Ltd. (AMIS). 2022.
89. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); Glaxo Group Ltd. (AMIS). 2022.
90. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP140[2x(7x10)]; Glaxo Operations UK Limited t/a Glaxo Wellcome Operations (AMIS). 2022.
91. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP140(FI); Glaxo Group Ltd. (AMIS). 2022.
92. AMIS. Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP105(FI); Glaxo Group Ltd. (AMIS). 2022.
93. ClinicalTrials.gov. A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA) (NCT01808573). 2021.

94. EU Clinical Trials Register. A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2-Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA) (2012-004492-38). 2013.
95. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2-Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA) (KCT0001143). 2019.
96. ClinicalTrials.gov. Capecitabine (XELODA) With Or Without Lapatinib (GW572016) For Women With Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT00078572). 2010.
97. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Phase III, Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing GW572016 and Capecitabine (XELODA) Versus Capecitabine in Women With Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT00078572). 2015.
98. ClinicalTrials.gov. A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Participants With HER2-positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-directed Therapy (TH3RESA) (NCT01419197). 2016.
99. EU Clinical Trials Register. A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy (2011-000509-29). 2011.
100. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A PHASE III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of T-DM1 compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2 directed therapy - THERESA (CTRI/2012/07/002804). 2021.
101. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA (EUCTR2011-000509-29-GB). 2019.
102. AMIS. Kadcyła; Roche Registration GmbH; EU/1/13/885/002 (AMIS). 2022.
103. ClinicalTrials.gov. A Study of Trastuzumab-Mcc-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (NCT00679211). 2017.
104. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Phase II, Single-Arm, Open-Label Study of Trastuzumab-Mcc-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (NCT00679211). 2017.
105. ClinicalTrials.gov. A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) Administered Intravenously to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (NCT00509769). 2013.
106. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Phase II, Single-arm, Open-label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed While Receiving HER2-Directed Therapy (NCT00509769). 2017.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin, 19.06.2014.

108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Trastuzumab Emtansin. 19.06.2014

109. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01, Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1, Clinical Study Report, Version 1.0, 18 Jul 2019. 2019.

110. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01: a priori definierte Hauptanalysen (4. Datenschnitt vom 26. März 2021). 2021.

111. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01: Post-hoc Analysen zu den Endpunkten Tumorsprechen und Sicherheit (4. Datenschnitt vom 26. März 2021) 2022.

112. Lu YS, Yeo W, Yap YS, Park YH, Tamura K, Li H, et al. An Overview of the Treatment Efficacy and Side Effect Profile of Pharmacological Therapies in Asian Patients with Breast Cancer. Target Oncol. 2021;16(6):701-41.

113. Yin O, Xiong Y, Endo S, Yoshihara K, Garimella T, AbuTarif M, et al. Population Pharmacokinetics of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Other Solid Tumors. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(5):1314-25.

114. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, 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 (Edinburgh, Scotland). 2017;34:122-30.

115. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.

116. Chen M-T, Sun H-F, Zhao Y, Fu W-Y, Yang L-P, Gao S-P, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Scientific Reports. 2017;7(1):9254.

117. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2017. 2018.

118. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Risk management plan summary. 2021.

119. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. Therapeutic advances in medical oncology. 2019;11:1758835919833519.

120. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enhertu® CHMP assessment report. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	80
2	Enhertu.mp.	1
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	54
4	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	5
5	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	54
6	[1826843-81-5.m.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	91
8	remove duplicates from 7	72

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	185
2	Enhertu.mp.	13
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	55
4	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	17
5	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	56
6	1826843-81-5.m.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	207
8	randomized controlled trial.pt.	566623
9	randomi#ed.mp.	997813
10	placebo*.mp.	249599
11	8 or 9 or 10	1071262

12	7 and 11	25
13	limit 12 to (english or german)	24
14	remove duplicates from 13	24

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab deruxtecan/	573
2	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	615
3	Enhertu.mp.	51
4	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	156
5	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	38
6	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	252
7	1826843-81-5.m.	536
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	671
9	random*.tw.	1781449
10	placebo*.mp.	493270
11	double-blind*.tw.	229529
12	9 or 10 or 11	2048654
13	8 and 12	108
14	13 not Medline.cr.	105
15	limit 14 to (english or german)	104
16	remove duplicates from 15	90

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche erfolgte im Rahmen der im Anhang 4-A4 beschriebenen Suche nach weiteren Untersuchungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgte im Rahmen der im Anhang 4-A4 beschriebenen Suche nach weiteren Untersuchungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	80
2	Enhertu.mp.	1
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	54
4	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	5
5	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	54
6	[1826843-81-5.rn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	91
8	exp Breast Neoplasms/	14484
9	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	43316
10	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	531
11	8 or 9 or 10	43460
12	7 and 11	59
13	remove duplicates from 12	45

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	185
2	Enhertu.mp.	13
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	55
4	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	17
5	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	56
6	1826843-81-5.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	207
8	exp Breast Neoplasms/	325566
9	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	448991
10	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	52482
11	8 or 9 or 10	476163
12	7 and 11	143
13	limit 12 to (english or german)	136
14	remove duplicates from 13	135

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab deruxtecan/	573
2	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	615
3	Enhertu.mp.	51
4	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	156
5	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	38

6	(DS-8201 or DS 8201 or DS8201 or DS-8201a or DS 8201a or DS8201a or DS-8201-a or DS 8201-a or DS8201-a).mp.	252
7	1826843-81-5.rn.	536
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	671
9	exp breast cancer/	524226
10	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	700822
11	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	54321
12	9 or 10 or 11	719880
13	8 and 12	441
14	13 not Medline.cr.	428
15	limit 14 to (english or german)	420
16	remove duplicates from 15	308

Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/	14484
2	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	43316
3	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	531
4	1 or 2 or 3	43460
5	Tucatinib/ or (Tucatinib* or TUKYSA or irbinitinib or ARRY-380 or ARRY 380 or ARRY380 or ONT-380 or ONT 380 or ONT380).mp.	66
6	Lapatinib/ or (Lapatinib* or Tykerb or Tyverb or GW-282974X or GW 282974X or GW282974X or GW-572016* or GW 572016* or GW572016* or GSK-572016 or GSK 572016 or GSK572016 or GW-2016 or GW 2016 or GW2016).mp.	840
7	Capecitabine/ or (Capecitabin* or xeloda or apecitab or ecansya or ro09 NEXT 1978 or ro 09-1978 or "ro 091978" or ro091978 or r-340 or r 340 or r340 or rg-340 or rg 340 or rg340).mp.	4508
8	Trastuzumab/ or (Trastuzumab* or herceptin* or R-597 or R 597 or R597 or RG-597 or RG 597 or RG597).mp.	3299

9	Ado-Trastuzumab Emtansine/ or (Trastuzumab*-Emtansin* or Trastuzumab* Emtansin* or T-DM1 or T DM1 or TDM1 or T-DM-1 or T DM-1 or TDM-1 or Kadcyla or Trastuzumab-DM1 or Trastuzumab DM1 or TrastuzumabDM1 or Trastuzumab-MCC-DM1 or Trastuzumab MCC DM1 or TrastuzumabMCCDM1 or trastuzumab-mertansin* or trastuzumab mertansin* or trastuzumab-maytansinoid-conjugat* or trastuzumab maytansinoid conjugat* or RO-5304020 or RO 5304020 or RO5304020 or RG-3502 or RG 3502 or RG3502 or R-350 or R 350 or R350 or Pro-132365 or Pro 132365 or Pro132365).mp.	391
10	5 and 7 and 8	41
11	6 and 7	215
12	6 and 8	515
13	7 and 8	425
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1126
15	4 and 14	960
16	remove duplicates from 15	585

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/	325566
2	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	448991
3	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	52482
4	1 or 2 or 3	476163
5	Tucatinib/ or (Tucatinib* or TUKYSA or irbinitinib or ARRY-380 or ARRY 380 or ARRY380 or ONT-380 or ONT 380 or ONT380).mp.	106
6	Lapatinib/ or (Lapatinib* or Tykerb or Tyverb or GW-282974X or GW 282974X or GW282974X or GW-572016* or GW 572016* or GW572016* or GSK-572016 or GSK 572016 or GSK572016 or GW-2016 or GW 2016 or GW2016).mp.	3071
7	Capecitabine/ or (Capecitabin* or xeloda or apecitab or ecansya or ro09 NEXT 1978 or ro 09-1978 or "ro 091978" or ro091978 or r-340 or r 340 or r340 or rg-340 or rg 340 or rg340).mp.	8320
8	Trastuzumab/ or (Trastuzumab* or herceptin* or R-597 or R 597 or R597 or RG-597 or RG 597 or RG597).mp.	13744
9	Ado-Trastuzumab Emtansine/ or (Trastuzumab*-Emtansin* or Trastuzumab* Emtansin* or T-DM1 or T DM1 or TDM1 or T-DM-1 or T DM-1 or TDM-1 or Kadcyla or Trastuzumab-DM1 or Trastuzumab DM1 or TrastuzumabDM1 or Trastuzumab-MCC-DM1 or Trastuzumab MCC DM1 or TrastuzumabMCCDM1 or trastuzumab-mertansin* or trastuzumab mertansin* or trastuzumab-maytansinoid-conjugat* or trastuzumab maytansinoid conjugat* or RO-5304020 or RO 5304020 or	1227

	RO5304020 or RG-3502 or RG 3502 or RG3502 or R-350 or R 350 or R350 or Pro-132365 or Pro 132365 or Pro132365).mp.	
10	5 and 7 and 8	31
11	6 and 7	404
12	6 and 8	1384
13	7 and 8	680
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	2813
15	4 and 14	2117
16	limit 15 to (english or german)	1993
17	remove duplicates from 16	1982

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		27.04.2022
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche
Suchfilter		–
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp breast cancer/	524226
2	(breast* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	700822
3	(mamma* adj6 (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malign* or neoplas* or tumo?r*)).mp.	54321
4	1 or 2 or 3	719880
5	tucatinib/ or (Tucatinib* or TUKYSA or irbinitinib or ARRY-380 or ARRY 380 or ARRY380 or ONT-380 or ONT 380 or ONT380).mp.	491
6	lapatinib/ or (Lapatinib* or Tykerb or Tyverb or GW-282974X or GW 282974X or GW282974X or GW-572016* or GW 572016* or GW572016* or GSK-572016 or GSK 572016 or GSK572016 or GW-2016 or GW 2016 or GW2016).mp.	13733
7	capecitabine/ or (Capecitabin* or xeloda or apecitab or ecansya or ro09 NEXT 1978 or ro 09-1978 or "ro 091978" or ro091978 or r-340 or r 340 or r340 or rg-340 or rg 340 or rg340).mp.	36061
8	trastuzumab/ or (Trastuzumab* or herceptin* or R-597 or R 597 or R597 or RG-597 or RG 597 or RG597).mp.	46972
9	trastuzumab emtansine/ or (Trastuzumab*-Emtansin* or Trastuzumab* Emtansin* or T-DM1 or T DM1 or TDM1 or T-DM-1 or T DM-1 or TDM-1 or Kadcyla or Trastuzumab-DM1 or Trastuzumab DM1 or TrastuzumabDM1 or Trastuzumab-MCC-DM1 or Trastuzumab MCC DM1 or TrastuzumabMCCDM1 or trastuzumab-mertansin* or trastuzumab mertansin* or trastuzumab-maytansinoid-conjugat* or trastuzumab maytansinoid conjugat* or RO-5304020 or RO 5304020 or RO5304020 or RG-3502 or RG 3502 or RG3502 or R-350 or R 350 or R350 or Pro-132365 or Pro 132365 or Pro132365).mp.	4179
10	5 and 7 and 8	234

11	6 and 7	3540
12	6 and 8	7675
13	7 and 8	6151
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	14210
15	4 and 14	10302
16	15 not Medline.cr.	10092
17	limit 16 to (english or german)	9867
18	remove duplicates from 17	8052

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen

Vergleichstherapie durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd

Clinicaltrials.gov: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.05.2022
Suchstrategie	[other terms] Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5
Treffer	55

EUCTR: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.05.2022
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5
Treffer	26

ICTRP: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	23.05.2022
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5
Treffer	200 Einträge aus 104 Studien

Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie**Clinicaltrials.gov: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.05.2022 bis 19.05.2022
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Suchstrategie	[condition or disease] (breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign) [other terms] (Tucatinib OR TUKYSA OR irbinitinib OR "ARRY 380" OR "ONT 380") AND (Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597")
Treffer	9
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	[condition or disease] (breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign) [other terms] (Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597")
Treffer	92
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Suchstrategie	[condition or disease] (breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign) [other terms]

	(Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW 572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597")
Treffer	99
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	[condition or disease] (breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign) [other terms] (Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW 572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340")
Treffer	54
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Suchstrategie	[condition or disease] (breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign) [other terms] "Trastuzumab Emtansine" OR "T DM1" OR Kadcyla OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "trastuzumab mertansin" OR "trastuzumab maytansinoid conjugate" OR "RO 5304020" OR "RG 3502" OR "R 350" OR "Pro 132365"
Treffer	122

EUCTR: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.05.2022 bis 19.05.2022
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Tucatinib OR TUKYSA OR irbinitinib OR "ARRY 380" OR "ONT 380") AND (Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	2
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	66
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW

	572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	79
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW 572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Capecitabine OR xeloda OR apicitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340"))
Treffer	29
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ("Trastuzumab Emtansine" OR "T DM1" OR Kadcyla OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "trastuzumab mertansin" OR "trastuzumab maytansinoid conjugate" OR "RO 5304020" OR "RG 3502" OR "R 350" OR "Pro 132365")
Treffer	48

ICTRP: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.05.2022 bis 20.05.2022
Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Tucatinib OR TUKYSA OR irbinitinib OR "ARRY 380" OR "ONT 380") AND (Capecitabine OR xeloda OR apicitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	16 Einträge aus 7 Studien
Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Capecitabine OR xeloda OR apicitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	227 Einträge aus 123 Studien
Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW 572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Trastuzumab or herceptin OR "R 597" OR "RG 597"))
Treffer	269 Einträge aus 135 Studien
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ((Lapatinib OR Tykerb OR Tyverb OR "GW 282974X" OR "GW 572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Capecitabine OR xeloda OR apicitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340"))

	572016" OR "GSK 572016" OR "GW 2016") AND (Capecitabine OR xeloda OR apecitab OR ecansya OR "ro 09" OR "ro 091978" OR "r 340" OR "rg 340"))
Treffer	175 Einträge aus 74 Studien
Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Suchstrategie	((breast OR mamma) AND (neoplasm OR cancer OR tumor OR carcino OR malign)) AND ("Trastuzumab Emtansine" OR "T DM1" OR Kadcyla OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "trastuzumab mertansin" OR "trastuzumab maytansinoid conjugate" OR "RO 5304020" OR "RG 3502" OR "R 350" OR "Pro 132365")
Treffer	346 Einträge aus 150 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Andre F, Shahidi J and Lee C ; Wang K ; Krop I ;. (2019). Phase III study of [fam-] trastuzumab deruxtecan vs investigator's choice in T-DM1-pretreated HER21 breast cancer. ESMO Breast Cancer 2019. Berlin Germany., 30(Supplement 3), pp..	A7: Publikationstyp Konferenz Abstract
2	Andre F, Shahidi J and Lee C ; Wang K ; Krop IE ;. (2019). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs investigator's choice of treatment in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received T-DM1: a randomized, phase 3 study. Cancer research, 79(4), pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
3	Cortes J. (2021). IN27 ANTIBODY-DRUG CONJUGATES: DELIVERING CHEMOTHERAPY AT THE TUMOR'S DOORSTEPS. Breast, 59(Supplement 1), pp.S34.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
4	He Q, Li Q and Lv F ; Kaitin K I; Shao L ;. (2021). A Survey of Survival Outcomes for Targeted Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 55(4), pp.676-684.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
5	Hepner A, Modi S and Jhaveri K ;. (2017). Targeting HER2/3 in Breast Cancer. Current Breast Cancer Reports, 9(2), pp.61-69.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
6	Hurvitz S, Kim S B and Chung W P; Im S A; Park Y H; Hegg R ; Kim M H; Tseng L M; Petry V ; Chung C F; Iwata H ; Hamilton E ; Curigliano G ; Xu B ; Lee C ; Liu Y ; Cathcart J ; Bako E ; Verma S ; Cortes J ;. (2022). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio and TX United States., 82(4 SUPPL), pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
7	Kunte Siddharth, Abraham Jame and Montero Alberto J;. (2020). Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer.. Cancer, 126(19), pp.4278-4288.	A7: Publikationstyp Keine Daten aus einer RCT
8	Modi S, Ohtani S and Lee CC ; Wang K ; Saxena K ; Cameron DA ;. (2019). A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's	A4: Vergleichsintervention Andere Vergleichsintervention

	choice in HER2-low breast cancer. Journal of clinical oncology, 37, pp..	
9	Nguyen Xoan, Hooper Morgan and Borlagdan Jared Paul; Palumbo Alison ;. (2021). A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer.. The Annals of pharmacotherapy, 55(11), pp.1410-1418.	A5: Studientyp Keine Daten aus einer RCT
10	Nicolo Eleonora, Zagami Paola and Curigliano Giuseppe ;. (2020). Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future?.. Current opinion in oncology, 32(5), pp.494-502.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
11	Saito K, Kaneko R and Kamio T ; Kamiyama E ; Muto R ; Sugihara M ;. (2021). Pharmacological and clinical study results of trastuzumab deruxtecan (T-dxd, enhertu). Folia pharmacologica japonica, 156(1), pp.47.	A7: Publikationstyp Sprache
12	Sharma P. (2020). Major strides in HER2 blockade for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, 382(7), pp.669-671.	A7: Publikationstyp Keine Daten aus einer RCT
13	Sidaway P. (2020). HER2-targeted agents overcome resistance. Nature Reviews Clinical Oncology, 17(3), pp.133.	A5: Studientyp Daten aus einarmiger Studie
14	Simmons Christine, Rayson Daniel and Joy Anil Abraham; Henning Jan-Willem ; Lemieux Julie ; McArthur Heather ; Card Paul B; Dent Rebecca ; Brezden-Masley Christine ;. (2022). Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines.. Therapeutic advances in medical oncology, 14, pp.17588359211066677.	A5: Studientyp Daten aus einarmiger Studie
15	Steindl A and Berghoff A S. (2021). Brain metastases: new systemic treatment approaches. Memo - Magazine of European Medical Oncology, 14(2), pp.198-203.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
16	(2020). A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label and Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05), , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
17	(2021). Clinical trial comparing Trastuzumab Deruxtecan with Trastuzumab Emtansine in high-risk HER2-positive patients with residual breast cancer following neoadjuvant therapy. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label and Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
18	(2017). DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1, , pp..	A3: Vergleichsintervention Keine Vergleichsintervention

19	(2018). DS-8201a Versus Ado Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
20	(2018). DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Pretreated With Prior Standard of Care [DESTINY-Breast02]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Pretreated with Prior Standard of Care HER2 Therapies and Including T-DM1, , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
21	(2018). DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects, , pp..	A3: Vergleichsintervention Andere Vergleichsintervention
22	(2018). DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Pretreated With Prior Standard of Care. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Pretreated With Prior Standard of Care HER2 Therapies and Including T DM1, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
23	(2018). DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
24	(2020). Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low and Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06), , pp..	A3: Vergleichsintervention Andere Vergleichsintervention
25	(2019). Testing a new targeted therapy (DS-8201a) against other targeted chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

	choice for HER2Low and unresectable and/or metastatic breast cancer subjects - DS8201-A-U303, , pp..	
26	(2021). Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO. Cancer discovery, 11(11), pp.2664.	A7: Publikationstyp Poster Abstract

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche erfolgte im Rahmen der im Anhang 4-A4 beschriebenen Suche nach weiteren Untersuchungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie und ist unter Anhang 4-C4 dargestellt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten Studien erfolgte im Rahmen der im Anhang 4-A4 beschriebenen Suche nach weiteren Untersuchungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie und ist unter Anhang 4-C4 dargestellt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Akosa J and Holle L M. (2020). Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for her2-positive unresectable or metastatic breast cancer. Drug Topics, 164(5), pp.31.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
2	Andrikopoulou Angeliki, Zografos Eleni and Lontos Michalis ; Koutsoukos Konstantinos ; Dimopoulos Meletios-Athanasios ; Zagouri Flora ;. (2021). Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer.. Clinical breast cancer, 21(3), pp.e212-e219.	A7: Publikationstyp Review, keine primären Ergebnisse
3	Anonymous . (2021). More Data, More Benefit with T-DXd in Breast Cancer.. Cancer discovery, 11(2), pp.OF3.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
4	Aschenbrenner Diane S. (2020). New Drug Approved for HER2-positive Metastatic Breast Cancer.. The American journal of nursing, 120(4), pp.23.	A7: Publikationstyp Übersicht, kein ausführlicher Ergebnisbericht
5	Bardia A, Barrios C and Dent R ; Hu X ; O'Shaughnessy J ; Yonemori K ; Darilay A ; Boston S ; Liu Y ; Patel G ; Curigliano G ;. (2021). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice of chemotherapy in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2 lowmetastatic breast cancer whose	A7: Publikationstyp Rekrutierungsphase, keine Ergebnisse verfügbar

	disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting: arandomized, global phase 3 trial (DESTINY-Breast06). Cancer research, 81(4 SUPPL), pp..	
6	Barroso-Sousa Romualdo and Tolaney Sara M. (2021). Clinical Development of New Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: To Infinity and Beyond.. BioDrugs : clinical immunotherapeutics and biopharmaceuticals and gene therapy, 35(2), pp.159-174.	A7: Publikationstyp Review
7	Bartsch Rupert. (2020). Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer.. Expert opinion on investigational drugs, 29(9), pp.901-910.	A7: Publikationstyp Review
8	Chan W L and Lam T C; Lam K O; Luk M Y; Kai-Cheong R N; Kwong L W.D;. (2020). Local and systemic treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases: a comprehensive review. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 12, pp..	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
9	Cortes J. (2019). HER2+ ABC: NEW TARGETS, NEW DRUGS. Advanced Breast Cancer: 5th ESO-ESMO International Consensus Conference. Lisbon Portugal., 48(Supplement 2), pp.S30-S31.	A7: Publikationstyp Zusammenfassung, kein ausführlicher Ergebnisbericht
10	Cortes J. (2021). IN27 ANTIBODY-DRUG CONJUGATES: DELIVERING CHEMOTHERAPY AT THE TUMOR'S DOORSTEPS. Breast, 59(Supplement 1), pp.S34.	A7: Publikationstyp Zusammenfassung, keine ausführlicher Ergebnisbericht
11	Cortes Javier, Kim Sung-Bae and Chung Wei-Pang ; Im Seock-Ah ; Park Yeon Hee; Hegg Roberto ; Kim Min Hwan; Tseng Ling-Ming ; Petry Vanessa ; Chung Chi-Feng ; Iwata Hiroji ; Hamilton Erika ; Curigliano Giuseppe ; Xu Binghe ; Huang Chiun-Sheng ; Kim Jee Hyun; Chiu Joanne W Y; Pedrini Jose Luiz; Lee Caleb ; Liu Yali ; Cathcart Jillian ; Bako Emarjola ; Verma Sunil ; Hurvitz Sara A; DESTINY-Breast03 Trial Investigators;. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.. The New England journal of medicine, 386(12), pp.1143-1154.	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
12	Dhanushkodi M. (2019). Trastuzumab deruxtecan: A quantum leap in HER2-positive breast cancer. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, 40(4), pp.556-558.	A7: Publikationstyp Zusammenfassung, kein ausführlicher Ergebnisbericht
13	Doi Toshihiko, Shitara Kohei and Naito Yoichi ; Shimomura Akihiko ; Fujiwara Yasuhiro ; Yonemori Kan ; Shimizu Chikako ; Shimoi Tatsunori ; Kuboki Yasutoshi ; Matsubara Nobuaki ; Kitano Atsuko ; Jikoh Takahiro ; Lee Caleb ; Fujisaki Yoshihiko ; Ogitani Yusuke ; Yver Antoine ; Tamura Kenji ;. (2017). Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study.. Comment in: Lancet Oncol. 2017 Nov and18(11):1433-1434 PMID: 29037986, 18(11), pp.1512-1522.	A7: Publikationstyp Population mit passender Indikation und Dossierung umfasst nur 6 Patienten, daher nur Fallserie
14	Duranti S, Fabi A and Filetti M ; Falcone R ; Lombardi P ; Daniele G ; Franceschini G ; Carbognin L ; Palazzo A ; Garganese G ; Paris I ; Scambia G ; Pietragalla A ;. (2021). Breast cancer drug approvals issued by EMA: A review of clinical trials. Cancers, 13(20), pp.5198.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht

15	Exman Pedro and Tolaney Sara M. (2021). HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review.. Clinical advances in hematology & oncology : H&O, 19(1), pp.40-50.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
16	Ferraro Emanuela, Drago Joshua Z and Modi Shanu ;. (2021). Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions.. Breast cancer research : BCR, 23(1), pp.84.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
17	Gluz O, Hartkopf A and Kummel S ; Marme F ;. (2019). ASCO 2019: New Results in Breast Cancer. Breast Care, 14(4), pp.256-258.	A7: Publikationstyp Interview /Experten Diskussion
18	Goldner Marcelle, Franzoi Maria A and Lago Lissandra D; Ponde Noam ;. (2020). Anti-HER2 therapy for breast cancer in older patients.. Future oncology (London and England), 16(19), pp.1393-1407.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
19	Hackshaw Michelle D, Danysh Heather E; Singh Jasmeet and Ritchey Mary E; Ladner Amy ; Tait Corina ; Camidge D Ross; Iwata Hiroji ; Powell Charles A;. (2020). Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer.. Breast cancer research and treatment, 183(1), pp.23-39.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
20	He Q, Li Q and Lv F ; Kaitin K I; Shao L ;. (2021). A Survey of Survival Outcomes for Targeted Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 55(4), pp.676-684.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
21	Hepner A, Modi S and Jhaveri K ;. (2017). Targeting HER2/3 in Breast Cancer. Current Breast Cancer Reports, 9(2), pp.61-69.	A7: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
22	Hurvitz S, Kim S B and Chung W P; Im S A; Park Y H; Hegg R ; Kim M H; Tseng L M; Petry V ; Chung C F; Iwata H ; Hamilton E ; Curigliano G ; Xu B ; Lee C ; Liu Y ; Cathcart J ; Bako E ; Verma S ; Cortes J ;. (2022). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio and TX United States., 82(4 SUPPL), pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
23	Indini Alice, Rijavec Erika and Grossi Francesco ;. (2021). Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors.. International journal of molecular sciences, 22(9), pp..	A7: Publikationstyp Review
24	Jacobson Anne. (2022). Trastuzumab Deruxtecan Improves Progression-Free Survival and Intracranial Response in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases.. The oncologist, 27(Supplement_1), pp.S3-S4.	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
25	Kay Charlene, Martinez-Perez Carlos and Meehan James ; Gray Mark ; Webber Victoria ; Dixon J Michael; Turnbull Arran K;. (2021). Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer.. Future oncology (London and England), 17(13), pp.1665-1681.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
26	Kunte Siddharth, Abraham Jame and Montero Alberto J;. (2020). Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer.. Cancer, 126(19), pp.4278-4288.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht

27	Lee Jiyun and Park Yeon Hee. (2022). Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer.. Future oncology (London and England), 18(1), pp.7-19.	A7: Publikationstyp Review
28	Linehan Anna S and Fitzpatrick Orla M; Morris Patrick G;. (2021). Profile of Trastuzumab Deruxtecan in the Management of Patients with HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer: An Evidence-Based Review.. Breast cancer (Dove Medical Press), 13, pp.151-159.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
29	Luz P, Campoa E and Gameiro R ; Vaz M ; Fernandes I ; Magalhaes J ; Gosalbez B ; Braga S ; Costa J G; Fernandes A S;. (2021). Systemic treatment of HER2-positive breast cancer patients with brain metastases: Current status and exploratory case study in a Portuguese cohort. Tratamento sistémico do carcinoma de mama HER2 positivo com metastases cerebrais: Estado atual e estudo exploratório de casos numa coorte portuguesa, 18(1), pp.1-14.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
30	Mo H, Jazieh K A and Brinzevich D ; Abraham J ;. (2022). A Review of Treatment-Induced Pulmonary Toxicity in Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 22(1), pp.1-9.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
31	Modi Shanu, Park Haeseong and Murthy Rashmi K; Iwata Hiroji ; Tamura Kenji ; Tsurutani Junji ; Moreno-Aspitia Alvaro ; Doi Toshihiko ; Sagara Yasuaki ; Redfern Charles ; Krop Ian E; Lee Caleb ; Fujisaki Yoshihiko ; Sugihara Masahiro ; Zhang Lin ; Shahidi Javad ; Takahashi Shunji ;. (2020). Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study.. Comment in: Cancer Discov. 2020 Apr and10(4):488 PMID: 32111601	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
32	Modi S, Park H and Murthy R K; Iwata H ; Tamura K ; Tsurutani J ;. (2020). Trastuzumab deruxtecan is effective in her2-low breast cancer. Cancer Discovery, 10(4), pp.488.	A7: Publikationstyp Poster
33	Muller V, Lin N U and Ciruelos E ; Jerusalem G ; Niikura N ; Viale G ; Osofrot E ; Shawn Anand S; Walker G ; Harbeck N ;. (2021). An open-label, multinational, multicenter, phase 3b/4 study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with or without baseline brain metastasis with previously treated advanced/ metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer (HER2+ BC): DESTINY-Breast12. Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Medizinische Onkologie. Berlin Germany., 44(SUPPL 2), pp.245.	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
34	Nakada T, Sugihara K and Jikoh T ; Abe Y ; Agatsuma T ;. (2019). The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 67(3), pp.173-185.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
35	Narayan Preeti, Osgood Christy L and Singh Harpreet ; Chiu Haw-Jyh ; Ricks Tiffany K; Chiu Yuen Chow; Edwin ; Qiu Junshan ; Song Pengfei ; Yu Jingyu ; Namuswe Frances ; Guitierrez-Lugo Maria ; Hou Sherry ; Pierce William F; Goldberg Kirsten B; Tang Shenghui ; Amiri-Kordestani Laleh ; Theoret Marc R; Pazdur Richard ; Beaver Julia A;. (2021). FDA Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki for the Treatment of Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer.. Clinical cancer research :	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht

	an official journal of the American Association for Cancer Research, 27(16), pp.4478-4485.	
36	Nguyen Xoan, Hooper Morgan and Borlagdan Jared Paul; Palumbo Alison ;. (2021). A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecán-nxki in HER2-Positive Breast Cancer.. The Annals of pharmacotherapy, 55(11), pp.1410-1418.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
37	Rinnerthaler Gabriel, Gampenrieder Simon Peter and Greil Richard ;. (2019). HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer.. International journal of molecular sciences, 20(5), pp..	A7: Publikationstyp Review
38	Saito K, Kaneko R and Kamio T ; Kamiyama E ; Muto R ; Sugihara M ;. (2021). Pharmacological and clinical study results of trastuzumab deruxtecán (T-dxd, enhertu). Folia pharmacologica japonica, 156(1), pp.47.	A8: Sprache Japanischer Volltext
39	Sharma P. (2020). Major strides in HER2 blockade for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, 382(7), pp.669-671.	A7: Publikationstyp Editorial
40	Sidaway P. (2020). HER2-targeted agents overcome resistance. Nature Reviews Clinical Oncology, 17(3), pp.133.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
41	Simmons Christine, Rayson Daniel and Joy Anil Abraham; Henning Jan-Willem ; Lemieux Julie ; McArthur Heather ; Card Paul B; Dent Rebecca ; Brezden-Masley Christine ;. (2022). Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines.. Therapeutic advances in medical oncology, 14, pp.17588359211066677.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
42	Singh J C and Lichtman S M;. (2021). Targeted Agents for HER2-Positive Breast Cancer: Optimal Use in Older Patients. Drugs and Aging, 38(10), pp.829-844.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht
43	Tamura K, Tsurutani J and Takahashi S ; Iwata H ; Krop IE ; Redfern C ; Sagara Y ; Doi T ; Park H ; Murthy RK ; Redman RA ; Jikoh T ; Lee C ; Sugihara M ; Shahidi J ; Yver A ; Modi S ;. (2019). Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. The lancet. Oncology, , pp..	A7: Publikationstyp Fallserie der Patienten mit relevanter Dosierung
44	Tarantino P and Curigliano G . (2021). Activity of novel anti-HER2 agents for breast cancer based on hormone receptors expression. Breast Cancer Research and Treatment, 186(3), pp.885-886.	A7: Publikationstyp Zusammenfassung, kein ausführlicher Ergebnisbericht
45	Xu Zhuyu, Guo Dandan and Jiang Zhongliang ; Tong Rongsheng ; Jiang Peidu ; Bai Lan ; Chen Lu ; Zhu Yuxuan ; Guo Chun ; Shi Jianyou ; Yu Dongke ;. (2019). Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecán(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985).. European journal of medicinal chemistry, 183, pp.111682.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
46	Yin Ophelia, Iwata Hiroji and Lin Chia-Chi ; Tamura Kenji ; Watanabe Junichiro ; Wada Russ ; Kastrissios Helen ; AbuTarif Malaz ; Garimella Tushar ; Lee Caleb ; Zhang Lin ; Shahidi Javad ; LaCreta Frank ;. (2021). Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other	A1: Indikationsübergreifende Metaanalyse inkl. DESTINY-Breast01

	Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan.. <i>Clinical pharmacology and therapeutics</i> , 110(4), pp.986-996.	
47	Yoshihara K, Endo S and Tamura K ; Doi T ; Tokui T ;. (2017). Application of population pharmacokinetic and exposure-response modeling for DS-8201a, a HER2-targeting ADC, predicts 50% ORR in patients with heavily pretreated breast cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington and DC United States., 77(13 Supplement 1), pp..	A7: Publikationstyp Poster Abstract
48	Yver A, Agatsuma T and Soria J-C ;. (2020). The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers.. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 31(3), pp.430-434.	A7: Publikationstyp Review, kein ausführlicher Ergebnisbericht.
49	Zaman K, Modi S and Ohtan S ; Lee C ; Wang Y ; Saxena K ; Cameron D A;. (2020). A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice in HER2-low breast cancer (DESTINY-Breast04). Swiss Oncology and Hematology Congress and SOHC 2020. Virtual., 150(SUPPL 247), pp.28S-29S.	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
50	CTRI/2020/09/028041 (2020). A clinical trial to assess effects of Trastuzumab deruxtecan in Hormone Receptor positive and HER-2 low breast cancer patients who have progressed on previous Hormonal therapies. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low and Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06), , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
51	CTRI/2021/03/031928 (2021). A clinical trial to study the safety and tolerability of Trastuzumab Deruxtecan drug alone, and in combination with other drugs like durvalumab, pertuzumab and paclitaxel in patients with breast cancer. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antitumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINYBreast07, , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
52	(2020). A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label and Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05), , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
53	(2021). Clinical trial comparing Trastuzumab Deruxtecan with Trastuzumab Emtansine in high-risk HER2-positive patients with residual breast cancer following neoadjuvant therapy. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label and Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien

	Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05, , pp..	
54	JPRN-JapicCTI-183976 (2018). DS-8201a Versus Ado Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
55	(2018). DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
56	(2018). DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Pretreated With Prior Standard of Care. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Pretreated With Prior Standard of Care HER2 Therapies and Including T DM1, , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
57	(2018). DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive and Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
58	NCT02564900 (2015). Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors. , , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
59	JPRN-jRCTs031200387 (2021). Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment. <i>Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment for Inoperable or Metastatic Breast Cancer Patients - PRO-DUCE study</i> , , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
60	EUCTR2019-004493-26-HU (2020). Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a, T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low and Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar

	Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06, , pp..	
61	(2020). Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low and Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06), , pp..	A7: Publikationstyp Keine Daten verfügbar
62	(2019). Testing a new targeted therapy (DS-8201a) against other targeted chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2Low and unresectable and/or metastatic breast cancer subjects - DS8201-A-U303, , pp..	A1: Patientenpopulation Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Polyzos A, Gogas H, Markopoulos C, Tsavaris N, Papadopoulos O, Polyzos K, Giannopoulos A. Salvage chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine for breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes. Anticancer Res. 2009 Jul;29(7):2851-6. PMID: 19596973.	A2, Andere Intervention
2	Mita MM, Joy AA, Mita A, Sankhala K, Jou YM, Zhang D, Statkevich P, Zhu Y, Yao SL, Small K, Bannerji R, Shapiro CL. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. Clin Breast Cancer. 2014 Jun;14(3):169-76. doi: 10.1016/j.clbc.2013.10.016. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24393852.	A1, Patientenpopulation (nicht vergleichbar)
3	Nolè F, Catania C, Munzone E, Rocca A, Verri E, Sanna G, Ascione G, Adamoli L, Zampino MG, Minchella I, Goldhirsch A. Capecitabine/vinorelbine: an effective and well-tolerated regimen for women with pretreated advanced-stage breast cancer. Clin Breast Cancer. 2006 Feb;6(6):518-24. doi: 10.3816/CBC.2006.n.005. PMID: 16595035.	A2, Andere Intervention
4	Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Diéras V, Orfeuvre H, Lesimple T, Culine S, Audhuy B, Serin D, Curé H, Vuillemin E, Morère JF, Montestruc F, Mouri Z, Namer M. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2004 Mar;40(4):536-42. doi: 10.1016/j.ejca.2003.11.007. PMID: 14962720.	A2, Andere Intervention
5	Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, Osterwalder B, Burger HU, Brown CS, Griffin T. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):485-93. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.485. PMID: 10080589.	A2, Andere Intervention

6	Amari M, Ishida T, Takeda M, Ohuchi N. Capecitabine monotherapy is efficient and safe in all line settings in patients with metastatic and advanced breast cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2010 Mar;40(3):188-93. doi: 10.1093/jjco/hyp145. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19887522	A2, Andere Intervention
7	Donadio M, Ardine M, Berruti A, Beano A, Bottini A, Mistrangelo M, Bonardi S, Castiglione F, Generali D, Polimeni MA, Bretti S, Alabiso O, Bertetto O; Piemonte Oncology Network. Weekly cisplatin plus capecitabine in metastatic breast cancer patients heavily pretreated with both anthracycline and taxanes. <i>Oncology.</i> 2005;69(5):408-13. doi: 10.1159/000089995. Epub 2005 Nov 24. PMID: 16319512	A2, Andere Intervention
8	Massacesi C, La Cesa A, Marcucci F, Pilone A, Rocchi MB, Zepponi L, Santini D, Tonini G, Burattini L. Capecitabine and mitomycin C is an effective combination for anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer. <i>Oncology.</i> 2006;70(4):294-300. doi: 10.1159/000096250. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17047400.	A2, Andere Intervention
9	O'Connor T, Rustum Y, Levine E, Creaven P. A phase I study of capecitabine and a modulatory dose of irinotecan in metastatic breast cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2008 Jan;61(1):125-31. doi: 10.1007/s00280-007-0456-1. Epub 2007 Apr 11. PMID: 17426973.	A2, Andere Intervention
10	Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, Jänicke F, Kieback DG, Kuhn W, Schindler AE, Mohrmann S, Kaufmann M, Lück HJ. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda [®]) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. <i>Ann Oncol.</i> 2003 Aug;14(8):1227-33. doi: 10.1093/annonc/mdg346. PMID: 12881384.	A2, Andere Intervention
11	Schmid P, Kühnhardt D, Kiewe P, Lehenbauer-Dehm S, Schippinger W, Greil R, Lange W, Preiss J, Niederle N, Brossart P, Freier W, Kümmel S, Van de Velde H, Regierer A, Possinger K. A phase I/II study of bortezomib and capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with taxanes and/or anthracyclines. <i>Ann Oncol.</i> 2008 May;19(5):871-6. doi: 10.1093/annonc/mdm569. Epub 2008 Jan 21. PMID: 18209010.	A2, Andere Intervention
12	Venturini M, Paridaens R, Rossner D, Vaslamatzis MM, Nortier JW, Salzberg M, Rodrigues H, Bell R. An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. <i>Oncology.</i> 2007;72(1-2):51-7. doi: 10.1159/000111094. Epub 2007 Nov 13. PMID: 18004077.	A2, Andere Intervention
13	Ohno S, Mitsuyama S, Tamura K, Nishimura R, Tanaka M, Hamada Y, Kuroki S; Kyushu Breast Cancer Study Group. Dosage of capecitabine and cyclophosphamide combination therapy in patients with metastatic breast cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2007 Mar-Apr;27(2):1009-13. PMID: 17465235.	A2, Andere Intervention
14	Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI, Nam E, Park JO, Kim K, Jung CW, Park YS, Yoon SS, Kang WK, Lee MH, Park K, Im YH. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. <i>Med Oncol.</i> 2004;21(3):223-31. doi: 10.1385/MO:21:3:223. PMID: 15456949.	A2, Andere Intervention
15	Zhang P, Tong Z, Tian F, Wang Y, Yang J, Li W, Di L, Liu W, Tang L, Qiu R, Xu B. Phase II trial of utidelone as monotherapy or in combination with capecitabine in heavily pretreated metastatic breast cancer patients. <i>J Hematol Oncol.</i> 2016 Aug 11;9(1):68. doi: 10.1186/s13045-016-0297-7. PMID: 27516093; PMCID: PMC4982136.	A2, Andere Intervention
16	Wang HQ, Qian ZZ, Liu XM, Zhang HL, Li LF, Qiu LH, Hou Y, Zhou SY, Hao XS, Xie CH. Capecitabine combined with weekly docetaxel in Chinese	A1, Andere Population

	patients > 65 years with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. Chin Med J (Engl). 2010 Nov;123(22):3212-6. PMID: 21163117.	
17	Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, Ozdemir N, Manavoglu O, Goker E. Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome. South Med J. 2007 Jan;100(1):27-32. doi: 10.1097/01.smj.0000252968.87824.19. PMID: 17269522.	A2, Andere Intervention
18	Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, Zelek L, Martin D, Turpin FL, Goudier MJ, Gil-Delgado M, Baticle JL, Namer M, Chollet P, Sutherland W, Barats JC; Cooperative Group of the French capecitabine compassionate use program. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. Breast Cancer Res Treat. 2004 Nov;88(2):117-29. doi: 10.1007/s10549-004-1282-3. PMID: 15564795.	A2, Andere Intervention
19	Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer. 2001 Oct 1;92(7):1759-68. doi: 10.1002/1097-0142(20011001)92:7<1759::aid-cnrc1691>3.0.co;2-a. PMID: 11745247.	A2, Andere Intervention
20	Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3853-8. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9776. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17679724.	A2, Andere Intervention
21	El-Arab LR, Swellam M, El Mahdy MM. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: impact on VEGF. J Egypt Natl Canc Inst. 2012 Mar;24(1):15-22. doi: 10.1016/j.jnci.2011.12.002. Epub 2012 Jan 17. PMID: 23587228.	A2, Andere Intervention
22	Ma F, Ouyang Q, Li W, Jiang Z, Tong Z, Liu Y, Li H, Yu S, Feng J, Wang S, Hu X, Zou J, Zhu X, Xu B. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. J Clin Oncol. 2019 Oct 10;37(29):2610-2619. doi: 10.1200/JCO.19.00108. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430226.	A4: Andere Endpunkte
23	Capri G, Chang J, Chen SC, Conte P, Cwiertka K, Jerusalem G, Jiang Z, Johnston S, Kaufman B, Link J, Ro J, Schütte J, Oliva C, Parikh R, Preston A, Rosenlund J, Selzer M, Zembryki D, De Placido S. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2010 Mar;21(3):474-480. doi: 10.1093/annonc/mdp373. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19815649.	A4: Andere Endpunkte
24	Gori S, Inno A, Rossi V, Turazza M, Fiorio E, Fabi A, Bisagni G, Foglietta J, Santini D, Pavese I, Pellegrino A, Zambelli A, Vici P, Leonardi V, Barni S, Saracchini S, Bogina G, Marchetti F, Duranti S, Lunardi G, Montemurro F. Predictive Factors of Lapatinib and Capecitabine Activity in Patients with HER2-Positive, Trastuzumab-Resistant Metastatic Breast Cancer: Results from the Italian Retrospective Multicenter HERLAPAC Study. PLoS One. 2016 May 25;11(5):e0156221. doi: 10.1371/journal.pone.0156221. PMID: 27224517; PMCID: PMC4880338.	A1, Andere Population
25	Iwata H, Fujii H, Masuda N, Mukai H, Nishimura Y, Katsura K, Ellis CE, Gagnon RC, Nakamura S. Efficacy, safety, pharmacokinetics and biomarker findings in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer treated with lapatinib in combination with capecitabine: results from 51 Japanese patients treated in a clinical study. Breast Cancer. 2015	A1, Andere Population

	Mar;22(2):192-200. doi: 10.1007/s12282-013-0475-1. Epub 2013 May 21. PMID: 23689990; PMCID: PMC4331616.	
26	Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, Fukuoka J, Kimura H, Kawabata H, Tamura K, Matsumoto K, Aogi K, Sato K, Nishio K, Nakagawa K, Saeki T. 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 Aug;40:67-75. doi: 10.1016/j.breast.2018.04.010. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29698927.	A1, Andere Population
27	Hurvitz S, Singh R, Adams B, Taguchi JA, Chan D, Dichmann RA, Castrellon A, Hu E, Berkowitz J, Mani A, DiCarlo B, Callahan R, Smalberg I, Wang X, Meglar I, Martinez D, Hobbs E, Slamon DJ. Phase Ib/II single-arm trial evaluating the combination of everolimus, lapatinib and capecitabine for the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (TRIO-US B-09). Ther Adv Med Oncol. 2018 Nov 9;10:1758835918807339. doi: 10.1177/1758835918807339. PMID: 30542377; PMCID: PMC6236634.	A2, Andere Intervention
28	Yang F, Huang X, Sun C, Li J, Wang B, Yan M, Jin F, Wang H, Zhang J, Fu P, Zeng T, Wang J, Li W, Li Y, Yang M, Li J, Wu H, Fu Z, Yin Y, Jiang Z. Lapatinib in combination with capecitabine versus continued use of trastuzumab in breast cancer patients with trastuzumab-resistance: a retrospective study of a Chinese population. BMC Cancer. 2020 Mar 29;20(1):255. doi: 10.1186/s12885-020-6639-4. PMID: 32223744; PMCID: PMC7104485.	A4: Andere Endpunkte
29	Xie Y, Ge R, Sang D, Luo T, Li W, Ji X, Yuan P, Wang B. Real-world data of lapatinib and treatment after lapatinib in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: A multicenter, retrospective study. Cancer Med. 2020 May;9(9):2981-2988. doi: 10.1002/cam4.2943. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32108439; PMCID: PMC7196046.	A4: Andere Endpunkte
30	Sotelo MJ, García-Sáenz JA, Manso L, Moreno F, Ciruelos E, Callata HR, Mendiola C, Cabezas S, Ghanem I, Díaz-Rubio E. Lapatinib plus trastuzumab in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Cancer Res Ther. 2014 Oct-Dec;10(4):967-72. doi: 10.4103/0973-1482.138017. PMID: 25579538.	A4: Andere Endpunkte
31	Lim B, Murthy RK, Lee J, Jackson SA, Iwase T, Davis DW, Willey JS, Wu J, Shen Y, Tripathy D, Alvarez R, Ibrahim NK, Brewster AM, Barcenas CH, Brown PH, Giordano SH, Moulder SL, Booser DJ, Moscow JA, Piekarz R, Valero V, Ueno NT. A phase Ib study of entinostat plus lapatinib with or without trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that progressed during trastuzumab treatment. Br J Cancer. 2019 Jun;120(12):1105-1112. doi: 10.1038/s41416-019-0473-y. Epub 2019 May 17. PMID: 31097774; PMCID: PMC6738035.	A2, Andere Intervention
32	Falchook GS, Moulder SL, Wheler JJ, Jiang Y, Bastida CC, Kurzrock R. Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer. Ann Oncol. 2013 Dec;24(12):3004-11. doi: 10.1093/annonc/mdt395. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24158411; PMCID: PMC3841018.	A2, Andere Intervention
33	Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, Silverman P, Peacock NW, Jones SF, Loftiss J, Arya N, Koch KM, Paul E, Pandite L, Fleming RA, Lebowitz PF, Ho PT, Burris HA 3rd. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 10;26(20):3317-23. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5202. Epub 2008 May 19. PMID: 18490651.	A1, Andere Population

34	Li Y, Gong C, Lu Q, Zhou Z, Luo T, Li W, Li G, Ge R, Xu F, Wang B. Real-World Data of Triplet Combination of Trastuzumab, Lapatinib, and Chemotherapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study. <i>Front Oncol.</i> 2020 Mar 3;10:271. doi: 10.3389/fonc.2020.00271. PMID: 32195186; PMCID: PMC7062863.	A2, Andere Intervention
35	Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, Sagara Y, Doi T, Park H, Murthy RK, Redman RA, Jikoh T, Lee C, Sugihara M, Shahidi J, Yver A, Modi S. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Jun;20(6):816-826. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X. Epub 2019 Apr 29. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2019 May 10;; PMID: 31047803.	A2, Andere Intervention
36	Montemurro F, Ellis P, Anton A, Wuerstlein R, Delaloge S, Bonnetterre J, Quenel-Tueux N, Linn SC, Irahara N, Donica M, Lindegger N, Barrios CH. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. <i>Eur J Cancer.</i> 2019 Mar;109:92-102. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.022. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30708264.	A1, Andere Population
37	Imamura M, Morimoto T, Egawa C, Fukui R, Bun A, Ozawa H, Miyagawa Y, Fujimoto Y, Higuchi T, Miyoshi Y. Significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for progression-free survival of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine. <i>Sci Rep.</i> 2019 Feb 12;9(1):1811. doi: 10.1038/s41598-018-37633-0. PMID: 30755651; PMCID: PMC6372578.	A4: Andere Endpunkte
38	Michel LL, Hartkopf AD, Fasching PA, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Häberle L, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Volz B, Huebner H, Wimberger P, Hielscher C, Mundhenke C, Kurbacher C, Wuerstlein R, Untch M, Overkamp F, Huober J, Janni W, Taran FA, Lux MP, Wallwiener D, Brucker SY, Schneeweiss A, Fehm TN. Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Oct 17;12(10):3021. doi: 10.3390/cancers12103021. PMID: 33080911; PMCID: PMC7603111.	A4: Andere Endpunkte
39	Olson EM, Lin NU, DiPiro PJ, Najita JS, Krop IE, Winer EP, Burstein HJ. Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2012 Jan;23(1):93-97. doi: 10.1093/annonc/mdr061. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21531783; PMCID: PMC3276325.	A4: Andere Endpunkte
40	Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, Loecke D, Joshi A, Saad O, Yi JH, Girish S. Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) on QT Interval and Safety of Pertuzumab Plus T-DM1 in Patients With Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> 2013 Jan;2(1):11-24. doi: 10.1002/cpdd.9. Epub 2013 Feb 26. PMID: 27121556.	A4: Andere Endpunkte
41	Jacot W, Pons E, Frenel JS, Guio S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2016 Jun;157(2):307-318. doi: 10.1007/s10549-016-3828-6. Epub 2016 May 11. PMID: 27167986.	A4: Andere Endpunkte
42	Kashiwaba M, Ito Y, Takao S, Doihara H, Rai Y, Kanatani K, Takashima S, Masuda N. A multicenter Phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily	A4: Andere Endpunkte

	pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016 May;46(5):407-14. doi: 10.1093/jjco/hyw013. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26917603.	
43	Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, Girish S, Tibbitts J, Yi JH, Sliwkowski MX, Jacobson F, Lutzker SG, Burris HA. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2698-704. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2071. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20421541.	A4: Andere Endpunkte
44	Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, Tripathy D, Valero V, Hatzis C, Pusztai L, Murthy R. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. J Clin Oncol. 2016 Oct 10;34(29):3511-3517. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3624. PMID: 27298406; PMCID: PMC6075965.	A1, Andere Population
45	Watanabe J, Ito Y, Saeki T, Masuda N, Takano T, Takao S, Nakagami K, Tsugawa K, Nakagawa S, Kanatani K, Nakayama T. Safety Evaluation of Trastuzumab Emtansine in Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer. In Vivo. 2017 May-Jun;31(3):493-500. doi: 10.21873/invivo.11088. PMID: 28438884; PMCID: PMC5461466.	A4: Andere Endpunkte
46	Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, Mayer M, Barnett B, Yoo B, Perez EA. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Chemotherapy and 2 or More HER2-Targeted Agents: Results From the T-PAS Expanded Access Study. Cancer J. 2015 Sep-Oct;21(5):357-64. doi: 10.1097/PPO.000000000000144. PMID: 26389758.	A4: Andere Endpunkte
47	Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):398-405. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5865. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21172893.	A4: Andere Endpunkte
48	Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, Di Lauro L, Sergi D, Marchetti P, Santini D, Magnolfi E, Iezzi L, Moscetti L, Fabbri A, Cassano A, Grassadonia A, Omarini C, Piacentini F, Botticelli A, Bertolini I, Scinto AF, Zampa G, Mauri M, D'Onofrio L, Sini V, Barba M, Maugeri-Saccà M, Rossi E, Landucci E, Tomao S, Alberti AM, Giotta F, Ficorella C, Adamo V, Russo A, Lorusso V, Cannita K, Barni S, Laudadio L, Greco F, Garrone O, Della Giulia M, Marolla P, Sanguineti G, Di Cocco B, Ciliberto G, De Maria R, Gamucci T. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. Oncotarget. 2017 May 25;8(34):56921-56931. doi: 10.18632/oncotarget.18176. PMID: 28915642; PMCID: PMC5593613.	A1, Andere Population
49	Martin M, Fumoleau P, Dewar JA, Albanell J, Limentani SA, Campone M, Chang JC, Patre M, Strasak A, de Haas SL, Xu J, Garcia-Saenz JA. Trastuzumab emtansine (T-DM1) plus docetaxel with or without pertuzumab in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: results from a phase Ib/IIa study. Ann Oncol. 2016 Jul;27(7):1249-56. doi: 10.1093/annonc/mdw157. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052654.	A2, Andere Intervention
50	Michel LL, Bermejo JL, Gondos A, Marmé F, Schneeweiss A. T-DM1 as a New Treatment Option for Patients with Metastatic HER2-positive Breast	A4: Andere Endpunkte

	Cancer in Clinical Practice. Anticancer Res. 2015 Sep;35(9):5085-90. PMID: 26254411.	
51	Miller KD, Diéras V, Harbeck N, Andre F, Mahtani RL, Gianni L, Albain KS, Crivellari D, Fang L, Michelson G, de Haas SL, Burris HA. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1437-44. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6590. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24733796.	A4: Andere Endpunkte
52	Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, Cannita K, Carbognin L, Ciccarese M, Rossello R, Arpino G, Leonardi V, Montemurro F, La Verde N, Generali D, Zambelli A, Scandurra G, Russillo M, Paris I, D'Ottavio AM, Filippelli G, Giampaglia M, Stani S, Fabbri A, Alesini D, Cianniello D, Giannarelli D, Cognetti F. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. Oncotarget. 2017 Mar 18;8(38):64481-64489. doi: 10.18632/oncotarget.16373. PMID: 28969087; PMCID: PMC5610019.	A4: Andere Endpunkte
53	Moulder SL, Borges VF, Baetz T, Mcspadden T, Fernetich G, Murthy RK, Chavira R, Guthrie K, Barrett E, Chia SK. Phase I Study of ONT-380, a HER2 Inhibitor, in Patients with HER2+-Advanced Solid Tumors, with an Expansion Cohort in HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC). Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3529-3536. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1496. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28053022.	A2, Andere Intervention
54	Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, Vo A, Hamilton E. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):880-888. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30256-0. Epub 2018 May 24. PMID: 29804905.	A4: Andere Endpunkte
55	Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim SB, Im SA, Wang Y, Salgado R, Mani A, Shah J, Lambertini C, Liu H, de Haas SL, Patre M, Loi S. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1283-1295. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30465-4. PMID: 33002436.	A1, Andere Population
56	Dai MS, Feng YH, Chen SW, Masuda N, Yau T, Chen ST, Lu YS, Yap YS, Ang PCS, Chu SC, Kwong A, Lee KS, Ow S, Kim SB, Lin J, Chung HC, Ngan R, Kok VC, Rau KM, Sangai T, Ng TY, Tseng LM, Bryce R, Bebhuk J, Chen MC, Hou MF. Analysis of the pan-Asian subgroup of patients in the NALA Trial: a randomized phase III NALA Trial comparing neratinib+capecitabine (N+C) vs lapatinib+capecitabine (L+C) in patients with HER2+metastatic breast cancer (mBC) previously treated with two or more HER2-directed regimens. Breast Cancer Res Treat. 2021 Oct;189(3):665-676. doi: 10.1007/s10549-021-06313-5. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34553296; PMCID: PMC8505315.	A1, Andere Population

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Zu bewertendes Arzneimittel T-DXd

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov: T-DXd			
1.	NCT05372614	Testing the Safety and Tolerability of the Anti-cancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan and Neratinib for Cancers With Changes in the HER2 Gene 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05372614	A2: Zusatz von Neratinib
2.	NCT05246514	A Single Arm Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan for Patients With HER2 Mutant NSCLC (DL-05) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05246514	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

3.	NCT05274048	Neratinib and Fam-Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Gastro-esophageal Cancer Patients 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274048	A1: Andere Indikation
4.	NCT05113251	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05113251	A1: Früher Brustkrebs
5.	NCT05048797	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048797	A1: Andere Indikation
6.	NCT05034887	Phase 2 Study of T-DXd in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and GEJ Adenocarcinoma 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05034887	A1: Andere Indikation
7.	NCT04989816	Study of T-DXd Monotherapy in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DG-06) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989816	A1: Andere Indikation
8.	NCT04784715	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
9.	NCT04752059	Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases (TUXEDO-1) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752059	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
10.	NCT04744831	Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Advanced or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744831	A1: Andere Indikation
11.	NCT04739761	A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (DESTINY-B12) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
12.	NCT04704934	Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704934	A1: Andere Indikation
13.	NCT04704661	Testing the Combination of Two Anti-cancer Drugs, DS-8201a and AZD6738, for The Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors Expressing the HER2 Protein or Gene, The DASH Trial 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704661	A1: Zusätzliche Indikationen
14.	NCT04686305	Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Durvalumab With Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+ Non-squamous NSCLC (DL03) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04686305	A1: Andere Indikation

15.	NCT04644237	Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644237	A1: Andere Indikation
16.	NCT04639219	A Study of T-DXd for the Treatment of Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations (DPT01) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04639219	A1: Zusätzliche Indikationen
17.	NCT04622319	A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
18.	NCT04616560	Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2+ Newly Diagnosed or Recurrent Osteosarcoma 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616560	A1: Andere Indikation
19.	NCT04585958	Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Endometrial Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585958	A1: Andere Indikation
20.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer (DB-08) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556773	A2: Zusatz von anderen Therapien
21.	NCT04553770	Trastuzumab Deruxtecan Alone or in Combination With Anastrozole for the Treatment of Early Stage HER2 Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04553770	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
22.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DB-07) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742	A2: Zusatz von anderen Therapien
23.	NCT04539938	A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-04) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938	A2: Zusatz von Tucatinib
24.	NCT04494425	Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425	A1: Kein HER2-positiver Brustkrebs
25.	NCT04482309	A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors (DPT02) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
26.	NCT04420598	DS-8201a for trEatment of aBc, BRain Mets, And Her2[+] Disease (DEBBRAH) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420598	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
27.	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03) (DG-03) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596	A1: Andere Indikation
28.	NCT04294628	Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294628	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien

29.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) (HER2-PREDICT) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257162	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
30.	NCT04132960	Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis (DAISY) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04132960	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
31.	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701	A2: Zusatz von Pembrolizumab
32.	NCT04014075	DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04014075	A1: Andere Indikation
33.	NCT03734029	Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
34.	NCT03529110	DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
35.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
36.	NCT03505710	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing or -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (DESTINY-Lung01) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505710	A1: Andere Indikation
37.	NCT03523572	Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523572	A2: Zusatz von Nivolumab
38.	NCT03384940	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor2 (HER2)-Expressing Colorectal Cancer (DESTINY-CRC01) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03384940	A1: Andere Indikation
39.	NCT03383692	Study of DS-8201a for Participants With Advanced Solid Malignant Tumors 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03383692	A2: Zusatz von anderen Therapien
40.	NCT03368196	DS-8201a in Patients With Cancer That Tests Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Protein 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368196	A1: Zusätzliche Indikationen
41.	NCT03366428	Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Expressing Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03366428	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
42.	NCT03329690	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329690	A1: Andere Indikation

43.	NCT05149014	Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05149014	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
44.	NCT02564900	Study of DS-8201a in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564900	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
45.	NCT05376878	An Investigational Scan (64Cu-DOTA-Trastuzumab PET/MRI) in Imaging Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05376878	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
46.	NCT04829604	ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03) (ACE-Breast03) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604	A2: Abweichende Intervention
47.	NCT04986579	Scalp Cooling in MBC 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04986579	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
48.	NCT04298918	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04298918	A2: Zusatz von anderen Therapien
49.	NCT05091528	A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05091528	A2: Zusatz von anderen Therapien
50.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer (BEGONIA) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03742102	A2: Zusatz von Durvalumab
51.	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334617	A2: Zusatz von anderen Therapien
52.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05349383	A2: Zusatz von anderen Therapien
53.	NCT04644068	Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies (PETRA) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644068	A2: Zusatz von anderen Therapien
54.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) (Strata PATH) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien

EU Clinical Trials Register: T-DXd			
55.	2020-004559-34	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004559-34/DE/	A1: Andere Indikation
56.	2020-000981-41	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000981-41/AT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
57.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000634-33/IT/	A1: Andere Indikation
58.	2020-003982-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003982-20/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
59.	2020-002368-30	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002368-30/BE/	A1: Zusätzliche Indikationen
60.	2021-000603-21	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000603-21/IT/	A1: Früher Brustkrebs
61.	2020-004782-39	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004782-39/FR/	A1: Andere Indikation
62.	2019-004493-26	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

		Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/SE/	
63.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03) 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004483-22/NL/	A1: Andere Indikation
64.	2020-005048-46	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005048-46/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
65.	2020-001574-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001574-29/PL/	A1: Zusätzliche Indikationen
66.	2020-004074-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004074-21/SE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
67.	2019-004531-22	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004531-22/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
68.	2019-002991-15	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002991-15/ES/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
69.	2020-003427-42	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003427-42/NL/	A1: Andere Indikation
70.	2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low,	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien

		unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE/	
71.	2018-000222-61	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000222-61/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
72.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
73.	2019-001512-34	A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM TRIAL OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A) IN HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA SUBJECTS WHO HAVE PROGRESSED ON OR AFTER A TRASTUZUMAB-CONTAINING REGIMEN 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001512-34/ES/	A1: Andere Indikation
74.	2019-001739-29	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001739-29/ES/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
75.	2018-000764-29	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000764-29/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2- gerichtete Vortherapien
76.	2017-004781-94	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004781-94/NL/	A1: Andere Indikation
77.	2017-003466-28	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF DS-8201A IN SUBJECTS WITH HER2-EXPRESSING ADVANCED COLORECTAL CANCER	A1: Andere Indikation

		[DESTINY-CRC01] 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003466-28/GB/	
78.	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002208-28/DE/	A1: Andere Indikation
79.	2019-004200-35	A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004200-35/IT/	A2: Zusatz von Venetoclax

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP): T-DXd			
80.	NCT05246514	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for Patients With HER2-mutant Metastatic NSCLC Who Have Disease Progression on or After at Least One-line of Treatment (DESTINY-Lung05) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
81.	CTRI/2022/02/040116	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
82.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
83.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
84.	EUCTR2021-000634-33-BE	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-BE	A1: Andere Indikation
85.	JPRN-jRCTs031210410	WJOG14320B A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase II study evaluating prophylactic antiemetic therapy with or without olanzapine for emesis and nausea induced by T-DXd treatment in patients with HER2 positive breast cancer (ERICA) – ERICA 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
86.	JPRN-jRCT2041210097	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097	A1: Früher Brustkrebs
87.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-	A1: Früher Brustkrebs

		Breast11) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251	
88.	EUCTR2021-000634-33-ES	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES	A1: Andere Indikation
89.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528	A2: Zusatz von anderen Therapien
90.	EUCTR2021-000603-21-IT	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) - DESTINY-Breast11 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT	A1: Früher Brustkrebs
91.	JPRN-jRCT1030210361	Additional TR study on "Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma" - T-DXd_NAC TR 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361	A1: Andere Indikation
92.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	A1: Andere Indikation
93.	JPRN-jRCT2031210313	Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma - T-DXd_NAC 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313	A1: Andere Indikation
94.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	A1: Andere Indikation
95.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887	A1: Andere Indikation

96.	EUCTR2020-003427-42-ES	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02] 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES	A1: Andere Indikation
97.	EUCTR2019-004531-22-IT	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Doseexpansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
98.	JPRN-UMIN000044995	A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases - ROSET-BM 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / nicht veröffentlicht
99.	NCT04989816	A Single-arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DESTINY-Gastric06) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816	A1: Andere Indikation
100.	JPRN-jRCT2031210182	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis with Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210182	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
101.	EUCTR2019-004531-22-PL	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
102.	JPRN-jRCT2011210017	Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017	A1: Andere Indikation
103.	EUCTR2020-002368-30-IT	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring ER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT	A1: Zusätzliche Indikationen

104.	EUCTR2020-003427-42-IT	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02] 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT	A1: Andere Indikation
105.	JPRN-jRCT2031210132	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132	A1: Zusätzliche Indikationen
106.	JPRN-jRCT2031210130	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer - DESTINY-Breast09 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
107.	CTRI/2021/05/033819	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
108.	EUCTR2020-004074-21-HU	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
109.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM-1 or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604	A2: Abweichende Intervention
110.	EUCTR2020-001574-29-BE	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE	A1: Zusätzliche Indikationen
111.	CTRI/2021/03/031928	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antitumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINY_Breast07 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Thérapien
112.	CTRI/2021/03/031930	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-	A1: Zusätzliche Indikationen

		8201a) for the treatment of Selected HER2-expressing Tumors. DESTINY-PanTumor02 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930	
113.	EUCTR2020-002368-30-DK	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-DK	A1: Zusätzliche Indikationen
114.	EUCTR2020-003427-42-NL	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02] 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-NL	A1: Andere Indikation
115.	JPRN-jRCTs031200387	Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment for Inoperable or Metastatic Breast Cancer Patients - PRO-DUCE study 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200387	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
116.	EUCTR2020-004074-21-SE	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-SE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
117.	JPRN-jRCT2031200369	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINYGastric04) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200369	A1: Andere Indikation
118.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784715	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
119.	JPRN-jRCTs031200336	A Multicenter Randomized Open-Label Phase 2 Study Investigating Optimal Antiemetic Therapy for Subjects with Unresectable Recurrent Gastric Cancer Undergoing Trastuzumab deruxtecan 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200336	A1: Andere Indikation
120.	JPRN-jRCT2051200124	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) 2022.	A1: Andere Indikation

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124	
121.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752059	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
122.	NCT04739761	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739761	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
123.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744831	A1: Andere Indikation
124.	NCT04704934	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704934	A1: Andere Indikation
125.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704661	A2: Zusatz von AZD6738
126.	JPRN-jRCT2061200038	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - DESTINY-LUNG02 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038	A1: Andere Indikation
127.	EUCTR2020-002368-30-BE	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-BE	A1: Zusätzliche Indikationen
128.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Durvalumab in Combination With Cisplatin, Carboplatin or Pemetrexed in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression (HER2+) (DESTINY-Lung03) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
129.	JPRN-jRCT2061200033	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd) VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) IN SUBJECTS	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei

		WITH HIGH-RISK HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL INVASIVE DISEASE IN BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING NEOADJUVANT THERAPY 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200033	Anti-HER2 gerichteten Therapien
130.	EUCTR2019-004531-22-DE	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
131.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237	A1: Andere Indikation
132.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560	A1: Andere Indikation
133.	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068	A1: Zusätzliche Indikationen
134.	NCT04639219	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219	A1: Zusätzliche Indikationen
135.	EUCTR2020-003982-20-FR	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003982-20-FR	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
136.	JPRN-jRCT2001200001	Special use results survey for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable advanced or recurrent gastric cancer patients 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001	A1: Andere Indikation
137.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958	A1: Andere Indikation

138.	CTRI/2020/09/028041	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
139.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
140.	EUCTR2020-001574-29-PL	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL	A1: Zusätzliche Indikationen
141.	NCT04553770	A Phase II, Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) With or Without Anastrozole for HER2 Low Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
142.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
143.	NCT04539938	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A2: Zusatz von Tucatinib
144.	ChiCTR2000037085	Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancreatic solid tumors 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085	A1: Zusätzliche Indikationen
145.	NCT04482309	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309	A1: Zusätzliche Indikationen
146.	JPRN-UMIN000041004	To establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study - To	A1: Zusätzliche Indikationen

		establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041004	
147.	EUCTR2019-004493-26-HU	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
148.	EUCTR2019-004493-26-NL	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-NL	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
149.	EUCTR2019-004493-26-SE	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
150.	NCT04420598	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - The DEBBRAH Study" 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04420598	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
151.	JPRN-JapicCTI-205293	Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable and/or recurrent breast cancer patients 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205293	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
152.	EUCTR2020-000981-41-AT	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
153.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596	A1: Andere Indikation

154.	JPRN-JapicCTI-205234	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234	A1: Andere Indikation
155.	EUCTR2019-001739-29-ES	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - DS-8201a for treatment of aBc, BRain mets, And Her2[+] disease –The DEBBRAH Study– 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
156.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
157.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
158.	NCT04132960	Phase II, Open Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC) for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis to Characterize Response/Resistance to Therapy 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
159.	EUCTR2019-002991-15-ES	HER2-PREDICT: Estudio Traslocacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
160.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	A1: Andere Indikation
161.	NCT04014075	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS 8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen (DESTINY-Gastric02) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014075	A1: Andere Indikation
162.	JPRN-JapicCTI-194758	TR study of "A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis" 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien

163.	JPRN-JMA-IIA00423	A clinical trial of DS-8201a for HER2 positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: NCCH1805, HERB trial 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00423	A1: Andere Indikation
164.	JPRN-JapicCTI-194707	A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194707	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
165.	JPRN-JapicCTI-184223	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
166.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
167.	EUCTR2018-000764-29-GB	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer – BEGONIA 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29-GB	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
168.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
169.	JPRN-JapicCTI-183976	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC), VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
170.	NCT03523572	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC),	A2: Zusatz von Nivolumab

		in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572	
171.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
172.	JPRN-JapicCTI-183916	Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916	A1: Andere Indikation
173.	JPRN-JapicCTI-173808	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808	A1: Andere Indikation
174.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
175.	NCT03368196	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196	A1: Andere Indikation
176.	JPRN-JapicCTI-173790	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on The Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Solid Malignant Tumors 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790	A2: Zusatz von anderen Therapien
177.	JPRN-JapicCTI-173791	Phase 1, Multicenter, Open-Label, Multiple-Dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval, and Pharmacokinetics in Subjects with HER2-Expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
178.	JPRN-UMIN000029506	A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2 $\geq$ 1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2 $\geq$ 1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506	A1: Andere Indikation
179.	JPRN-JapicCTI-173727	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma 2022.	A1: Andere Indikation

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727	
180.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1: Andere Indikation
181.	NCT02564900	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
182.	JPRN-JapicCTI-152978	Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978	A1: Zusätzliche Indikationen

Arzneimittel-Informationssystem (AMIS): T-DXd			
183.	–	Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Daiichi Sankyo Europe GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Optionen der zweckmäßige Vergleichstherapie

Nr.	Register-nummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin			
184.	NCT02025192	A Study of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and/or Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025192	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
185.	NCT04721977	A Study of Tucatinib (MK-7119) in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Breast Carcinoma (MK-7119-001) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04721977	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
186.	NCT03501979	Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for the Treatment of HER2+ LMD 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03501979	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
187.	NCT04220203	Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220203	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
188.	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab (TUGETHER) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789096	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
189.	NCT05253911	Tucatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Anti-HER2 Treatment Regimens. (TRACE) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253911	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
190.	NCT05041842	Treatment With Tucatinib in Patients With an Isolated Brain Progression of a Metastatic Breast Cancer (InTTercePT) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041842	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
191.	NCT05091528	A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05091528	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

Clinicaltrials.gov: Capecitabin + Trastuzumab			
192.	NCT00216073	Capecitabine, Oxaliplatin and Trastuzumab in Treating Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer 2011. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00216073	A2: Zusatz von Oxaliplatin
193.	NCT02748213	A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Advanced and/or Metastatic Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02748213	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
194.	NCT01985893	Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Metastatic Breast Cancer (THOR) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985893	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
195.	NCT00148876	TBP Study With Capecitabine Plus Minus Trastuzumab 2011. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00148876	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
196.	NCT00093808	Capecitabine, Vinorelbine, and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093808	A1: Erst- oder Zweitlinienanwendung der Medikation (Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien)
197.	NCT00829166	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
198.	NCT04296162	Oral Vinorelbine or Capecitabine Combined With Trastuzumab as Adjuvant Treatment for Patients With Lymph Node Negative, HER-2 Positive and Small Tumor Size Breast Cancer (ORCHID) (ORCHID) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296162	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
199.	NCT00107393	Trastuzumab and Capecitabine in Treating Women With Metastatic Breast Cancer (2013). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00107393	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
200.	NCT01290718	A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Xeloda (Capecitabine) in Patients With Metastatic or Recurrent HER2-positive Breast Cancer After First-Line or (Neo)Adjuvant Therapy. 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01290718	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
201.	NCT02025192	A Study of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and/or Trastuzumab in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025192	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
202.	NCT05292742	Compare Continuation of Original Targeted Therapy With Trastuzumab Combined With Pyrotinib and Capecitabine as Postoperative Adjuvant Therapy in Non-pCR Patients With HER2 Positive Early Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05292742	A1: Früher Brustkrebs
203.	NCT01471847	A Phase Ib/II Study of BEZ235 and Trastuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471847	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

204.	NCT04509596	DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509596	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
205.	NCT04721977	A Study of Tucatinib (MK-7119) in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Breast Carcinoma (MK-7119-001) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04721977	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
206.	NCT03084939	Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084939	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
207.	NCT00130507	Benefit of Adding Trastuzumab to Second Line Chemotherapy in Breast Cancer Patients Previously Treated With Trastuzumab 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00130507	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
208.	NCT01702558	A Combination Study of Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) and Capecitabine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (mBC) or HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer (LA/mGC) (TRAXHER2) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01702558	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
209.	NCT00721630	Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) -Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721630	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
210.	NCT00309556	Randomized Neoadjuvant Study of Epirubicin and Docetaxel With/Without Capecitabine in Early Breast Cancer 2011. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309556	A1: Früher Brustkrebs
211.	NCT01026142	A Study of a Combination of Trastuzumab and Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (PHEREXA) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026142	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
212.	NCT01873833	Capecitabine, Cyclophosphamide, Lapatinib Ditosylate, and Trastuzumab in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01873833	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
213.	NCT03501979	Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for the Treatment of HER2+ LMD 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03501979	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
214.	NCT02229149	Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229149	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

215.	NCT00811135	A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Herceptin (Trastuzumab) and Xeloda (Capecitabine) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811135	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
216.	NCT04246502	Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04246502	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
217.	NCT00964704	A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Avastin (Bevacizumab) and Sequential Xeloda (Capecitabine) or Docetaxel in Patients With HER2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00964704	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Studie zurückgezogen
218.	NCT00006108	Capecitabine, Paclitaxel, and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006108	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
219.	NCT04001621	Pyrotinib in Combination With Capecitabine in Patients With Trastuzumab-resistant HER2-positive Advanced Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001621	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
220.	NCT04220203	Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220203	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
221.	NCT00807859	Safety Study of AMG 386 to Treat HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807859	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
222.	NCT01300962	Study of BKM120 or BYL719 and Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300962	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
223.	NCT01132664	Phase 1b/2 Study of BKM120 Plus Trastuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01132664	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
224.	NCT02213744	MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients (HERMIONE) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213744	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
225.	NCT00885755	A Study of Herceptin (Trastuzumab) and Biomarkers in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885755	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
226.	NCT00288002	Combination Chemotherapy With or Without Capecitabine and/or Trastuzumab Before Surgery in Treating Women With Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00288002	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
227.	NCT00820222	Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in ErbB2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
228.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

		Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422199	
229.	NCT04922008	Stage I HER2 Positive Invasive Breast Cancer De-escalation Study(IRIS-C/D) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04922008	A1: Früher Brustkrebs
230.	NCT01950182	Trastuzumab Combined With Chemotherapy or Endocrine Therapy to Treat Metastatic Luminal B2 Breast Cancer (SYSUCC-002) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950182	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
231.	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab (TUGETHER) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789096	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
232.	NCT02297230	Locally Advanced Breast Cancer: Individualized Treatment Based On Tumor Molecular Characteristics 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02297230	A2: Einsatz von Strahlentherapie begleitend zu medikamentöser Therapie
233.	NCT04494425	Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
234.	NCT04337658	Anti-HER2 Therapy + Fulvestrant/Capecitabine in Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases Stage IV Breast Cancer (FAVOR) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04337658	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
235.	NCT05255523	Pyrotinib Plus Trastuzumab After First-line TH (P) Treatment With HER-2 Positive Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255523	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
236.	NCT04383275	Stage I HER2 Positive Invasive Breast Cancer De-escalation Study(IRIS) (IRIS) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383275	A1: Früher Brustkrebs
237.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
238.	NCT01387295	Intra-hepatic Chemotherapy in Patients With Liver Metastases From Breast Cancer and Limited Extrahepatic Disease 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387295	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
239.	NCT02492711	Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer (SOPHIA) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492711	A7: Studienergebnisse nicht verfügbar
240.	NCT02656589	MicroRNA of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Patient Treated With Herceptin 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02656589	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
241.	NCT01387373	Intra-hepatic Chemotherapy in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387373	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
242.	NCT05063786	Trial of Trastuzumab + ALpelisib +/- Fulvestrant vs Trastuzumab + Chemotherapy in Patients With PIK3CA Mutated Previously Treated HER2+ Advanced BrEasT	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab

		Cancer (ALPHABET) (ALPHABET) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05063786	
243.	NCT02362958	A Multi-Center Study of Lapatinib in Patients With Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362958	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
244.	NCT02000882	STAR Cape+BKM120 MBC With Brain Met 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000882	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
245.	NCT04302441	A Study to Evaluate Vinorelbine Plus Capecitabine Combined With Trastuzumab for HER2 Positive Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302441	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
246.	NCT04095390	A Phase II Trial of Pyrotinib Combination With CDK4/6 Inhibitor SHR6390 in Patients Prior Trastuzumab-treated Advanced HER2-Positive Breast Cancer (INPHASE) 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04095390	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
247.	NCT00127933	XeNA Study - A Study of Xeloda (Capecitabine) in Patients With Invasive Breast Cancer 2011. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00127933	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
248.	NCT02338245	Study of ASLAN001 in Combination With Capecitabine in MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02338245	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
249.	NCT01783756	Phase 1b/2 Trial Using Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for Treatment of HER-2 Positive Breast Cancer With CNS Metastasis 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783756	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
250.	NCT05188495	Trastuzumab (Henlius®) Combined With Pertuzumab(Perjeta®) and Chemotherapy in Chinese Patients With Her2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab (HELP) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05188495	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
251.	NCT05253911	Tucatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Anti-HER2 Treatment Regimens. (TRACE) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253911	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Capecitabin + Trastuzumab
252.	NCT01238029	Dose Finding Study for Combination of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer (CELAVIE) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238029	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
253.	NCT01494662	HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494662	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
254.	NCT02514681	A Phase III Trial of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab Treated Her2-Positive Advanced Breast Cancer (PRECIOUS) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514681	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
255.	NCT01038466	Observation Only Study Involving Participants Enrolled in the CHAT Trial 2009. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01038466	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien

256.	NCT00479856	Lapatinib In Combination With Chemotherapy In Subjects With Relapsed Breast Cancer 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479856	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
257.	NCT04262804	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Margetuximab Plus Chemotherapy in the Treatment of Chinese Patients With HER2+ MBC 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262804	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
258.	NCT00795678	Chemotherapeutic Agents in Brain/Breast 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795678	A7: Fallserie
259.	NCT01262469	Evaluating Lapatinib + Capecitabine in Patients Aged 70 and Over With HER2 Metastatic Breast Cancer. (GERICO09) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262469 .	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
260.	NCT03755141	Efficacy and Safety of Trastuzumab Biosimilar (Herzuma®) Plus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755141	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
261.	NCT00657137	APRiCOT-B: Study to Evaluate Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of HER2/Neu+ Breast Cancer (TP2001-202) (APRiCOT-B) 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657137	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
262.	NCT05041842	Treatment With Tucatinib in Patients With an Isolated Brain Progression of a Metastatic Breast Cancer (InTTercePT) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041842	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
263.	NCT02344472	Detect V / CHEVENDO (Chemo vs. Endo) 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344472	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Capecitabin + Trastuzumab
264.	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448420	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
265.	NCT05122494	A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Hemay022+Aromatase Inhibitor(AI) in Participants With ER+/HER2+ Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05122494	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
266.	NCT03262935	SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TULIP) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03262935	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
267.	NCT00440622	Study of Gemcitabine and Herceptin Versus Xeloda and Herceptin in HER-2 (+) Metastatic Breast Cancer Patients 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00440622	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
268.	NCT03734029	Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
269.	NCT00684983	Capecitabine and Lapatinib Ditosylate With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Previously Treated HER2-Positive Stage IIIB-IV Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684983	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

270.	NCT05288777	Adjuvant Chemoradiation and Biomarkers of Response in High-risk Breast Cancer (Breast53) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05288777	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
271.	NCT05091528	A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05091528	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
272.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer (DB-08) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556773	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
273.	NCT01534455	Efficacy and Tolerability of Eribulin Plus Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer (E-VITA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534455	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
274.	NCT03085368	A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib vs Herceptin 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085368	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
275.	NCT04856475	Evaluation of Neratinib for Treatment and Prevention of Subsequent CNS Event(s) in Patients With Brain Metastasis of Advanced HER2 Positive Breast Cancer (NeraBrain) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856475	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
276.	NCT00952692	Study to Assess dHER2+AS15 Cancer Vaccine Given in Combination With Lapatinib to Patients With Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952692	A7: Fallserie
277.	NCT04170595	Clinical Study of Recombinant Anti-HER2 Humanized Monoclonal Antibody for Injection 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04170595	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
278.	NCT04769050	Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04769050	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
279.	NCT01641406	"Phase II Study of PET Guided Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) and Oncotype Guided Hormonal Therapy of Breast Cancer" (NACprotocol) 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641406	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
280.	NCT01160094	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine (TYCO) (TYCO) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160094	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
281.	NCT01357863	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine ((TYCO1)) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357863	A7: Fallserie
282.	NCT04158258	A Study to Describe the Diagnosis, Anti-Cancer Treatment and Clinical Outcome in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer in Latin America 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158258	A1: Zusätzliche Indikationen

Clinicaltrials.gov: Lapatinib + Trastuzumab			
283.	NCT00842998	Efficacy Study of Single Agent Trastuzumab or Lapatinib to Treat HER2-Overexpressing Breast Cancer (HERLAP) 2009. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00842998	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
284.	NCT01557764	Lapatinib With Trastuzumab in Treating Patients With HER2-Negative/HER2 Mutant Metastatic Breast Cancer 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557764	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
285.	NCT00470704	Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With HER2-Positive, Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470704	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
286.	NCT01827163	Paclitaxel With Trastuzumab and Lapatinib in HER2-Positive Early Stage Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827163	A1: Früher Brustkrebs
287.	NCT01985893	Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Metastatic Breast Cancer (THOR) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985893	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
288.	NCT01485926	A Phase II Neo-adjuvant Study Assessing TCH (Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab) and TCHL (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Lapatinib) in HER-2 Positive Breast Cancer Patients. (TCHL Phase II) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485926	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
289.	NCT02238509	Safety and QoL of Trastuzumab With Lapatinib or Chemiotherapy in MBC and HER2+ Patients Refractory to Anti HER2 Therapies 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02238509	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
290.	NCT01875666	Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01875666	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
291.	NCT01471847	A Phase Ib/II Study of BEZ235 and Trastuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471847	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
292.	NCT01160211	A Study to Compare the Safety and Efficacy of an Aromatase Inhibitor in Combination With Lapatinib, Trastuzumab or Both for the Treatment of Hormone Receptor Positive, HER2+ Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160211	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
293.	NCT03084939	Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084939	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
294.	NCT00251433	GW572016 With Docetaxel and Trastuzumab for the Treatment Of Untreated ErbB2 Over-Expressing Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00251433	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

295.	NCT00548184	Lapatinib and Trastuzumab With or Without Endocrine Therapy 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548184	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
296.	NCT00829166	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
297.	NCT00429299	Neoadjuvant Study With Chemotherapy, Lapatinib And Trastuzumab In Breast Cancer (CHERLOB) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00429299	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
298.	NCT00820872	Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Lapatinib in Treating Patients With Early Stage Breast Cancer 2009. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00820872	A1: Früher Brustkrebs
299.	NCT02073487	Neoadjuvant TDM1 With Lapatinib and Abraxane Compared With Trastuzumab Plus Pertuzumab With Paclitaxel (TEAL) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073487	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
300.	NCT00272987	ErbB2 Over-expressing Metastatic Breast Cancer Study Using Paclitaxel, Trastuzumab, and Lapatinib 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00272987	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
301.	NCT01137994	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy in HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137994	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
302.	NCT01479179	Trastuzumab in Combination With AMG 479 in HER-2 Overexpressing MBC Progressing on Trastuzumab 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479179	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
303.	NCT00999804	Extension Study of Lapatinib Plus Herceptin With or Without Endocrine Therapy (HELEX) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999804	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
304.	NCT01688609	Lapatinib Ditosylate, Trastuzumab, Paclitaxel, and Surgery in Treating Patients With Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01688609	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
305.	NCT01273610	Tolerability of the Combination of Lapatinib and Trastuzumab in Adults Age 60 or Older With HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01273610	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
306.	NCT01873833	Capecitabine, Cyclophosphamide, Lapatinib Ditosylate, and Trastuzumab in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01873833	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
307.	NCT00367471	Combination Of Lapatinib With Carboplatin, Paclitaxel, and With or Without Trastuzumab In Metastatic Breast Cancer. 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00367471	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
308.	NCT00826267	6 Weeks Treatment of Locally Advanced Breast Cancer With BIBW 2992 (Afatinib) or Lapatinib or Trastuzumab 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00826267	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

309.	NCT00667251	Chemotherapy and Lapatinib or Trastuzumab in Treating Women With HER2/Neu-Positive Metastatic Breast Cancer 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667251	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
310.	NCT00490139	ALTTO (Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study; BIG 2-06/N063D (ALTTO) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00490139	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
311.	NCT00486668	A Study of AC Followed by a Combination of Paclitaxel Plus Trastuzumab or Lapatinib or Both Given Before Surgery to Patients With Operable HER2 Positive Invasive Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486668	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
312.	NCT01205217	Lapatinib or Trastuzumab Given Prior to Surgery With Chemotherapy in Patients With Early Breast Cancer (ELATE) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01205217	A1: Früher Brustkrebs
313.	NCT00553358	Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study (Neo ALTTO) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553358	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
314.	NCT00085020	GW572016 and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2/Neu 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00085020	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
315.	NCT01526369	A Randomized Study of TH Versus THL in First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer (TH V THL) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01526369	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
316.	NCT04973319	Trastuzumab Combined With Pertuzumab for Adjuvant Treatment of Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04973319	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
317.	NCT00721630	Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) -Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721630	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
318.	NCT02213042	Evaluation of Biomarkers Associated With Response to Subsequent Therapies in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213042	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
319.	NCT00371488	GW572016 Combined With Trastuzumab For The Treatment Of Previously Trastuzumab-Treated Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00371488	A7: Fallserie
320.	NCT01973660	PAM50 HER2-enriched Phenotype as a Predictor of Response to Dual HER2 Blockade in HER2-positive Early Breast Cancer (PAMELA) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973660	A1: Früher Brustkrebs
321.	NCT00769470	Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab and/or Lapatinib in Treating Women With Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769470	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
322.	NCT02139358	Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

		Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02139358	
323.	NCT00482391	Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, Trastuzumab, and Lapatinib in Treating Patients With HER2/Neu-Overexpressed Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482391	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
324.	NCT00841828	Trastuzumab Versus Lapatinib as Neoadjuvant Treatment for Her2+ Patients 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841828	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
325.	NCT01705340	Akt Inhibitor MK2206, Lapatinib Ditosylate, and Trastuzumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast , Gastric, or Gastroesophageal Cancer That Cannot Be Removed By Surgery 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705340	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
326.	NCT01434303	Entinostat, Lapatinib Ditosylate and Trastuzumab in Treating Patients With Locally Recurrent or Distant Relapsed Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Only 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01434303	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
327.	NCT01912963	Phase II Study of Eribulin Mesylate, Trastuzumab, and Pertuzumab in Women With Metastatic, Unresectable Locally Advanced, or Locally Recurrent HER2-Positive Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912963	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
328.	NCT01565200	HER2 Imaging Study to Identify HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Patient Unlikely to Benefit From T-DM1 (ZEPHIR) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565200	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
329.	NCT02073916	T-DM1 With Abraxane and Lapatinib for Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (STELA) 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073916	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
330.	NCT03273595	Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03273595	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
331.	NCT00524303	Lapatinib +/- Trastuzumab In Addition To Standard Neoadjuvant Breast Cancer Therapy. 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00524303	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
332.	NCT01104571	Trastuzumab or Lapatinib Ditosylate in Treating Women With Early Breast Cancer (EPHOS-B) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01104571	A1: Früher Brustkrebs
333.	NCT00770809	Paclitaxel and Trastuzumab With or Without Lapatinib in Treating Patients With Stage II or Stage III Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770809	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
334.	NCT00807859	Safety Study of AMG 386 to Treat HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807859	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
335.	NCT01594177	Dual Blockage With Afatinib and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Patients With Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-anthracycline	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

		Containing Chemotherapy (DAFNE) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594177	
336.	NCT01589861	Safety and Efficacy of BKM120 and Lapatinib in HER2+/PI3K-activated, Trastuzumab-resistant Advanced Breast Cancer (PIKHER2) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01589861	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
337.	NCT03913234	Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03913234	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
338.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
339.	NCT01300962	Study of BKM120 or BYL719 and Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300962	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
340.	NCT00436566	Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed By Trastuzumab, Paclitaxel, and Lapatinib in Treating Patients With Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer That Has Been Removed By Surgery 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00436566	A1: Früher Brustkrebs
341.	NCT00903656	Lapatinib Plus Caelyx in Patients With Advanced Metastatic Breast Cancer Following Failure of Trastuzumab Therapy 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00903656	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
342.	NCT00820222	Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in ErbB2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
343.	NCT01730677	Lapatinib+Vinorelbine vs Vinorelbine HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Progressed After Lapatinib/Trastuzumab (LV) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730677	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
344.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422199	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
345.	NCT05228951	Pyrotinib Maleate, Trastuzumab, SHR6390 and Letrozole in Combination for Stage II-III TPBC 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228951	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
346.	NCT00963547	A Study of MK-2206 in Combination With Trastuzumab and Lapatinib for the Treatment of HER2+ Solid Tumors (MK-2206-015) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00963547	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
347.	NCT01419197	A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Participants With HER2-positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-directed Therapy (TH3RESA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419197	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab

348.	NCT04001634	Dual Anti-HER2 Therapy (Lapatinib and Trastuzumab) Plus Chemotherapy in HER2-positive MBC 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001634	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
349.	NCT03085368	A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib vs Herceptin 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085368	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
350.	NCT00968968	Continued HER2 Suppression With Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Alone 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968968	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
351.	NCT00450892	Phase I/II Study of Neoadjuvant Lapatinib in Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00450892	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
352.	NCT03755141	Efficacy and Safety of Trastuzumab Biosimilar (Herzuma®) Plus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755141	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
353.	NCT00470847	Lapatinib in Combination With Radiation Therapy in Patients With Brain Metastases From HER2-Positive Breast Cancer 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470847	A2: Behandlung kombiniert mit Bestrahlung
354.	NCT00404066	Phase 2 Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide -> Docetaxel With Lapatinib in Stage II/III Her2Neu+ Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00404066	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
355.	NCT00952692	Study to Assess dHER2+AS15 Cancer Vaccine Given in Combination With Lapatinib to Patients With Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952692	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
356.	NCT01064349	Breast Cancer With Over-expression of erbB2- BRAINSTORM 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064349	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
357.	NCT03262935	SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TULIP) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03262935	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
358.	NCT01495884	The Myocet/Lapatinib Study. ICORG 10-03, V5 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01495884	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
359.	NCT01891357	Phase II Trial to Validate Markers for a Response Evaluation of a Combined Therapy in Patients With HER2+ Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891357	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
360.	NCT02362958	A Multi-Center Study of Lapatinib in Patients With Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362958	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
361.	NCT01534455	Efficacy and Tolerability of Eribulin Plus Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer (E-VITA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534455	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
362.	NCT00795678	Chemotherapeutic Agents in Brain/Breast 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795678	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

363.	NCT00479856	Lapatinib In Combination With Chemotherapy In Subjects With Relapsed Breast Cancer 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479856	A1: Kein HER2-positiver Brustkrebs
364.	NCT01077648	Brain Metastasis in Breast Cancer Patients 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01077648	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
365.	NCT01441596	Lux-Breast 3; Afatinib Alone or in Combination With Vinorelbine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancer Suffering From Brain Metastases 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01441596	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
366.	NCT01783756	Phase 1b/2 Trial Using Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for Treatment of HER-2 Positive Breast Cancer With CNS Metastasis 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783756	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
367.	NCT02338245	Study of ASLAN001 in Combination With Capecitabine in MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02338245	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
368.	NCT01238029	Dose Finding Study for Combination of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer (CELAVIE) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238029	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
369.	NCT01426880	Addition of Carboplatin to Neoadjuvant Therapy for Triple-negative and HER2-positive Early Breast Cancer (GeparSixto) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426880	A1: Früher Brustkrebs
370.	NCT05122494	A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Hemay022+Aromatase Inhibitor(AI) in Participants With ER+/HER2+ Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05122494	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
371.	NCT01262469	Evaluating Lapatinib + Capecitabine in Patients Aged 70 and Over With HER2 Metastatic Breast Cancer. (GERICO09) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262469	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
372.	NCT00657137	APRiCOT-B: Study to Evaluate Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of HER2/Neu+ Breast Cancer (TP2001-202) (APRiCOT-B) 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657137	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
373.	NCT00263588	Lapatinib for Brain Metastases In ErbB2-Positive Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00263588	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
374.	NCT00567554	Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib as Neoadjuvant Chemotherapy Regimes for Primary Breast Cancer (GeparQuinto) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567554	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
375.	NCT00684983	Capecitabine and Lapatinib Ditosylate With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Previously Treated HER2-Positive Stage IIIB-IV Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684983	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
376.	NCT01248897	Study of Biomarker Profiles in Asia Pacific erb2+/HER2 Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib (BioPATH) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248897	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

377.	NCT01494662	HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494662	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
378.	NCT01160094	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine (TYCO) (TYCO) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160094	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
379.	NCT01357863	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine ((TYCO1)) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357863	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

Clinicaltrials.gov: Capecitabin + Lapatinib			
380.	NCT00721630	Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) -Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721630	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
381.	NCT00508274	Lapatinib +Capecitabine Treatment for Advanced Metastatic Breast Cancer in Women From China 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508274	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
382.	NCT00477464	Lapatinib in Combination With Capecitabine in Japanese Patients With Metastatic Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477464	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
383.	NCT00657137	APRiCOT-B: Study to Evaluate Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of HER2/Neu+ Breast Cancer (TP2001-202) (APRiCOT-B) 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657137	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
384.	NCT00829166	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
385.	NCT00777101	Study Evaluating Neratinib Versus Lapatinib Plus Capecitabine For ErbB2 Positive Advanced Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777101	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
386.	NCT01300962	Study of BKM120 or BYL719 and Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300962	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
387.	NCT01782651	Treatment Options in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer Patients 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782651	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
388.	NCT03080805	Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer. (PHOEBE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080805	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
389.	NCT00496366	Capecitabine (Xeloda) and Lapatinib (Tykerb) as First-line Therapy in HER2/Neu-positive Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496366	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
390.	NCT00632489	LBH589 in Combination With Capecitabine Plus/Minus (±) Lapatinib in Breast Cancer Patients 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00632489	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
391.	NCT00967031	Lapatinib Ditosylate and Capecitabine in Treating Patients With Stage IV Breast Cancer and Brain Metastases 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967031	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
392.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422199	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

393.	NCT00338247	EAP (Expanded Access Protocol) Of Lapatinib Combined With Capecitabine In Metastatic Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00338247	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
394.	NCT00634088	Phase I Study of Ixabepilone Plus Lapatinib With or Without Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634088	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
395.	NCT02650752	Intermittent High-Dose Lapatinib in Tandem With Capecitabine for HER2 Overexpressed/Amplified Metastatic Breast Cancer With Central Nervous System (CNS) Metastases 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650752	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
396.	NCT01873833	Capecitabine, Cyclophosphamide, Lapatinib Ditosylate, and Trastuzumab in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01873833	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
397.	NCT01985893	Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Metastatic Breast Cancer (THOR) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985893	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
398.	NCT00437073	Brain Metastases In ErbB2-Positive Breast Cancer. 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00437073	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
399.	NCT01471847	A Phase Ib/II Study of BEZ235 and Trastuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471847	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
400.	NCT03084939	Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084939	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
401.	NCT04185649	The Efficacy and Safety of BAT8001 Injection for the Treatment of HER2-positive Advanced Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185649	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
402.	NCT02362958	A Multi-Center Study of Lapatinib in Patients With Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362958	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
403.	NCT01262469	Evaluating Lapatinib + Capecitabine in Patients Aged 70 and Over With HER2 Metastatic Breast Cancer. (GERICO09) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262469	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
404.	NCT05122494	A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Hemay022+Aromatase Inhibitor(AI) in Participants With ER+/HER2+ Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05122494	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
405.	NCT04850625	Pyrotinib Plus Vinorelbine Versus Lapatinib Plus Capecitabine 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04850625	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden

406.	NCT01783756	Phase 1b/2 Trial Using Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for Treatment of HER-2 Positive Breast Cancer With CNS Metastasis 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783756	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
407.	NCT00741260	Study Evaluating The Combination Of Neratinib And Capecitabine In Solid Tumors And Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00741260	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
408.	NCT00684983	Capecitabine and Lapatinib Ditosylate With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Previously Treated HER2-Positive Stage IIIB-IV Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684983	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
409.	NCT01238029	Dose Finding Study for Combination of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer (CELAVIE) 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238029	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
410.	NCT00807859	Safety Study of AMG 386 to Treat HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807859	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
411.	NCT00820222	Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in ErbB2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
412.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585	A7: Noch keine Studienergebnisse vorhanden
413.	NCT00479856	Lapatinib In Combination With Chemotherapy In Subjects With Relapsed Breast Cancer 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479856	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
414.	NCT02294786	Study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib With Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294786	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
415.	NCT03500380	A Study of RC48-ADC Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With or Without Liver Metastases 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500380	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
416.	NCT00795678	Chemotherapeutic Agents in Brain/Breast 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795678	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
417.	NCT01847599	Educational Intervention to Adherence of Patients Treated by Capecitabine +/- Lapatinib (ProMETHex) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847599	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
418.	NCT01050322	Safety Study in Subjects With Metastatic Breast Cancer Who Progressed After Taxanes Treatment. (GLICO-0801) 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01050322	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
419.	NCT01462604	Pilot Study of Patient's Adherence to TYKERB™/TYVERB™ + Capecitabine in Metastatic Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462604	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

420.	NCT01013740	Lapatinib in Combination With Vinorelbine (VITAL) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013740	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
421.	NCT02338245	Study of ASLAN001 in Combination With Capecitabine in MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02338245	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
422.	NCT01534455	Efficacy and Tolerability of Eribulin Plus Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer (E-VITA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534455	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
423.	NCT00952692	Study to Assess dHER2+AS15 Cancer Vaccine Given in Combination With Lapatinib to Patients With Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952692	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
424.	NCT01494662	HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494662	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
425.	NCT03085368	A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib vs Herceptin 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085368	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
426.	NCT01619111	DETECT III - A Multicenter, Phase III Study to Compare Standard Therapy +/- Lapatinib in HER2-ve MBC-Patients With HER2+ve CTCs (DETECT III) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01619111	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
427.	NCT03755141	Efficacy and Safety of Trastuzumab Biosimilar (Herzuma®) Plus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755141	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
428.	NCT00790816	Continuation Study of Lapatinib Monotherapy or Lapatinib in Combination With Other Anti-cancer Agents 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790816	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
429.	NCT03262935	SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TULIP) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03262935	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
430.	NCT01160094	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine (TYCO) (TYCO) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160094	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
431.	NCT01357863	Role of Early Versus Late Switch to Lapatinib-Capecitabine ((TYCO1)) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357863	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

Clinicaltrials.gov: T-DM1			
432.	NCT03587740	ATOP TRIAL: T-DM1 in HER2 Positive Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587740	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
433.	NCT02658084	Vinorelbine With Trastuzumab Emtansine in Pre-Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658084	A2: T-DM1 als Kombination
434.	NCT02657343	An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657343	A2: T-DM1 als Kombination
435.	NCT02073916	T-DM1 With Abraxane and Lapatinib for Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (STELA) 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073916	A2: T-DM1 als Kombination
436.	NCT02725541	Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-Equivocal Breast Cancer (NATURE) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725541	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
437.	NCT03529110	DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
438.	NCT04622319	A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
439.	NCT03248492	A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492	A2: Andere Intervention
440.	NCT05231863	Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Resistant HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Real-world Study 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05231863	A2: Andere Intervention
441.	NCT03429101	A Study of Pozitotinib in Combination With T-DM1 in HER2-Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03429101	A2: T-DM1 als Kombination
442.	NCT02236000	A Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02236000	A2: T-DM1 als Kombination
443.	NCT02305641	An Observational Study of Kadcylla Safety in Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02305641	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
444.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

445.	NCT04298918	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04298918	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
446.	NCT04509596	DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509596	A2: T-DM1 als Kombination
447.	NCT04733118	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy With Subcutaneous Trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive Early Breast Cancer (PHERGAIN-2) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04733118	A1: Früher Brustkrebs
448.	NCT03709082	Palbociclib in Estrogen Receptor Positive (ER+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709082	A2: T-DM1 als Kombination
449.	NCT03153163	Study of the Pharmacokinetics and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Locally Advanced Inoperable or Metastatic HER2+ Breast Cancer 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153163	A7: Fallserie
450.	NCT02562378	T-DM1 and Non-pegylated Liposomal Doxorubicin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (THELMA) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02562378	A2: T-DM1 als Kombination
451.	NCT03084939	Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084939	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
452.	NCT04829604	ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03) (ACE-Breast03) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604	A2: Andere Intervention
453.	NCT03829306	Unraveling KAdcyLa Resistance In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(HER2) Positive Advanced Breast Cancer (KATIA) (KATIA) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829306	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
454.	NCT04740918	A Study of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Placebo as a Treatment for Participants With Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)-Positive and Programmed Death-ligand 1 (PD-L1)-Positive Locally Advanced (LABC) or Metastatic Breast Cancer (MBC) (KATE3) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740918	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
455.	NCT02131064	A Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab for Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02131064	A2: T-DM1 als Kombination

456.	NCT01513083	A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513083	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
457.	NCT01975142	Validity of HER2-amplified Circulating Tumor Cells to Select Metastatic Breast Cancer Considered HER2-negative for Trastuzumab-emtansine (T-DM1) Treatment. 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975142	A1: HER2-negativer Brustkrebs
458.	NCT01702571	A Study of Trastuzumab Emtansine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 And Chemotherapy-based Treatment 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01702571	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
459.	NCT01966471	A Study of Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) Plus Pertuzumab (Perjeta) Following Anthracyclines in Comparison With Trastuzumab (Herceptin) Plus Pertuzumab and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Participants With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966471	A2: T-DM1 als Kombination
460.	NCT01745965	A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With or Without Standard Endocrine Therapy vs. Trastuzumab With Standard Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer Within the ADAPT Protocol. (ADAPT; T-DM1) 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745965	A1: Kein metastasierter Brustkrebs
461.	NCT00875979	A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875979	A2: T-DM1 als Kombination
462.	NCT00951665	A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951665	A2: T-DM1 als Kombination
463.	NCT01196052	A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Sequentially With Anthracycline-based Chemotherapy, as Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage Herceptin (HER)2-positive Breast Cancer 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196052	A1: Früher Brustkrebs
464.	NCT00934856	A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Participants With Advanced Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00934856	A2: T-DM1 als Kombination
465.	NCT02924883	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BC) Who Received Prior	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		Trastuzumab and Taxane Based Therapy (KATE2) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924883	
466.	NCT01120184	A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Participants With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120184	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
467.	NCT00829166	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
468.	NCT03975647	A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Patients With Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975647	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
469.	NCT02144012	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus the Combination of Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With HER2-positive Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02144012	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
470.	NCT00928330	Trastuzumab and Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously and GDC-0941 Administered Orally to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on Previous Trastuzumab-Based Therapy 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00928330	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
471.	NCT01904903	Cardiac Safety Study in Patients With HER2 + Breast Cancer (SAFE-HEaRt) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904903	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
472.	NCT01120561	A Study of Trastuzumab-MCC-DM1 in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120561	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
473.	NCT04893109	Atempt 2.0: Adjuvant T-DM1 vs TH 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04893109	A1: Früher Brustkrebs
474.	NCT02229149	Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229149	A2: Andere Intervention
475.	NCT01772472	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Residual Tumor in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy (KATHERINE) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772472	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
476.	NCT00679341	A Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00679341	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
477.	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032107	A2: T-DM1 als Kombination

478.	NCT01597414	Elderly Metastatic Breast Cancer: Pertuzumab-Herceptin vs Pertuzumab-Herceptin-Metronomic Chemotherapy, Followed by T-DM1 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597414	A2: Andere Intervention
479.	NCT04873362	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Atezolizumab or Placebo and Trastuzumab Emtansine for Participants With HER2-Positive Breast Cancer at High Risk of Recurrence Following Preoperative Therapy (Astefania) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04873362	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
480.	NCT03379428	Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379428	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
481.	NCT02658734	A Study of Trastuzumab Emtansine in Indian Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Treatment With Trastuzumab and a Taxane 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658734	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
482.	NCT03894007	Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer (PREDIXIIHER2) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03894007	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
483.	NCT02073487	Neoadjuvant TDM1 With Lapatinib and Abraxane Compared With Trastuzumab Plus Pertuzumab With Paclitaxel (TEAL) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073487	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
484.	NCT01494662	HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494662	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
485.	NCT02390427	Phase Ib Dose-escalation Trial of Taselisib (GDC-0032) in Combination With Anti-HER2 Therapies in Participants With Advanced HER2+ Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02390427	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
486.	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976169	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
487.	NCT02135159	Patients With Brain Metastases From HER2-positive Breast Cancer (BIRTH) 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135159	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
488.	NCT04042051	Copanlisib in Combination With T-DM1 in Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer (Panthera) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042051	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
489.	NCT02605915	Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605915	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

490.	NCT01702558	A Combination Study of Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) and Capecitabine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (mBC) or HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer (LA/mGC) (TRAXHER2) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01702558	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
491.	NCT00833963	A Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Trastuzumab, or Ado-Trastuzumab Emtansine (MotHER) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833963	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
492.	NCT02568839	Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer (PREDIX HER2) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568839	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
493.	NCT01853748	T-DM1 vs Paclitaxel/Trastuzumab for Breast (ATEMPT Trial) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01853748	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
494.	NCT00943670	Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943670	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
495.	NCT01565200	HER2 Imaging Study to Identify HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Patient Unlikely to Benefit From T-DM1 (ZEPHIR) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565200	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
496.	NCT04296942	BN-Brachyury, Entinostat, Adotrastuzumab Emtansine and M7824 in Advanced Stage Breast Cancer (BrEAsT) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296942	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
497.	NCT03726879	A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer (IMpassion050) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03726879	A1: Früher Brustkrebs
498.	NCT01835236	Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835236	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
499.	NCT05288777	Adjuvant Chemoradiation and Biomarkers of Response in High-risk Breast Cancer (Breast53) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05288777	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
500.	NCT03025711	Outcomes Of The Spanish Cohort Of Early Access To Pertuzumab And Trastuzumab Emtansine (KNOWHER) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025711	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-

			HER2 gerichteten Therapien
501.	NCT04158947	A Study of HER2+ Breast Cancer Patients With Active Brain Metastases Treated With Afatinib & T-DM1 vs. T-DM1 Alone (HER2BAT) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158947	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
502.	NCT01983501	A Study of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2+ Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983501	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
503.	NCT03530696	T-DM1 and Palbociclib for Metastatic HER2 Breast Cancer (T-DM1) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03530696	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
504.	NCT04856475	Evaluation of Neratinib for Treatment and Prevention of Subsequent CNS Event(s) in Patients With Brain Metastasis of Advanced HER2 Positive Breast Cancer (NeraBrain) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856475	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
505.	NCT03820063	Image-guided De-escalation of Neo-adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer: the TRAIN-3 Study (TRAIN-3) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820063	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
506.	NCT04675827	De-escalation Adjuvant Chemo in HER2+/ER-/Node-neg Early BC Patients Who Achieved pCR After Neoadjuvant Chemo & Dual HER2 Blockade (Decrescendo) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04675827	A1: Früher Brustkrebs
507.	NCT04202328	T-DM1 in HER2-positive Metastatic/Relapsed Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202328	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
508.	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351230	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
509.	NCT04419181	Feasibility of Chemotherapy De-escalation in Early-Stage HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419181	A1: Früher Brustkrebs
510.	NCT00932373	A Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received a Trastuzumab-Containing Regimen 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932373	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
511.	NCT05323955	Secondary BBrain Metastases Prevention After Isolated Intracranial Progression on Trastuzumab/Pertuzumab or T-DM1 in Patients With aDvanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2+ brEaSt Cancer With the Addition of Tucatinib (BRIDGET) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05323955	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
512.	NCT02038010	BYL719 + T-DM1 in HER2(+) Metastatic Breast Cancer Pts Who Progress on Prior Trastuzumab & Taxane Tx 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038010	A2: Keine Monotherapie mit T-DM1

513.	NCT03190967	T-DM1 Alone Versus T-DM1 and Metronomic Temozolomide in Secondary Prevention of HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases Following Stereotactic Radiosurgery 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03190967	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
514.	NCT02213744	MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients (HERMIONE) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213744	A2: Keine T-DM1 Behandlung
515.	NCT05134519	RC48 for Neoadjuvant Chemotherapy of HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05134519	A2: Keine T-DM1 Behandlung
516.	NCT04398914	Pyrotinib, Trastuzumab, Pertuzumab and Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Therapy in HER2-positive Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04398914	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
517.	NCT02139358	Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02139358	A2: Keine T-DM1 Behandlung
518.	NCT04197687	TPIV100 and Sargramostim for the Treatment of HER2 Positive, Stage II-III Breast Cancer in Patients With Residual Disease After Chemotherapy and Surgery 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04197687	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
519.	NCT03203616	Kadcyla In pAtients With bRAin Metastasis (KIARA) 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03203616	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
520.	NCT02326974	T-DM1+Pertuzumab in Pre-OP Early-Stage HER2+ BRCA 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326974	A1: Früher Brustkrebs
521.	NCT04457596	T-DM1 and Tucatinib Compared With T-DM1 Alone in Preventing Relapses in People With High Risk HER2-Positive Breast Cancer, the CompassHER2 RD Trial 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04457596	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
522.	NCT03364348	4-1BB Agonist Monoclonal Antibody PF-05082566 With Trastuzumab Emtansine or Trastuzumab in Treating Patients With Advanced HER2-Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03364348	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
523.	NCT03755141	Efficacy and Safety of Trastuzumab Biosimilar (Herzuma®) Plus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755141	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
524.	NCT02226276	Copper Cu 64-DOTA-Trastuzumab PET in Predicting Response to Treatment With Ado-Trastuzumab Emtansine in Patients With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02226276	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
525.	NCT01816035	Trastuzumab Emtansine in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816035	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

526.	NCT05041842	Treatment With Tucatinib in Patients With an Isolated Brain Progression of a Metastatic Breast Cancer (InTTercePT) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041842	A2: Keine T-DM1 Behandlung
527.	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802759	A2: Keine T-DM1 Behandlung
528.	NCT04721977	A Study of Tucatinib (MK-7119) in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Breast Carcinoma (MK-7119-001) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04721977	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
529.	NCT04857619	Study to Describe the Real-world Treatment Patterns and Associated Outcomes in Patients With HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04857619	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
530.	NCT04578106	Omission of Surgery in Clinically Low-risk HER2positive Breast Cancer With High HER2 Addiction and a Complete Response Following Standard Anti-HER2-based Neoadjuvant Therapy 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578106	A2: Keine T-DM1 Behandlung
531.	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448420	A2: Keine T-DM1 Behandlung
532.	NCT04185649	The Efficacy and Safety of BAT8001 Injection for the Treatment of HER2-positive Advanced Breast Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185649	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
533.	NCT04158258	A Study to Describe the Diagnosis, Anti-Cancer Treatment and Clinical Outcome in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer in Latin America 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158258	A2: Keine T-DM1 Behandlung
534.	NCT04266249	CompassHER2-pCR: Decreasing Chemotherapy for Breast Cancer Patients After Pre-surgery Chemo and Targeted Therapy 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266249	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
535.	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379	A1: Zusätzliche Indikationen
536.	NCT04769050	Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04769050	A2: Keine T-DM1 Monotherapie
537.	NCT03894410	Real World Study of Lapatinib Among Metastatic Breast Cancer Patients 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03894410	A2: Keine T-DM1 Behandlung
538.	NCT04638725	Identification of Genetic Determinants for Treatment Resistance/Sensitivity and/or Toxicity in Adjuvant Setting for HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638725	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

539.	NCT03264547	A Study to Compare Eribulin Mesylate + Pertuzumab + Trastuzumab With Paclitaxel or Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03264547	A2: Keine T-DM1 Behandlung
540.	NCT04439110	Testing Ado-Trastuzumab Emtansine as a Potential Targeted Treatment in Cancers With HER2 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Q) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04439110	A1: zusätzliche Indikationen
541.	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701	A1: Andere Indikation
542.	NCT04680442	Safety of Continuing HER-2 Directed Therapy in Overt Left Ventricular Dysfunction 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04680442	A2: Keine Monotherapie mit T-DM1
543.	NCT02514681	A Phase III Trial of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab Treated Her2-Positive Advanced Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514681	A2: Keine T-DM1 Behandlung
544.	NCT03523572	Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523572	A1: zusätzliche Indikationen
545.	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318901	A1: Zusätzliche Indikationen
546.	NCT05345860	Adopting the MRD Strategy to Optimize Post-operation Adjuvant Therapies for Early Stage Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05345860	A1: Früher Brustkrebs
547.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A1: Zusätzliche Indikationen
548.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431	A1: Zusätzliche Indikationen
549.	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238831	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
550.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878524	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

EU Clinical Trials Register: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin			
551.	2020-000824-21	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000824-21/FR/	A2: Tucatinib nicht als Studienmedikation

EU Clinical Trials Register: Capecitabin + Trastuzumab			
552.	2007-006025-27	A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with bevacizumab and erlotinib (BEXE), plus trastuzumab in HER2/neu positive tumors (BEXET), in advanced breast cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006025-27/IT/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
553.	2017-001994-18	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001994-18/ES/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
554.	2019-002181-12	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002181-12/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
555.	2006-004624-36	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN COMBINATION WITH CAPECITABINE COMPARED WITH CAPECITABINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED BREAST CANCER 2007 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004624-36/BE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
556.	2015-003400-24	monarchHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003400-24/ES/	A2 Medikation nicht eindeutig festgelegt
557.	2009-014821-17	Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin®) in patient with non-resectable liver metastases from breast cancer. 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014821-17/DK/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
558.	2007-003634-42	Prospective phase II trial using Capecitabine and Trastuzumab for therapy of female patients with cerebral metastasizing, HER2-overexpressing breast cancer 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003634-42/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
559.	2004-000748-26	Phase II trial of oral vinorelbine in combination with capecitabine and trastuzumab as first line therapy in women with previously untreated HER2 positive metastatic breast cancer. 2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000748-26/ES/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
560.	2010-021067-32	An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

		enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021067-32/DE/	
561.	2006-002860-25	A multicenter randomized phase II trial to compare trastuzumab (Herceptin®) continuation or discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapies after progression on a 1st-line chemotherapy combined with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (Treatment Beyond Progression, TBP) 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002860-25/HU/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
562.	2009-015417-46	A Phase Ib/II, open label, multi-center study evaluating the safety and efficacy of BKM120 in combination with trastuzumab in patients with relapsing HER2 overexpressing breast cancer who have previously failed trastuzumab 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015417-46/GB/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
563.	2012-000598-22	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000598-22/DE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
564.	2005-000405-56	RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO COMPARE THE BENEFIT OF ADDING HERCEPTIN TO CAPECITABINE PLUS VINORELBINE AS SECOND LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON OPERABLE OR METASTATIC BREAST CANCER WITH OVEREXPRESSION OF HER-2, WHO HAVE PROGRESSED TO A PREVIOUS LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC DISEASE WITH TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH TAXANES 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000405-56/ES/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
565.	2004-002030-19	A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF to epirubicin and docetaxel + G-CSF as neoadjuvant treatment for early HER-2 negative breast cancer and comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF ± trastuzumab to epirubicin and docetaxel + G-CSF ± trastuzumab as neoadjuvant treatment for early HER-2 positive breast cancer 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002030-19/AT/	A1: Früher Brustkrebs
566.	2011-003602-25	A phase Ib/randomised phase II study of BEZ235 and trastuzumab versus lapatinib and capecitabine in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who failed prior trastuzumab. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003602-25/ES/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
567.	2005-002084-85	A multicenter randomized phase III study to compare capecitabine alone or in combination with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer and progression after previous treatment with trastuzumab	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

		(Treatment Beyond Progression, TBP). 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002084-85/GB/	
568.	2005-000387-39	An open-label randomized multicentre phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2 positive advanced gastric cancer. 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000387-39/FI/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
569.	2008-006801-17	A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006801-17/AT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
570.	2008-004013-94	A prospective Phase II study to evaluate alterations in molecular biomarkers in HER2-positive metastatic breast cancer together with assessment of trastuzumab use beyond progression after initial exposure to trastuzumab-taxane based treatment 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004013-94/GB/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
571.	2008-000673-38	A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000673-38/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
572.	2011-001526-19	A randomized, open-label, multicenter Phase IIb study comparing two trastuzumab dosing regimens, each in combination with cisplatin/ capecitabine chemotherapy, as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma who have not received prior treatment for metastatic disease. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001526-19/DE/	A1: Andere Indikation
573.	2009-017083-16	A phase II study of metronomic oral chemotherapy with Cyclophosphamide plus Capecitabine combined with Trastuzumab in advanced breast cancer 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017083-16/IT/	A1: Nicht mindestes zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
574.	2008-007495-20	A single arm, open-label, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and trastuzumab combination and sequential capecitabine in patients with HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer after early relapse to adjuvant trastuzumab-containing therapy 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007495-20/AT/	A2: Keine alleinige Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
575.	2004-000618-38	A randomized, open-label, phase III study of RPR109881 IV every 3 weeks versus capecitabine (Xeloda®) tablets twice daily for 2 weeks in 3-week cycles in patients with metastatic	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

		breast cancer progressing after taxanes and anthracycline therapy. 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000618-38/GB/	
576.	2010-024238-46	DETECT III – A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024238-46/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
577.	2006-000703-42	A phase III randomized trial of trastuzumab continuation vs discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapy after progression on a 1st-line trastuzumab-chemotherapy combination for HER2 overexpressing metastatic breast cancer patients. 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000703-42/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
578.	2008-003283-20	Estudio de fase II abierto, con un solo grupo de tratamiento, de bevacizumab en combinación con trastuzumab y capecitabina como tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o metastático HER2-positivo. 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003283-20/ES/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
579.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/GB/	A7: Keine Daten verfügbar
580.	2008-001662-85	Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001662-85/ES/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
581.	2008-005713-22	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/ES/	A8: Spanisch
582.	2009-014863-37	Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumor in combination with trastuzumab (Herceptin (R)) in patients with non-resectable liver metastases from breast cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014863-37/DK/	A2: Keine alleinige Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
583.	2012-001547-46	Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-	A2: T-DM1 als Kombination

		positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients 2012 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001547-46/ES/	
584.	2010-022737-28	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022737-28/GB/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
585.	2006-002080-93	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects with ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002080-93/IE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
586.	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021415-16/FI/	Nicht mindestens zwei gegen Her2-gerichtete Vortherapien
587.	2005-003944-68	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003944-68/SE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
588.	2005-001546-17	GeparQuattro: A randomized phase III study exploring the efficacy of Capecitabine given concomitantly or in sequence to EC - Doc with or without Trastuzumab as neoadjuvant treatment of primary breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001546-17/DE/	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
589.	2014-002249-22	DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer. 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002249-22/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
590.	2005-004009-26	A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004009-26/HU/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
591.	2019-004493-26	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) 2020.	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/SE/	
592.	2006-005912-28	Study EGF107671 – a Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy. 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005912-28/SE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
593.	2008-001084-10	A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer. 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001084-10/FR/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
594.	2004-000572-14	Phase II multicenter, open label, non-randomized study of intravenous RPR109881 q 3 weeks in patients with metastatic breast cancer progressing after therapy with anthracyclines, taxanes, and capecitabine. 2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000572-14/DK/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
595.	2009-015981-73	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015981-73/FR/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
596.	2008-004171-21	Ensayo clínico en fase III de vinflunina más capecitabina frente a sólo capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado previamente tratados con o resistentes a una antraciclina y que sean resistentes a taxanos 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004171-21/ES/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
597.	2020-000824-21	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000824-21/FR/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Studie zurückgezogen
598.	2009-012706-39	Multicentric, open-label, single-arm phase II study with oral lapatinib in combination with oral capecitabine plus intrathecally administered liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of meningeal metastasis or meningeal metastasis plus brain metastases in HER2-positive breast-cancer patients 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012706-39/DE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
599.	2010-024266-21	A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer patients 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024266-21/IT/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
600.	2014-003159-73	HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

		Breast Cancer 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003159-73/DE/	
601.	2011-000509-29	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000509-29/GB/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
602.	2008-000528-22	Phase I/II study of Lapatinib in combination with Capecitabine and Vinorelbine for the second-line treatment of patients with refractory locally recurrent or metastatic breast cancer with ErbB2 overexpression 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000528-22/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
603.	2009-009885-15	A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009885-15/DE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
604.	2010-021090-36	LAPATINIB plus LETROZOLE or CAPECITABINE AS FIRST LINE TREATMENT OF ER+/HER2+ METASTIC BREAST CANCER– A phase IIb randomized study with built-in crossover 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021090-36/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
605.	2020-005639-65	A randomized phase III trial of trastuzumab + ALpelisib +/- fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in patients with PIK3CA mutated previously treated HER2+ Advanced BrEasT cancer. “ALPHABET Study” 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005639-65/ES/	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
606.	2005-003164-35	A multinational, Subsidiary Sponsored, Randomized, Open-Label Study Comparing Treatment with Either Pegylated Liposomal Doxorubicin or Capecitabine as First Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003164-35/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
607.	2005-003656-35	A phase II open label single-arm study of E7389 in patients with locally advanced or metastatic breast cancer, previously treated with anthracycline, taxane, and capecitabine therapy, refractory to the last prior therapy for their disease. 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003656-35/BE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
608.	2009-017671-22	An Open-Label, Multi-Center, Expanded Access Program With Eribulin for the Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to All Other Commercially Available Therapies 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017671-22/BE/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
609.	2010-022646-24	A prospective, multicentre, open-label, randomized, uncontrolled, phase 1/2 study to evaluate efficacy and safety	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

		of masitinib in combination with gemcitabine or carboplatin or capecitabine in patients with a metastatic or locally advanced breast cancer (all hormonal status tumor except triple negative tumor) and who relapsed after a first line chemotherapy. 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022646-24/ES/	
610.	2007-000794-31	Phase II, multicenter, open-label, clinical trial of Trabectedin (Yondelis®) in Metastatic Breast Cancer Patients with triple negative profile (ER-, PR-, HER2-), HER2 overexpressing tumors and BRCA1 or BRCA2 mutation carriers 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000794-31/FR/	A1: Andere Indikation
611.	2008-005425-11	A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005425-11/HU/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
612.	2016-002453-38	A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002453-38/GB/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
613.	2014-005006-38	PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005006-38/ES/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
614.	2009-013472-41	A GOIRC Phase II randomized trial of an oral chemotherapy combination of Capecitabine plus Vinorelbine and their sequential single agent use in Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013472-41/IT/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
615.	2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
616.	2014-000256-28	A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib with Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000256-28/CZ/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

EU Clinical Trials Register: Lapatinib + Trastuzumab			
617.	2017-002850-35	“LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS INCLUDED IN GEICAM STUDIES”. 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002850-35/ES/	A1: Früher Brustkrebs
618.	2006-001839-21	CHEMOTHERAPY PLUS LAPATINIB OR TRASTUZUMAB OR BOTH IN HER2 PRIMARY BREAST CANCER. A RANDOMIZED PHASE IIb STUDY WITH BIOMARKER EVALUATION. 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001839-21/IT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie
619.	2010-018389-22	A randomized, multicentre, open-label, Phase II study of the efficacy and safety of lapatinib plus epirubicin and cyclophosphamide (EC90-L) followed by weekly paclitaxel and lapatinib (PX-L) compared with EC90 followed by weekly paclitaxel and trastuzumab (PX-T), as neoadjuvant therapy in patients with previously untreated ErbB2-overexpressing Stage I - IIIA invasive breast cancer with primary tumour size > 1cm. 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018389-22/HU/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
620.	2010-020966-34	A phase II neoadjuvant study assessing TCH (Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab) and TCHL (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Lapatinib) in Erb B2 positive breast cancer patients 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020966-34/IE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel + Carboplatin
621.	2019-002181-12	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002181-12/IT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
622.	2017-001994-18	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001994-18/ES/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
623.	2014-001220-30	An Open-Label, Phase II, Study to Evaluate Biomarkers Associated with Response to Subsequent Therapies in Subjects with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Treatment with Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Chemotherapy (EGF117165) 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001220-30/ES/	A2: Keine Medikation mit ausschließlich Lapatinib + Trastuzumab
624.	2006-000864-94	A phase I-II study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for HER-2 positive locally advanced/inflammatory or large operable breast cancer. 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000864-94/BE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien

625.	2006-004624-36	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN COMBINATION WITH CAPECITABINE COMPARED WITH CAPECITABINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED BREAST CANCER 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004624-36/BE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
626.	2017-003216-39	Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003216-39/IT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
627.	2010-019577-16	A Phase III trial to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab plus an aromatase inhibitor (AI) versus trastuzumab plus an AI versus lapatinib plus an AI as first- or second-line therapy in postmenopausal subjects with hormone receptor positive, HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who have received prior trastuzumab and endocrine therapies 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019577-16/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
628.	2006-000564-81	A randomised, multicentre, open-label, phase III study of neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000564-81/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
629.	2012-000598-22	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000598-22/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
630.	2013-001036-22	PAM50 HER2-enriched phenotype as a predictor of early response to neoadjuvant lapatinib plus trastuzumab in Stage I to IIIA HER2-positive breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001036-22/ES/	A4: Keine patientenrelevante Endpunkte
631.	2013-005044-29	A randomised, multicentre, open-label Phase II trial investigating activity of chemotherapy and lapatinib and Trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) refractory to anti HER2 therapies 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005044-29/IT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
632.	2008-001916-18	A phase II, randomized trial with single agent trastuzumab or lapatinib in women with metastatic breast cancer overexpressing HER2 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001916-18/IT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
633.	2010-024238-46	DETECT III – A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024238-46/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

634.	2011-003602-25	Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003602-25/ES/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
635.	2008-005466-30	Effect of Perioperative AntiHER2 Therapy on Early Breast Cancer Study - Biological Phase 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005466-30/GB/	A1: Früher Brustkrebs
636.	2005-003944-68	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003944-68/SE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
637.	2005-005186-10	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005186-10/DE/	A1: Früher Brustkrebs
638.	2008-000673-38	A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000673-38/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
639.	2011-005189-39	TH v THL: A phase III randomized study of TH (Paclitaxel and Trastuzumab) versus THL (Paclitaxel, Trastuzumab and Lapatinib) in first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005189-39/IE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
640.	2006-002080-93	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects with ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002080-93/IE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
641.	2010-019390-15	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as Firstline Treatment for Women with HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019390-15/IE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
642.	2010-022737-28	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022737-28/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

643.	2016-000206-10	Double-blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Study to Compare the Efficacy and to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Trastuzumab Biosimilar HLX02 and EU-sourced Herceptin® in Previously Untreated HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000206-10/PL/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
644.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/GB/	A7: Keine Daten verfügbar
645.	2009-015417-46	A Phase Ib/II, open label, multi-center study evaluating the safety and efficacy of BKM120 in combination with trastuzumab in patients with relapsing HER2 overexpressing breast cancer who have previously failed trastuzumab 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015417-46/GB/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
646.	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021415-16/FI/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
647.	2005-003432-22	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study Comparing the Activity of Paclitaxel Plus Trastuzumab Plus Lapatinib to Paclitaxel Plus Trastuzumab Plus Placebo in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003432-22/BE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab als Kombination mit Paclitaxel
648.	2006-005834-19	A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005834-19/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
649.	2018-002190-21	The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002190-21/IT/	A1: Zusätzliche Indikationen
650.	2008-004530-25	Lapatinib plus Caelyx in patients with advanced metastatic breast cancer following failure of Trastuzumab therapy – a Phase II study 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004530-25/AT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
651.	2008-005713-22	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab	A8: Spanisch

		2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/ES/	
652.	2011-001965-42	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF HERCULES PLUS TAXANE VERSUS HERCEPTIN® PLUS TAXANE AS FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001965-42/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
653.	2007-004568-27	A Randomised, Open-Label, Phase III Study of Taxane Based Chemotherapy with Lapatinib or Trastuzumab as First-Line Therapy for Women With HER2/neu Positive Metastatic Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004568-27/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
654.	2005-003098-26	Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Breast Cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003098-26/BE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
655.	2011-006342-32	Pertuzumab + trastuzumab (PH) versus PH plus metronomic chemotherapy (PHM) in the elderly HER2+ metastatic breast cancer population who may continue on T-DM1 alone following disease progression while on PH / PHM: an open-label multicenter randomized phase II selection trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006342-32/BE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
656.	2007-001370-88	A phase III trial evaluating the role of continuous letrozole versus intermittent letrozole following 4 to 6 years of prior adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-receptor positive, node positive early stage breast cancer 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001370-88/SE/	A1: Früher Brustkrebs
657.	2005-000846-35	GlaxoSmithKline Study EGF100161 – An open-label, multicenter, 2 Part, Phase I/II dose escalation study of oral lapatinib in combination with docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in subjects previously untreated for ErbB2-overexpressing metastatic breast cancer. 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000846-35/IE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
658.	2008-001662-85	Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001662-85/ES/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
659.	2006-005912-28	Study EGF107671 – a Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy. 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005912-28/SE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination

660.	2012-003679-21	A multicenter site, open label, phase II trial to validate predictive markers for the response evaluation of a combined chemo-immunotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003679-21/DE/	A1: Früher Brustkrebs
661.	2008-001084-10	A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer. 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001084-10/FR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
662.	2011-002167-23	A phase Ib/II open-label study evaluating safety and efficacy of oral BKM120 in combination with lapatinib in HER2+/PI3K-activated, trastuzumab-resistant locally advanced, recurrent and metastatic breast cancer. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002167-23/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
663.	2013-001363-23	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001363-23/NO/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
664.	2006-006537-40	A Randomized, Multicenter, Phase III Study Comparing the Combination of Pazopanib and Lapatinib versus Lapatinib Monotherapy in Patients with ErbB2 over-expressing Inflammatory Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006537-40/GR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
665.	2005-003773-25	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 2 STUDY OF SU011248 IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AS FIRST-LINE TREATMENT FOR METASTATIC DISEASE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003773-25/ES/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
666.	2018-001213-32	Effectiveness of olaparib plus trastuzumab in HER2-positive BRCA-mutated or Homologous Recombination Deficiency (HRD) advanced breast cancer patients – The OPHELIA Study – 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001213-32/ES/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
667.	2009-013766-78	A Phase I/II Trial of BMS-754807 in Combination with Trastuzumab (Herceptin®) in Subjects with Advanced or Metastatic Her-2-positive Breast Cancer 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013766-78/HU/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
668.	2009-015981-73	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015981-73/FR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
669.	2007-007031-13	ESTUDIO MULTICÉNTRICO FASE II DE DISTRIBUCIÓN ALEATORIA, PARA COMPARAR EL TRATAMIENTO DE EPIRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA SEGUIDO DE DOCETAXEL Y TRASTUZUMAB VERSUS EPIRUBICINA Y	A8: Relevante Studieninformationen auf spanisch

		CICLOFOSFAMIDA SEGUIDO DE DOCETAXEL Y LAPATINIB EN MUJERES CON CANCER DE MAMA PRIMARIO RESECABLE O LOCALMENTE AVANZADO HER 2 POSITIVO 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007031-13/ES/	
670.	2006-001595-20	A phase Ib study investigating the combination of RAD001 with trastuzumab and vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001595-20/IT/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
671.	2007-005949-38	A Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of ABT-869 in Combination With Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone as First-line Treatment in Subjects With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005949-38/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
672.	2010-021090-36	LAPATINIB plus LETROZOLE or CAPECITABINE AS FIRST LINE TREATMENT OF ER+/HER2+ METASTATIC BREAST CANCER– A phase IIb randomized study with built-in crossover 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021090-36/IT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
673.	2009-009885-15	A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009885-15/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
674.	2006-000562-36	ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer. 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000562-36/IE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
675.	2009-012706-39	Multicentric, open-label, single-arm phase II study with oral lapatinib in combination with oral capecitabine plus intrathecally administered liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of meningeal metastasis or meningeal metastasis plus brain metastases in HER2-positive breast-cancer patients 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012706-39/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
676.	2009-010551-26	A Phase I/II Multi-centre Study of AZD8931 in Combination with Weekly Paclitaxel to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients with Advanced Solid Tumours and in a Selected Population with Low HER2-expressing Locally Recurrent and/or Metastatic Breast Cancer (THYME) 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010551-26/GB/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

677.	2009-016622-13	An Open-Label Randomized, Parallel, Two-Arm Phase II Study Comparing BMS-690514 + Letrozole with Lapatinib + Letrozole in Recurrent or Metastatic Breast Cancer Patients Who Are Hormone Receptor Positive Despite HER2 Status And Who Relapsed While Receiving or After Completing Adjuvant Antiendocrine Therapy 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016622-13/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
678.	2011-000509-29	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000509-29/GB/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
679.	2006-002766-20	A phase I dose escalation, multi-center, open-label study of AUY922 administered IV on a once-weekly schedule in adult patients with advanced solid malignancies including phase II expansion arms in patients with either HER2 positive or ER positive locally advanced or metastatic breast cancer. 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002766-20/GB/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
680.	2004-001906-29	Phase II study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of lapatinib in patients with relapsed or refractory inflammatory breast cancer 2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001906-29/GB/	A1: Andere Indikation
681.	2008-003183-19	A Randomized, Double-Blind, Multi-Center Phase 2 Trial of Exemestane (Aromasin®) plus Dasatinib versus Exemestane plus Placebo in Advanced Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer after Disease Progression on a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI). 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003183-19/FR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
682.	2010-023237-37	A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab pre-treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023237-37/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
683.	2008-003175-45	A randomized phase II, open-label multicenter trial of panobinostat monotherapy in women with HER2 positive locally recurrent or metastatic breast cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003175-45/FR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
684.	2008-005425-11	A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005425-11/HU/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
685.	2008-004988-19	A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

		POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC) 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004988-19/IT/	
686.	2012-005037-37	A Phase I/II Trial of Tamsirolimus Plus Neratinib for Patients with Metastatic HER2-Amplified or Triple-Negative Breast Cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005037-37/GB/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
687.	2008-000528-22	Phase I/II study of Lapatinib in combination with Capecitabine and Vinorelbine for the second-line treatment of patients with refractory locally recurrent or metastatic breast cancer with ErbB2 overexpression 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000528-22/IT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
688.	2014-000256-28	A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib with Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000256-28/CZ/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
689.	2014-005006-38	PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005006-38/ES/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
690.	2007-005954-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase II study to compare the efficacy and tolerability of pazopanib administered in combination with exemestane versus exemestane plus placebo in postmenopausal subjects with advanced or metastatic hormone receptor positive breast cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005954-22/DE/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
691.	2008-004171-21	Ensayo clínico en fase III de vinflunina más capecitabina frente a sólo capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado previamente tratados con o resistentes a una antraciclina y que sean resistentes a taxanos 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004171-21/ES/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
692.	2012-002361-36	Neurotoxicity characterization phase II randomized study of nab-paclitaxel versus conventional paclitaxel as first-line therapy of metastatic HER2-negative breast cancer. 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002361-36/ES/	A1: HER2-negativer Brustkrebs
693.	2007-002552-42	Estudio de fase I/II, multicéntrico, abierto de BGT226, administrado por vía oral a pacientes adultos con tumores sólidos avanzados, incluyendo pacientes con cáncer de mama Avanzado 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002552-42/ES/	A8: Relevante Studieninformationen auf spanisch

694.	2009-011118-47	Phase III trial of IV vinflunine versus an alkylating agent in patients with metastatic breast cancer previously treated with or resistant to an anthracycline, a taxane, an antimetabolite, and a vinca-alkaloid (study L00070 IN 308 B0) 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011118-47/FR/	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

EU Clinical Trials Register: Capecitabin + Lapatinib			
695.	2019-002181-12	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002181-12/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
696.	2004-001456-36	A phase III, randomized, open-label, multicenter study comparing GW572016 and Capecitabine (Xeloda) versus Capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer. 2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001456-36/IT/	A8: Informationen zum Großteil auf italienisch
697.	2017-001994-18	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001994-18/ES/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
698.	2006-004624-36	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN COMBINATION WITH CAPECITABINE COMPARED WITH CAPECITABINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED BREAST CANCER 2007. A2:	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
699.	2010-024238-46	DETECT III – A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024238-46/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
700.	2006-002080-93	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects with ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002080-93/IE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
701.	2012-000598-22	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000598-22/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
702.	2008-005713-22	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/ES/	A8: Spanisch
703.	2008-001662-85	Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		Cancer 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001662-85/ES/	
704.	2006-005912-28	Study EGF107671 – a Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy. 2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005912-28/SE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
705.	2008-000673-38	A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000673-38/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
706.	2008-001084-10	A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer. 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001084-10/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
707.	2005-003944-68	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003944-68/SE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
708.	2009-015981-73	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015981-73/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
709.	2010-022737-28	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPATINIB plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERB B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022737-28/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
710.	2009-012706-39	Multicentric, open-label, single-arm phase II study with oral lapatinib in combination with oral capecitabine plus intrathecally administered liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of meningeal metastasis or meningeal metastasis plus brain metastases in HER2-positive breast-cancer patients 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012706-39/DE/	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
711.	2010-021090-36	LAPATINIB plus LETROZOLE or CAPECITABINE AS FIRST LINE TREATMENT OF ER+/HER2+ METASTATIC BREAST CANCER– A phase IIb randomized study with built-in crossover 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021090-36/IT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

712.	2011-003602-25	Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003602-25/ES/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
713.	2009-009885-15	A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009885-15/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
714.	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021415-16/FI/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
715.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/GB/	A7: Keine Daten verfügbar
716.	2008-004171-21	Ensayo clínico en fase III de vinflunina más capecitabina frente a sólo capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado previamente tratados con o resistentes a una antraciclina y que sean resistentes a taxanos 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004171-21/ES/	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
717.	2009-015417-46	A Phase Ib/II, open label, multi-center study evaluating the safety and efficacy of BKM120 in combination with trastuzumab in patients with relapsing HER2 overexpressing breast cancer who have previously failed trastuzumab 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015417-46/GB/	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Lapatinib
718.	2008-000528-22	Phase I/II study of Lapatinib in combination with Capecitabine and Vinorelbine for the second-line treatment of patients with refractory locally recurrent or metastatic breast cancer with ErbB2 overexpression 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000528-22/IT/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
719.	2014-000256-28	A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib with Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000256-28/CZ/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
720.	2008-005425-11	A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		Cancer 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005425-11/HU/	
721.	2011-000509-29	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000509-29/GB/	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
722.	2014-005006-38	PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005006-38/ES/	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab

EU Clinical Trials Register: T-DM1			
723.	2010-021067-32	An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study. 2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021067-32/DE/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
724.	2019-002181-12	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002181-12/IT/	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
725.	2014-000793-19	A Phase II, Randomized Study of T DM1 versus T DM1 plus short induction with docetaxel in first line treatment for locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000793-19/ES/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
726.	2017-002115-34	A multicenter phase II/III-study of 68Ga-ABY-025 PET for non-invasive quantification of HER2-expression in advanced breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002115-34/SE/	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
727.	2012-001547-46	Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001547-46/ES/	A2: T-DM1 als Kombination
728.	2012-002556-17	A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002556-17/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
729.	2012-004902-82	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2 POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004902-82/IT/	A2: T-DM1 als Kombination
730.	2018-004457-24	PREDIX II HER2. Improving pre-operative systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplified breast cancer 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004457-24/SE/	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte

731.	2012-002018-37	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL TUMOR PRESENT PATHOLOGICALLY IN THE BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002018-37/BE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
732.	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER. 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004879-38/BE/	A2: T-DM1 als Kombination
733.	2017-001994-18	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001994-18/ES/	A2: T-DM1 Nicht als Studienmedikation
734.	2018-000222-61	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000222-61/GB/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
735.	2020-003681-40	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003681-40/DE/	A1: Früher Brustkrebs
736.	2014-001220-30	An Open-Label, Phase II, Study to Evaluate Biomarkers Associated with Response to Subsequent Therapies in Subjects with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Treatment with Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Chemotherapy (EGF117165) 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001220-30/ES/	A2: T-DM1 Nicht als Studienmedikation
737.	2019-004200-35	A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH	A2: T-DM1 als Kombination

		TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004200-35/IT/	
738.	2018-001881-40	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001881-40/DE/	A1: Früher Brustkrebs
739.	2015-004189-27	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY. 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004189-27/DE/	A2: T-DM1 als Kombination
740.	2020-002818-41	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE AND PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB- (+/- PERTUZUMAB) AND TAXANE-BASED THERAPY (KATE3). 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002818-41/SI/	A2: T-DM1 als Kombination
741.	2014-000808-10	PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a platform of translational phase II trials based on molecular subtypes 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000808-10/SE/	A1: Früher Brustkrebs
742.	2015-003400-24	monarchHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003400-24/ES/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
743.	2012-001628-37	A TWO-COHORT, OPEN-LABEL, MULTICENTER, STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) IN HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WHO HAVE RECEIVED PRIOR ANTI-HER2 AND CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT 2012.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001628-37/DE/	
744.	2011-001462-17	Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001462-17/DE/	A1: Früher Brustkrebs
745.	2020-003982-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003982-20/FR/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
746.	2009-010000-28	An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer. 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010000-28/GB/	A2: T-DM1 als Kombination
747.	2008-005713-22	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/ES/	A8: Spanisch
748.	2018-002190-21	The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002190-21/IT/	A1: Zusätzliche Indikationen
749.	2009-017905-13	A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2-positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017905-13/AT/	A2: T-DM1 als Kombination
750.	2020-003205-66	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003205-66/DE/	A1: Früher Brustkrebs
751.	2017-000981-31	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000981-31/DE/	A1: Früher Brustkrebs

752.	2019-005017-39	Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-005017-39/DE/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
753.	2011-006342-32	Pertuzumab + trastuzumab (PH) versus PH plus metronomic chemotherapy (PHM) in the elderly HER2+ metastatic breast cancer population who may continue on T-DM1 alone following disease progression while on PH / PHM: an open-label multicenter randomized phase II selection trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006342-32/BE/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
754.	2020-005575-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a single arm run-in period to evaluate the safety and efficacy of sodium thiosulfate (BYON5667) eye drops to reduce ocular toxicity in cancer patients treated with SYD985. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005575-12/FR/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
755.	2014-004010-28	A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004010-28/AT/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
756.	2015-000380-13	A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment. 2015 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000380-13/BE/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
757.	2016-002453-38	A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002453-38/GB/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
758.	2011-005437-39	A phase II prospective imaging study evaluating the utility of pre-treatment zirconium-89 labelled trastuzumab PET/CT and an early FDG-PET/CT response to identify patients with advanced HER-2 positive breast cancer unlikely to benefit from a novel anti-HER2 therapy: T-DM1 2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005437-39/BE/	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkten
759.	2013-000093-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide with Trastuzumab in Subjects with HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000093-29/BE/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation

760.	2016-004398-41	Multicentre, non-randomised, open-label, single agent phase II study to determine the clinical benefit of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004398-41/BE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien
761.	2008-002819-40	A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease 2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002819-40/DE/	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien
762.	2020-002918-41	De-Escalation of neoadjuvant ChemotheRapy in HER2-positive, EStrogen reCEptor-negative, Node-negative early breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and Dual HER2 bLOckade 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002918-41/BE/	A1: Früher Brustkrebs
763.	2014-003159-73	HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003159-73/DE/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
764.	2020-005639-65	A randomized phase III trial of trastuzumab + ALpelisib +/- fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in patients with PIK3CA mutated previously treated HER2+ Advanced BrEasT cancer. "ALPHABET Study" 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005639-65/ES/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
765.	2020-000824-21	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000824-21/FR/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Studie zurückgezogen
766.	2015-003687-36	Phase IB/II clinical trial of copanlisib in combination with trastuzumab in pretreated recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003687-36/IE/	A2: Trastuzumab als Monotherapie
767.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/GB/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
768.	2019-002956-18	Phase 2a Study of ZW25 in Combination with Palbociclib Plus Fulvestrant 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002956-18/ES/	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation

769.	2010-019752-50	ESTUDIO FASE II MULTINACIONAL, MULTICÉNTRICO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD CLÍNICA Y VIABILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE T-DM1 DE FORMA SECUENCIAL CON UN RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA BASADO EN ANTRACICLINAS, PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO PRECOZ 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019752-50/ES/	A8: Studieninformationen auf spanisch

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin			
770.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
771.	NCT04789096	A Phase II, Two-arm, Non-comparative, Multicentre Study of Tucatinib (ONT-380), Pembrolizumab and Trastuzumab in Patients With Pre-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096	A2: Tucatinib als andere Kombination
772.	NCT04721977	A Study of Tucatinib (MK-7119) in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Breast Carcinoma (MK-7119-001) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721977	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
773.	NCT04220203	Treatment Protocol of Tucatinib With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Unresectable Previously Treated HER2+ Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220203	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
774.	NCT03501979	Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for the Treatment of HER2+ LMD 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501979	A7: Fallserie
775.	NCT02025192	A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025192	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: Capecitabin + Trastuzumab			
776.	NCT05238831	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: Adaptive Clinical Treatment (ACT) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238831	A7: Fallserie
777.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
778.	EUCTR2020-000824-21-BE	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer – NERABRAIN 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000824-21-BE	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
779.	NCT05131893	Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer - a Prospective Observational Study, PANnon ONCOlogy (PANONC) Group Non-commercial Clinical Trial 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05131893	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Rekrutierung nicht begonnen
780.	NCT05063786	A Randomized Phase III Trial of Trastuzumab + ALpelisib +/- Fulvestrant Versus Trastuzumab + Chemotherapy in Patients With PIK3CA Mutated Previously Treated HER2+ Advanced BrEasT Cancer. "ALPHABET Study". 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05063786	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
781.	EUCTR2020-000824-21-FR	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer – NERABRAIN 2022. EUCTR2020-000824-21-FR	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
782.	NCT04922008	Trastuzumab Combined With Oral Chemotherapy in Patients With HER-2 Positive Stage I Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04922008	A1: Früher Brustkrebs
783.	ChiCTR2100046944	Exploratory clinical study of Inetetamab + Pyrotinib + Capecitabine in the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer that is not sensitive to the initial treatment of trastuzumab 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046944	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
784.	NCT04789096	A Phase II, Two-arm, Non-comparative, Multicentre Study of Tucatinib (ONT-380), Pembrolizumab and Trastuzumab in Patients With Pre-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention

785.	NCT04769050	A Phase II, Single-center, Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04769050	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
786.	ChiCTR2100043105	Treatment of physician's choice, Pyrotinib combined with Trastuzumab among HER 2 positive breast cancer who are no response after receiving the neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab regimens: a single-arm, multi-centre clinical exploratory study 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=ChiCTR2100043105	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
787.	NCT04721977	A Phase 2 Open-label, Single Arm Study of MK-7119 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04721977	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
788.	ChiCTR2000041223	A prospective, open label, randomized controlled, multicenter clinical trial of pyrotinib combined with capecitabine plus trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer patients who failed in anti-HER2 therapy 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=ChiCTR2000041223	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
789.	CTRI/2020/09/028041	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=CTRI/2020/09/028041	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
790.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04556773	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
791.	RPCEC00000329	A study to observe patients characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with newly diagnosed breast cancer in Latin America. - LatinaBreast 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=RPCEC00000329	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
792.	NCT04509596	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or DZD1516 in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive (HER2+) Breast Cancer 2021.	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04509596	
793.	EUCTR2019-004493-26-HU	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-004493-26-HU	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
794.	EUCTR2019-004493-26-NL	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-004493-26-NL	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
795.	EUCTR2019-004493-26-SE	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-004493-26-SE	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
796.	NCT04383275	An Open-label, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Oral Chemotherapy or Endocrine Therapy in Patients With HER-2 Positive Stage I Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04383275	A1: Früher Brustkrebs
797.	NCT04302441	A Study to Evaluate Vinorelbine Plus Capecitabine Combined With Trastuzumab as the Adjuvant Treatment of HER2 Positive Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04302441	A2: Capecitabin + Trastuzumab keine Prüfintervention
798.	NCT04296162	A Phase II Study to Assess the Effectiveness and Safety of Oral Vinorelbine or Capecitabine Combined With Trastuzumab as Adjuvant Treatment for Patients With Lymph Node Negative, HER-2 Positive and Small Tumor Size Breast Cancer (ORCHID) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04296162	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
799.	NCT04262804	A Randomized, Open-Label, Multiple-center, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Chinese Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04262804	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

800.	NCT04246502	A Phase 2, Randomized, Evaluate Efficacy and Safety of Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246502	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
801.	NCT04337658	A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anti-HER2 Therapy Plus Fulvestrant or Capecitabine in First-line Treatment of Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases, Stage IV Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337658	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
802.	NCT04220203	A Multicenter, Open-label, Treatment Protocol of Tucatinib in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220203	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
803.	NCT04158258	A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anti-HER2 Therapy Plus Fulvestrant or Capecitabine in First-line Treatment of Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases, Stage IV Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337658	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
804.	NCT04095390	A Phase ? Trial Program Exploring The Integration Of Novel HER2-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Pyrotinib and CDK4/6 Inhibitor SHR6390 Into Current Chemotherapy/Endocrine Therapy Regimes For Prior Trastuzumab-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095390	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
805.	NCT04001621	Phase II Study of Pyrotinib in Combination With Capecitabine in Patients With Trastuzumab-resistant HER2-positive Advanced Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001621	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
806.	NCT03925233	Sensitivity Detection and Drug Resistance Mechanism of Breast Cancer Therapeutic Drugs Based on Organ-like Culture 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03925233	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
807.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
808.	KCT0003425	Open label, multicenter, prospective phase II study to investigate the efficacy and safety of Trastuzumab biosimilar (Herzuma®) plus treatment of physician's choice (TPC) in Patients with HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Progressed after 2 or more HER-2 directed	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

		Chemotherapy 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003425	
809.	JPRN-JapicCTI-184223	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
810.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer 2022. Subjects https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
811.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
812.	NCT03501979	A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501979	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
813.	EUCTR2017-001994-18-ES	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-ES	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
814.	NCT03084939	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
815.	NCT02748213	An Open-Label, Randomized Phase II Study of Herceptin (Trastuzumab), Taxotere (Docetaxel), and Xeloda (Capecitabine) in Combination, Versus Herceptin (Trastuzumab) Plus Taxotere (Docetaxel), in Patients With	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		Advanced and/or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748213	
816.	EUCTR2015-003400-24-GB	monarchHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer – monarchHER 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-GB	A2: Medikation nicht eindeutig festgelegt
817.	NCT02656589	A Perspective Study of the Predictive Value of microRNA in Patients With HER2 Positive Advanced Stage Breast Cancer Who Were Treated With Herceptin 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656589	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
818.	NCT02514681	A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Advanced Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514681	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
819.	JPRN-UMIN000018383	A Phase Ib study of Trastuzumab emtansine plus S-1 or Capecitabine in patients with previously trastuzumab treated metastatic breast cancer 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018383	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
820.	JPRN-UMIN000018202	A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer (Study of Perjeta re-treatment for clinical outcomes) - JBCRG-M05(PRECIOUS) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018202	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Kombination
821.	NCT02492711	A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492711	A7: Studienergebnisse nicht verfügbar
822.	PER-082-14	PHASE I STUDY OF THE COMBINATION OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) AND CAPECITABINE IN HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER AND HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS, FOLLOWED BY A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE AND CAPECITABINE VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE ALONE IN HER2-	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-082-14	
823.	EUCTR2014-003159-73-DE	HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003159-73-DE	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
824.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422199	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
825.	DRKS00007744	A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007744	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
826.	NCT02362958	A Multi-Center Study of Lapatinib in Patients With Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362958	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
827.	NCT02344472	DETECT V / CHEVENDO A Multicenter, Randomized Phase III Study to Compare Chemo- Versus Endocrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) Plus Kisqali® (Ribociclib) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer. 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344472	A2: Keine Kombination aus ausschließlicher Capecitabin + Trastuzumab
828.	NCT02338245	Randomized Phase 2A/2B Study to Compare the Efficacy and Safety of ASLAN001 + Capecitabine to Lapatinib + Capecitabine in Patients With HER 2-Positive MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab Therapy 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338245	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
829.	NCT02297230	Locally Advanced Breast Cancer: Individualized Treatment Based On Tumor Molecular Characteristics 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02297230	A2: Einsatz von Strahlentherapie begleitend zu medikamentöser Therapie
830.	NCT02229149	Randomized Phase II Trial of Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Versus Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab In Women With Pretreated, HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC) 2021.	A2: Unter insgesamt 33 Teilnehmer*innen erhielt nur ein Anteil des Vergleichsarms Capecitabin + Trastuzumab als eine von

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229149	5 Therapieoptionen. Daher relevante Subpopulation nur als Serie zu sehen.
831.	NCT02213744	A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients With Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213744	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
832.	NCT02025192	A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Capecitabine and Trastuzumab, Alone and in Combination in HER2+ Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025192	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
833.	NCT02000882	Phase II Multicenter Single-arm Study of BKM120 Plus Capecitabine for Breast Cancer Patients With Brain Metastases 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000882	A7: Fallserie
834.	NCT01985893	Randomised, Open-label Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Trastuzumab-resistant HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer 2016. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985893	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
835.	JPRN-UMIN000012208	A phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer who received prior trastuzumab combination chemotherapy. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012208	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht ausschließlich als Kombination
836.	JPRN-UMIN000012030	A Phase II study of pertuzumab+trastuzumab+capecitabine in Patients with taxans and trastuzumab refractory for advanced or recurrent breast cancer 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012030	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
837.	NCT01873833	Phase II Trial of Metronomic Capecitabine and Cyclophosphamide With Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-Based Regimen 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01873833	A7: Fallserie
838.	EUCTR2012-000598-22-DE	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer – THOR 2013. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000598-22-DE	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

839.	NCT01783756	Phase 1b/2 Single-arm Trial Evaluating the Combination of Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for the Treatment of Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer With CNS Progression After Trastuzumab 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783756	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
840.	NCT01702558	Phase I Study of the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients, Followed by a Randomized, Open-Label Phase II Study of Trastuzumab Emtansine and Capecitabine Versus Trastuzumab Emtansine Alone in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702558	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
841.	EUCTR2012-001547-46-ES	Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001547-46-ES	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
842.	NCT01641406	"Phase II Study of PET Guided Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) and Oncotype Guided Hormonal Therapy of Breast Cancer" 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641406	A1: Andere Indikationen
843.	DRKS00003643	A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003643	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Kombination
844.	NCT01494662	A Phase II Trial of HKI-272 (Neratinib), Neratinib and Capecitabine, and Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494662	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
845.	EUCTR2011-003602-25-ES	Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003602-25-ES	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
846.	NCT01471847	A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471847	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

847.	JPRN-UMIN000006464	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." 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006464	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
848.	EUCTR2010-021415-16-FI	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021415-16-FI	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
849.	CTRI/2011/07/001865	A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB-MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB-BASED THERAPY – EMILIA 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
850.	EUCTR2011-000509-29-GB	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-GB	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Capecitabin + Trastuzumab
851.	NCT01387373	Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer. A Phase II Trial 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387373	A7: Fallserie
852.	NCT01387295	Intra-hepatic Chemotherapy With Oxaliplatin Every Second Week in Combination With Systemic Capecitabine in Patient With Non-resectable Liver Metastases From Breast Cancer A Phase II Trial in Patients With Limited Extrahepatic Disease 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387295	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Capecitabin + Trastuzumab
853.	ISRCTN58771616	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 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58771616	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

854.	PER-105-10	A MULTICENTER RANDOMIZED STUDY TO COMPARE THE COMBINATION TRASTUZUMAB AND CAPECITABINE, WITH OR WITHOUT PERTUZUMAB ON PROGRESSION FREE SURVIVAL, AS 2ND-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER PREVIOUS TREATMENT WITH TRASTUZUMAB. (PHEREXA) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-105-10	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
855.	JPRN-UMIN000005219	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 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005219	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
856.	NCT01300962	A Four Part, Phase I Dose-Escalation Study of the Combinations of Concurrent BKM120 and Capecitabine, or Concurrent BYL719 and Capecitabine, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Trastuzumab, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300962	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
857.	NCT01290718	Study of Trastuzumab Combined With Capecitabine on HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Pretreated With Trastuzumab and Taxanes or HER2- Positive Breast Cancer Patients Relapsed From (Neo)Adjuvant Therapy of Trastuzumab and Taxanes 2011. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01290718	A7: Fallserie
858.	EUCTR2010-022737-28-GB	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing Lapatinib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es – LANTERN 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022737-28-GB	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
859.	NCT01238029	Combinational Therapy of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine for the Treatment of Patients With her2/Neu Positive, Relapsed or Metastatic Breast Carcinoma Following Treatment Failure With Trastuzumab 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238029	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
860.	EUCTR2009-017219-13-DE	Adjunction with Capecitabin, Lapatinib and Vinorelbin to treat patients with HER2/new-positive, advanced or metastasized breast cancer after failure of Trastuzumab 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017219-13-DE	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
861.	NCT01132664	A Phase Ib/II, Open Label, Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of BKM120 in Combination With Trastuzumab in Patients With Relapsing HER2 Overexpressing Breast Cancer Who Have Previously Failed	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

		Trastuzumab 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132664	
862.	EUCTR2009-017083-16-IT	A phase II study of metronomic oral chemotherapy with Cyclophosphamide plus Capecitabine combined with Trastuzumab in advanced breast cancer – ND 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017083-16-IT	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
863.	NCT01026142	A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab, in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026142	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
864.	EUCTR2009-015981-73-FR	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015981-73-FR	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
865.	NCT01038466	Follow-Up Observational Study In CHAT Trial Participants With Advanced And/Or Metastatic Breast Cancers That Overexpress HER2, Who Were Randomised To Receive Trastuzumab And Docetaxel With Or Without Capecitabine 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038466	A2: Keine alleinige Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
866.	EUCTR2009-014863-37-DK	Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin (R)) in patients with non-resectable liver metastases from breast cancer A phase II trial in patients without extrahepatic disease. 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014863-37-DK	A2: Keine alleinige Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
867.	EUCTR2009-014821-17-DK	Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic capecitabine and in patients with a HER2-positive tumour in combination with trastuzumab (Herceptin®) in patient with non-resectable liver metastases from breast cancer. A phase II trial in patients with limited extrahepatic disease. 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014821-17-DK	A2: Keine alleinige Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
868.	EUCTR2008-006801-17-AT	A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) – PHEREXA 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006801-17-AT	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

869.	NCT00885755	A Prospective Study to Evaluate Alterations in Molecular Biomarkers in HER2 Neu Positive Metastatic Breast Cancer Together With Assessment of Trastuzumab Use Beyond Progression After Initial Response to Trastuzumab-taxane Based Treatment 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885755	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
870.	EUCTR2008-007495-20-AT	A single arm, open-label, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and trastuzumab combination and sequential capecitabine in patients with HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer after early relapse to adjuvant trastuzumab-containing therapy 2012. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007495-20-AT	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
871.	EUCTR2008-005713-22-ES	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. – EMILIA 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-ES	A8: Spanisch
872.	NCT00820222	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 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
873.	NCT00807859	An Open-Label Study of AMG 386 in Combination With Either Paclitaxel and Trastuzumab or Capecitabine and Lapatinib in Subjects With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807859	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
874.	NCT00795678	Clinical Study to Assess Entry of Chemotherapeutic Agents Into Brain Metastases in Women With Breast Cancer 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795678	A7: Fallserie
875.	EUCTR2008-000673-38-DE	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. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000673-38-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
876.	EUCTR2008-003283-20-ES	Estudio de fase II abierto, con un solo grupo de tratamiento, de bevacizumab en combinación con trastuzumab y capecitabina como tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o metastático HER2-positivo. A single arm, open-label, phase II study of	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		bevacizumab in combination with trastuzumab and capecitabine as first-line treatment of patients with HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer – HAX 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003283-20-ES	
877.	NCT00721630	Phase II Study of a Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) - Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721630	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
878.	NCT00684983	Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib With or Without IMC-A12 in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and an Anthracycline and/or a Taxane 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684983	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
879.	NCT00657137	A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of Patients With HER2/Neu+ Breast Cancer Who Have Failed Trastuzumab and Chemotherapy Including a Taxane 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657137	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
880.	EUCTR2007-006025-27-IT	A phase II study of metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine combined with bevacizumab and erlotinib (BEXE), plus trastuzumab in HER2/neu positive tumors (BEXET), in advanced breast cancer 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006025-27-IT	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
881.	EUCTR2007-003634-42-DE	Prospective phase II trial using Capecitabine and Trastuzumab for therapy of female patients with cerebral metastasizing, HER2-overexpressing breast cancer – HERXEL 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003634-42-DE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
882.	NCT00479856	An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combination with Chemotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Breastcancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvant setting. 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00479856	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
883.	NCT00440622	A Multicenter Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus Herceptin Combination Versus the Capecitabine Plus Herceptin Combination in Pretreated Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440622	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation

884.	EUCTR2005-000405-56-ES	RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO COMPARE THE BENEFIT OF ADDING HERCEPTIN TO CAPECITABINE PLUS VINORELBINE AS SECOND LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON OPERABLE OR METASTATIC BREAST CANCER WITH OVEREXPRESSION OF HER-2, WHO HAVE PROGRESSED TO A PREVIOUS LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC DISEASE WITH TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH TAXANES 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000405-56-ES	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
885.	EUCTR2005-003944-68-SE	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003944-68-SE	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
886.	EUCTR2005-001546-17-DE	GeparQuattro: A randomized phase III study exploring the efficacy of Capecitabine given concomitantly or in sequence to EC - Doc with or without Trastuzumab as neoadjuvant treatment of primary breast cancer. A joint study of GBG and AGO – GeparQuattro 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001546-17-DE	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
887.	EUCTR2005-002084-85-GB	A multicenter randomized phase III study to compare capecitabine alone or in combination with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer and progression after previous treatment with trastuzumab (Treatment Beyond Progression, TBP). - GBG26/TBP 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002084-85-GB	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
888.	NCT00194779	A Study of Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus G-CSF Followed by Weekly Paclitaxel as Neoadjuvant Therapy for Resectable, Hormone Receptor Negative or Hormone Receptor Positive, HER-2/Neu Positive Breast Cancer Followed by a Novel Regimen of Capecitabine, Methotrexate and Vinorelbine for Patients Who Do Not Have Either a Macroscopic or Microscopic Pathologic Complete Response, a Phase II Study 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194779	A2: Capecitabin + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
889.	NCT00216073	A Phase II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin and Trastuzumab (CAPOX-T) in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer: Hoosier Oncology Group BRE03-61 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216073	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab
890.	NCT00148876	A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare Capecitabine Alone or in Combination With Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer and Progression After Previous Treatment With Trastuzumab 2015.	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00148876	
891.	NCT00130507	Randomized Trial to Assess the Benefit of Adding Trastuzumab to Capecitabine and Vinorelbine as Second Line for HER2positive Breast Cancer Patients With Locally Advanced or Metastatic Disease, Previously Treated With Trastuzumab and Taxanes 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00130507	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
892.	NCT00127933	An Open-label Study of Xeloda Plus Taxotere on Treatment Response in Patients With HER2-neu-negative, and the Addition of Herceptin for HER2-neu-positive Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00127933	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
893.	NCT00107393	Phase II Study of Trastuzumab (Herceptin) and Capecitabine (Xeloda) in Women With Taxanes and Anthracyclines Refractory Metastatic Breast Cancer and HER2 Over-Expression 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00107393	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
894.	EUCTR2004-002030-19-AT	A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF to epirubicin and docetaxel + G-CSF as neoadjuvant treatment for early HER-2 negative breast cancer and comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine + G-CSF ± trastuzumab to epirubicin and docetaxel + G-CSF ± trastuzumab as neoadjuvant treatment for early HER-2 positive breast cancer - ABCSG Studie 24 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2004-002030-19-AT	A1: Früher Brustkrebs
895.	EUCTR2004-000748-26-ES	Phase II trial of oral vinorelbine in combination with capecitabine and trastuzumab as first line therapy in women with previously untreated HER2 positive metastatic breast cancer. - Not applicable 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2004-000748-26-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
896.	NCT00093808	Phase II Study of Capecitabine in Combination With Vinorelbine and Trastuzumab for the First- or Second-Line Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00093808	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
897.	NCT00006108	A Phase II Trial of Xeloda, Every Three Week Taxol and Herceptin in Metastatic Breast Cancer 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00006108	A2: Keine Kombination ausschließlich aus Capecitabin + Trastuzumab

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: Lapatinib + Trastuzumab			
898.	EUCTR2019-002181-12-IT	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. – STEP 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002181-12-IT	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
899.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591431	A1: Zusätzliche Indikationen
900.	NCT04334330	Palbociclib, Trastuzumab, Lapatinib and Fulvestrant Treatment in Patients With Brain Metastasis From ER Positive, HER-2 Positive Breast Cancer: A Multi-center, Prospective Study in China 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334330	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Rekrutierungsphase
901.	NCT04001634	Dual Anti-HER2 Therapy (Lapatinib and Trastuzumab) Plus Chemotherapy in Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001634	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als alleinige Studienmedikation
902.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
903.	ChiCTR1800015814	A multi-center phase II clinical trial of HER2 positive metastatic breast cancer treated by lapatinib trastuzumab combined with single-drug chemotherapy 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015814	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
904.	EUCTR2017-002850-35-ES	“LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS INCLUDED IN GEICAM STUDIES”. - LONG-TERM FOLLOW-UP GEICAM STUDY 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002850-35-ES	A1: Früher Brustkrebs
905.	EUCTR2017-001994-18-ES	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-ES	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

906.	NCT03085368	A Randomized Controlled Trial of HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib and Paclitaxel vs Herceptin and Paclitaxel With Sequential and Synchronous Anthracycline 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085368	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation
907.	NCT03084939	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084939	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation
908.	NCT03273595	A Prospective, Open-label, Multicentre, Real-world Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Women With HER2-positive and p95HER2-positive, PI3K Mutation, or PTEN Loss Breast Cancer 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273595	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
909.	RBR-58ghgp	EGF117165 - A phase II, open-label study to evaluate biomarkers associated with response to subsequent therapies in subjects with HER2-positive metastatic breast cancer receiving treatment with Trastuzumab in combination with Lapatinib or Chemotherapy 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-58ghgp	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht ausschließlich als Kombination
910.	NCT02668939	A Multicenter, Open Label, Randomized Phase II Trial of Presurgical Treatment With Single-Agent Trastuzumab (H) or Lapatinib (Ty) or the Combination of Trastuzumab and Lapatinib (H+Ty), Followed by Six Cycles of Docetaxel (T) and Carboplatin (C) With Trastuzumab (TCH) or Lapatinib (TCTy) or the Combination of Trastuzumab and Lapatinib (TCHTy) in Patients With HER2/Neu-Amplified Operable Breast Cancer 2016. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668939	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht ausschließlich als Kombination
911.	PER-071-14	AN OPEN-LABEL, PHASE II, STUDY TO EVALUATE BIOMARKERS ASSOCIATED WITH RESPONSE TO SUBSEQUENT THERAPIES IN SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER RECEIVING TREATMENT WITH TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH LAPATINIB OR CHEMOTHERAPY (EGF117165) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-14	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht ausschließlich als Kombination
912.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422199	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation

913.	NCT02362958	Sun Yat-sen University Cancer Center 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362958	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
914.	NCT02338245	Randomized Phase 2A/2B Study to Compare the Efficacy and Safety of ASLAN001 + Capecitabine to Lapatinib + Capecitabine in Patients With HER 2-Positive MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab Therapy 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338245	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
915.	NCT02213042	An Open-Label, Phase II, Study to Evaluate Biomarkers Associated With Response to Subsequent Therapies in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Treatment With Trastuzumab in Combination With Lapatinib or Chemotherapy (EGF117165) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213042	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht ausschließlich als Kombination
916.	JPRN-UMIN000014189	Reinduction with lapatinib followed by retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression multi-HER2 targeted therapies in HER2-positive metastatic breast cancer - Recover HER2 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014189	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
917.	EUCTR2014-001220-30-ES	An Open-Label, Phase II, Study to Evaluate Biomarkers Associated with Response to Subsequent Therapies in Subjects with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Treatment with Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Chemotherapy (EGF117165) - DB in 3L MBC 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001220-30-ES	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht ausschließlich als Kombination
918.	EUCTR2013-005044-29-IT	A randomised, multicentre, open-label Phase II trial investigating activity of chemotherapy and lapatinib and Trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) refractory to anti HER2 therapies - TYPHER (TYverb Plus HERceptin in metastatic breast cancer) 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005044-29-IT	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
919.	NCT02073487	Randomized Open Label PhII Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine (Te) in Combination w/Lapatinib (L) Followed by Abraxane (A) Compared w/Trastuzumab Plus Pertuzumab Followed by Paclitaxel in Her2/Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073487	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Kombination
920.	NCT02073916	Phase Ib Trial of Trastuzumab Emtansine In Combination With Lapatinib Plus Abraxane In Metastatic Her 2 Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073916	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
921.	EUCTR2013-001363-23-NO	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy – MetAction 2016.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001363-23-NO	
922.	NCT01985893	Randomised, Open-label Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Trastuzumab-resistant HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985893	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
923.	NCT01973660	PAMELA: PAM50 HER2-enriched Phenotype as a Predictor of Early Response to Neoadjuvant Lapatinib Plus Trastuzumab in Stage I to IIIA HER2-positive Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973660	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
924.	JPRN-UMIN000011671	Phase I/II study eribulin mesylate and lapatinib for metastatic in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer previously treated with an anthracycline, taxane and trastuzumab 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011671	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
925.	EUCTR2013-001036-22-ES	PAM50 HER2-enriched phenotype as a predictor of early response to neoadjuvant lapatinib plus trastuzumab in Stage I to IIIA HER2-positive breast cancer – PAMELA 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001036-22-ES	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
926.	NCT01873833	Phase II Trial of Metronomic Capecitabine and Cyclophosphamide With Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-Based Regimen 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01873833	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
927.	NCT01875666	Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab + Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875666	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
928.	NCT01891357	A Multicenter Site, Open Label, Phase II Trial to Validate Predictive Markers for the Response Evaluation of a Combined Chemo-immunotherapy in Patients With HER2-positive Early Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891357	A1: Früher Brustkrebs
929.	NCT01827163	The Feasibility of Paclitaxel With Trastuzumab and Lapatinib in HER2-Positive Early Stage Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827163	A1: Früher Brustkrebs
930.	EUCTR2012-000598-22-DE	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer – THOR 2021.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000598-22-DE	
931.	NCT01783756	Phase 1b/2 Single-arm Trial Evaluating the Combination of Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for the Treatment of Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer With CNS Progression After Trastuzumab 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783756	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
932.	CTRI/2012/11/003101	A Phase III trial to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab plus an aromatase inhibitor (AI) versus trastuzumab plus an AI versus lapatinib plus an AI as first-line therapy in postmenopausal subjects with hormone receptor positive, HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who have received trastuzumab and endocrine therapy in the neo/adjuvant setting. – ALTERNATIVE 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/11/003101	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
933.	EUCTR2012-003679-21-DE	A multicenter site, open label, phase II trial to validate predictive markers for the response evaluation of a combined chemo-immunotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer - Neo-PREDICT-HER2 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003679-21-DE	A1: Früher Brustkrebs
934.	NCT01705340	A Phase I Study of MK-2206 in Combination With Trastuzumab and Lapatinib in HER2-Positive Breast and Gastric Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705340	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
935.	NCT01688609	Phase II Study of Lapatinib and Trastuzumab Followed by Concurrent Lapatinib, Trastuzumab, and Paclitaxel Followed by Surgery for Primary HER2-positive (HER2+) Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688609	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
936.	NCT01730677	Randomized Phase II Study of Lapatinib Plus Vinorelbine Versus Vinorelbine in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Progressed After Lapatinib and Trastuzumab Treatment 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730677	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation
937.	DRKS00003655	A Phase III Trials Program Exploring the Integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib Into Current Neoadjuvant Chemotherapy Regimes for Primary Breast Cancer – GeparQuinto 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003655	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation
938.	DRKS00003643	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy – EMILIA 2022.	A2: Lapatinib + Trastuzuamb nicht als Studienmedikation

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003643	
939.	DRKS00003651	A Randomised, Multi-centre, Open-label, Phase III Study of Adjuvant Lapatinib, Trastuzumab, Their Sequence and Their Combination in Patients With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer – ALTTO 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003651	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
940.	NCT01589861	A Phase Ib/II Open-label Study Evaluating Safety and Efficacy of Oral BKM120 in Combination With Lapatinib in HER2+/PI3K-activated, Trastuzumab-resistant Locally Advanced, Recurrent and Metastatic Breast Cancer. PIKHER2/IPC 2011-001 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589861	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
941.	JPRN-UMIN000007576	Investigation of Dual-HER2 Blockage Therapy in HER2-Positive Breast Cancer (exploratory randomized P-II)(JBCRG-16 NeoLath) - JBCRG-16(Neo-LaTH) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007576	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht ausschließlich als Kombination
942.	NCT01557764	A Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Metastatic HER2 Non-amplified But HER2 Mutant Breast Cancer 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557764	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Studie zurückgezogen
943.	PER-126-11	A PHASE III TRAIL TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF LAPATINIB PLUS TRASTUZUMAB PLUS AN AROMATASE INHIBITOR (AI) VERSUS TRASTUZUMAB PLUS AN AI VERSUS LAPATINIB PLUS AN AI AS FIRST-LINE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL SUBJECT WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE, HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER (MBC) WHO HAVE RECEIVED TRASTUZUMAB AND ENDOCRINE THERAPY IN THE NEOADJUVANT AND/OR ADJUVANT SETTING 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-126-11	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
944.	NCT01495884	A Phase I/II Study of Lapatinib Plus Myocet TM in Patients With HER2+ve Metastatic Breast Cancer Following Disease Progression During, or After, Treatment With Trastuzumab and Taxanes 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495884	A2: Lapatinib + Trastuzumab nicht als Studienmedikation
945.	NCT01485926	A Phase II Neo-adjuvant Study Assessing TCH (Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab) and TCHL (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Lapatinib) in HER-2 Positive Breast Cancer Patients 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485926	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
946.	NCT01479179	Phase I/II Study of Trastuzumab in Combination With AMG 479, A Fully Human Monoclonal Antibody Against Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor (IGF-1R), in Patients With HER-2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab-Based or Lapatinib-based	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden

		Therapy 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479179	
947.	EUCTR2011-005189-39-IE	TH v THL: A phase III randomized study of TH (Paclitaxel and Trastuzumab) versus THL (Paclitaxel, Trastuzumab and Lapatinib) in first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. - TH v THL 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005189-39-IE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
948.	EUCTR2011-003602-25-ES	Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003602-25-ES	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
949.	EUCTR2011-002167-23-FR	A phase Ib/II open-label study evaluating safety and efficacy of oral BKM120 in combination with lapatinib in HER2+/PI3K-activated, trastuzumab-resistant locally advanced, recurrent and metastatic breast cancer. - PIKHER2 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002167-23-FR	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
950.	NCT01471847	A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471847	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
951.	EUCTR2010-023237-37-DE	A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab pre-treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer - E-VITA 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023237-37-DE	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
952.	JPRN-UMIN000006464	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." 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006464	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
953.	NCT01434303	Phase I and Phase I Trastuzumab Cohort Study of Entinostat, Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Whom Trastuzumab Has Failed 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434303	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
954.	CTRI/2011/08/001962	EGF108919: A Randomized, Open-label, Phase III Study of Taxane-based Chemotherapy with Lapatinib or Trastuzumab as First-line Therapy for Patients with HER2/neu Positive Metastatic Breast Cancer – COMPLETE 2021.	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001962	
955.	EUCTR2010-021415-16-FI	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021415-16-FI	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
956.	CTRI/2011/07/001865	A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB-MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB-BASED THERAPY – EMILIA 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
957.	EUCTR2011-000509-29-GB	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-GB	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
958.	PER-117-10	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Women With HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-10	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
959.	ISRCTN58771616	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 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58771616	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
960.	JPRN-UMIN000005219	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 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005219	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
961.	NCT01300962	A Four Part, Phase I Dose-Escalation Study of the Combinations of Concurrent BKM120 and Capecitabine, or Concurrent BYL719 and Capecitabine, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Trastuzumab, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300962	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab

962.	NCT01273610	Tolerability of the Combination of Lapatinib and Trastuzumab in Adults Age 60 or Older With HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01273610	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
963.	EUCTR2010-022737-28-GB	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LApatiNib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es – LANTERN 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022737-28-GB	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
964.	NCT01238029	Combinational Therapy of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine for the Treatment of Patients With her2/Neu Positive, Relapsed or Metastatic Breast Carcinoma Following Treatment Failure With Trastuzumab 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238029	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
965.	NCT01205217	Randomized Study of Efficacy & Safety of Lapatinib & Epirubicin & Cyclophosphamide (EC90) Followed by Paclitaxel & Lapatinib Compared With EC90 Followed by Paclitaxel & Trastuzumab, as Neoadjuvant Therapy in Patients With Previously Untreated ErbB2-overexpressing Stage I - IIIA Breast Cancer. 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01205217	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
966.	EUCTR2010-019390-15-IE	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as Firstline Treatment for Women with HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer - n/a 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019390-15-IE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
967.	EUCTR2010-018389-22-AT	A randomized, multicentre, open-label, Phase II study of the efficacy and safety of lapatinib plus epirubicin and cyclophosphamide (EC90-L) followed by weekly paclitaxel and lapatinib (PX-L) compared with EC90 followed by weekly paclitaxel and trastuzumab (PX-T), as neoadjuvant therapy in patients with previously untreated ErbB2-overexpressing Stage I - IIIA invasive breast cancer with primary tumour size > 1cm. 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018389-22-AT	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
968.	NCT01160211	A Phase III Trial to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor (AI) vs. Trastuzumab Plus an AI vs. Lapatinib Plus an AI as 1st- or 2nd- Line Therapy in Postmenopausal Subjects With Hormone Receptor+, HER2-positive Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Received Prior Trastuzumab and Endocrine Therapies 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160211	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab

969.	EUCTR2010-020966-34-IE	A phase II neoadjuvant study assessing TCH (Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab) and TCHL (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Lapatinib) in Erb B2 positive breast cancer patients – TCHL 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020966-34-IE	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
970.	NCT01137994	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Women With HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137994	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden / Rekrutierung abgebrochen
971.	EUCTR2009-017219-13-DE	Adjunction with Capecitabin, Lapatinib and Vinorelbin to treat patients with HER2/new-positive, advanced or metastized breast cancer after failure of Trastuzumab 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017219-13-DE	A2: Keine Kombination aus Lapatinib + Trastuzumab
972.	NCT01077648	Occurrence of Brain Metastasis in Breast Cancer Patients Diagnosed at Advanced Stages of the Disease 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077648	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
973.	JPRN-UMIN000002651	A Phase II Trial of Lapatinib and Trastuzumab in Patients with Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002651	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
974.	EUCTR2009-015981-73-FR	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015981-73-FR	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
975.	NCT00999804	TBCRC 023: A Randomized Multicenter Phase II Neoadjuvant Trial of Lapatinib Plus Trastuzumab, With or Without Endocrine Therapy for 12 Weeks vs. 24 Weeks in Patients With HER2 Overexpressing Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999804	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
976.	PER-056-09	Randomised Phase II Study of Neoadjuvant BIBW 2992 Versus Herceptin Versus Lapatinib in Her2 Positive Breast Cancer Patients 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-056-09	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
977.	CTRI/2009/091/000477	EGF106903 : Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study A Randomised, Multicenter Open-Label Phase III Study of Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab and Their Combination Plus Paclitaxel in Women With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer. Acronym - NEO ALTTO 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000477	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

978.	CTRI/2009/091/000478	EGF106708 : A Randomised, Multi-Centre, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Lapatinib, Trastuzumab, Their Sequence and Their Combination in Patients With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer. Acronym – ALTTO 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000478	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
979.	NCT00968968	A Randomized, Phase III, Open-label Study of Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab as Continued HER2 Suppression Therapy After Completion of First- or Second-line Trastuzumab Plus Chemotherapy in Subjects With HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968968	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
980.	NCT00963547	A Phase I Investigation of the Combination of MK-2206, Trastuzumab and Lapatinib in HER2+ Solid Tumors 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963547	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
981.	NCT00952692	A Monocentric, Open-label Phase I/II Study to Assess dHER2+AS15 Cancer Immunotherapeutic Given in Combination With Lapatinib to Patients With ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Refractory to Trastuzumab 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952692	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
982.	ACTRN12609000208202	A Randomised, Multi-Centre, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Lapatinib, Trastuzumab, Their Sequence and Their Combination in Patients With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer to evaluate disease free survival 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000208202	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
983.	EUCTR2009-010551-26-GB	A Phase I/II Multi-centre Study of AZD8931 in Combination with Weekly Paclitaxel to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients with Advanced Solid Tumours and in a Selected Population with Low HER2-expressing Locally Recurrent and/or Metastatic Breast Cancer (THYME) – THYME 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010551-26-GB	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
984.	ISRCTN15004993	Effect of peri-operative anti-HER2 therapy on early breast cancer: a randomised phase III open-label multicentre clinical trial 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15004993	A1: Früher Brustkrebs
985.	ACTRN12609000143224	A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Taxane Based Chemotherapy With Lapatinib or Trastuzumab as First-Line Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)/Neu Positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000143224	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien

986.	EUCTR2008-004530-25-AT	Lapatinib plus Caelyx in patients with advanced metastatic breast cancer following failure of Trastuzumab therapy – a Phase II study - Caelyx/Lapatinib 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004530-25-AT	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
987.	NCT00842998	A Phase II, Randomized Trial With Single Agent Trastuzumab or Lapatinib in Patients With Metastatic HER2-Overexpressing Breast Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842998	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
988.	NCT00841828	A Multicentre, Randomised Phase II to Compare Epirubicin (E) & Cyclophosphamide (C) Treatment Plus Docetaxel (D) & Trastuzumab vs. E & C Treatment Plus D & Lapatinib in Women With Primary Resectable or Locally Advanced HER2+ Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00841828	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
989.	EUCTR2008-005713-22-ES	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. – EMILIA 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-ES	A8: Spanisch
990.	NCT00826267	Randomised Phase II Study of Neoadjuvant BIBW 2992 Versus Herceptin Versus Lapatinib in Her2 Positive Breast Cancer Patients 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00826267	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
991.	NCT00820872	Phase II Safety Study of Docetaxel and Carboplatin in Combination With Trastuzumab and Lapatinib in Early Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820872	A1: Früher Brustkrebs
992.	NCT00820222	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 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
993.	NCT00807859	An Open-Label Study of AMG 386 in Combination With Either Paclitaxel and Trastuzumab or Capecitabine and Lapatinib in Subjects With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807859	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

994.	NCT00795678	Clinical Study to Assess Entry of Chemotherapeutic Agents Into Brain Metastases in Women With Breast Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795678	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
995.	EUCTR2008-000673-38-DE	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. 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000673-38-DE	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
996.	NCT00770809	Randomized Phase III Trial of Paclitaxel +Trastuzumab + Lapatinib Versus Paclitaxel + Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Primary Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770809	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
997.	NCT00769470	A Multicenter, Open Label, Randomized Phase II Trial of Presurgical Treatment With Single-Agent Trastuzumab (H) or Lapatinib (Ty) or the Combination of Trastuzumab and Lapatinib (H+Ty), Followed by Six Cycles of Docetaxel (T) and Carboplatin (C) With Trastuzumab (TCH) or Lapatinib (TCTy) or the Combination of Trastuzumab and Lapatinib (TCHTy) in Patients With HER2/Neu-Amplified Operable Breast Cancer 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769470	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
998.	NCT00721630	Phase II Study of a Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) - Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721630	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
999.	NCT00684983	Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib With or Without IMC-A12 in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and an Anthracycline and/or a Taxane 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684983	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
1000.	NCT00667251	A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Taxane Based Chemotherapy With Lapatinib or Trastuzumab as First-Line Therapy for Women With HER2/Neu Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00667251	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1001.	NCT00657137	A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of Patients With HER2/Neu+ Breast Cancer Who Have Failed Trastuzumab and Chemotherapy Including a Taxane 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657137	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

1002.	PER-089-07	RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN, PHASE III, STUDY OF LAPATINIB, TRASTUZUMAB AND ITS COMBINATION IN NEOADYUVANCIA MORE PACLITAXEL IN WOMEN WITH PRIMARY BREAST CANCER HER2 / ERBB2 POSITIVE 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-07	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1003.	NCT00553358	Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study: A Randomised, Multicenter Open-label Phase III Study of Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab and Their Combination Plus Paclitaxel in Women With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553358	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1004.	NCT00548184	A Phase II Trial of Lapatinib and Trastuzumab With or Without Endocrine Therapy in Locally Advanced HER2 Overexpressing Breast Cancer Patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548184	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1005.	NCT00524303	Phase II Randomized Trial of Neoadjuvant Trastuzumab and/or Lapatinib Plus Chemotherapy (Sequential FEC75 and Paclitaxel) in Women With ErbB2- (HER2/Neu-) Overexpressing Invasive Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00524303	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
1006.	PER-043-07	ALTTO STUDY (STUDY OF OPTIMIZATION OF ADJUVANT TREATMENT WITH LAPATINIB AND / OR TRASTUZUMAB) A Randomised, Multi-centre, Open-label, Phase III Study of Adjuvant Lapatinib, Trastuzumab, Their Sequence and Their Combination in Patients With HER2/ErbB2 Positive Primary Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-043-07	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1007.	EUCTR2006-000564-81-DE	A randomised, multicentre, open-label, phase III study of neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer – NeoALTTO 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000564-81-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1008.	EUCTR2006-000564-81-FR	A randomised, multicentre, open-label, phase III study of neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer – NeoALTTO 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000564-81-FR	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1009.	NCT00486668	A Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant Therapy for Patients With Palpable and Operable HER2-Positive Breast Cancer Comparing the Combination of Trastuzumab Plus Lapatinib to Trastuzumab and to Lapatinib Administered With Weekly Paclitaxel Following AC Accompanied by Correlative Science Studies to Identify Predictors of Pathologic Complete Response 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486668	A2: Keine Kombination aus ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab

1010.	NCT00482391	Phase II Study of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed by Weekly Paclitaxel With Trastuzumab and Lapatinib in HER2/NEU-Overexpressed/Amplified Breast Cancer: Feasibility 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482391	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
1011.	NCT00479856	An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combination with Chemotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Breastcancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvant setting. 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00479856	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
1012.	NCT00470704	A Phase 2 Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With HER2-Positive, Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470704	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
1013.	NCT00470847	A Phase I Study of Lapatinib in Combination With Radiation Therapy in Patients With Brain Metastases From HER2-Positive Breast Cancer 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470847	A2: Behandlung kombiniert mit Bestrahlung
1014.	EUCTR2006-000562-36-DK	ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer. – ALTTO 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000562-36-DK	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
1015.	EUCTR2006-000562-36-IE	ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer. – ALTTO 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000562-36-IE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthapien
1016.	NCT00436566	Phase II Study of Cardiac Safety and Tolerability of an Adjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab With Lapatinib in Patients With Resected HER2 + Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436566	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
1017.	EUCTR2006-005834-19-DE	A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer – GeparQuinto 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005834-19-DE	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
1018.	NCT00429299	Chemotherapy Plus Lapatinib or Trastuzumab or Both in Her2+ Primary Breast Cancer. A Randomized Phase IIb Study With Biomarker Evaluation. 2017.	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00429299	
1019.	NCT00404066	Phase II Neoadjuvant Chemotherapy Trial in Clinical Stage II/III Her2Neu Positive Breast Cancer With Sequential AC - > Docetaxel With Concurrent Dual EGFR Kinase Blockade by GW572016 (Lapatinib) Followed by 1 Year Adjuvant Trastuzumab 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00404066	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Trastuzumab
1020.	EUCTR2006-000864-94-BE	A phase I-II study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for HER-2 positive locally advanced/inflammatory or large operable breast cancer. – Lapatax 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2006-000864-94-BE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1021.	NCT00371488	Phase I Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00371488	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1022.	NCT00367471	A Phase I, Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of Lapatinib in Combination With Carboplatin, Paclitaxel, With and Without Trastuzumab in Subjects With Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00367471	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
1023.	EUCTR2006-001839-21-IT	CHEMOTHERAPY PLUS LAPATINIB OR TRASTUZUMAB OR BOTH IN HER2 PRIMARY BREAST CANCER. A RANDOMIZED PHASE IIb STUDY WITH BIOMARKER EVALUATION. – CHERLOB 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2006-001839-21-IT	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1024.	NCT00272987	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study Comparing the Activity of Paclitaxel Plus Trastuzumab Plus Lapatinib to Paclitaxel Plus Trastuzumab Plus Placebo in Women With ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00272987	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1025.	EUCTR2005-003944-68-SE	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2005-003944-68-SE	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab
1026.	NCT00263588	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects With ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab-based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00263588	A2: Keine Kombination aus Lapatinib+ Trastuzumab

1027.	NCT00251433	An Open-label, Multicenter, Phase I/II Dose Escalation Study of Oral GW572016 in Combination With Docetaxel (Taxotere) Plus Trastuzumab (Herceptin) in Subjects Previously Untreated for ErbB2-overexpressing Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT00251433	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1028.	EUCTR2005-000846-35-IE	GlaxoSmithKline Study EGF100161 – An open-label, multicenter, 2 Part, Phase I/II dose escalation study of oral lapatinib in combination with docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in subjects previously untreated for ErbB2-overexpressing metastatic breast cancer. 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2005-000846-35-IE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1029.	NCT00085020	A Phase I, Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GW572016 in Combination With Trastuzumab [Herceptin [†]] 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT00085020	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: Capecitabin + Lapatinib			
1030.	NCT04850625	Pyrotinib Plus Vinorelbine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: a Multicenter, Retrospective Study 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850625	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
1031.	ChiCTR1900027887	A clinical study for evaluating the efficacy and safety of BAT8001 injection for the treatment of HER2-positive advanced breast cancer - A multicenter, randomized, open-label, positive-controlled, superiority phase III clinical trial in China 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027887	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1032.	NCT04185649	A Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of BAT8001 Injection for the Treatment of HER2-positive Advanced Breast Cancer - A Multicenter, Randomized, Open-label, Positive-controlled, Superiority Phase III Clinical Trial in China 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04185649	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1033.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
1034.	NCT03500380	A Randomized, Controlled, Multi-center Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody-MMAE Conjugate for Injection in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody-MMAE Conjugate for Injection in the Treatment of HER2-positive Advanced Breast With Liver Metastases 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500380	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1035.	EUCTR2017-001994-18-ES	A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer 2018. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001994-18-ES	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
1036.	NCT03084939	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien

		Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084939	
1037.	NCT03080805	A Randomised, Open-label, Parallel Controlled, Multicentre, Phase 3 Clinical Trial of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080805	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien
1038.	NCT02650752	Phase I Study of Intermittent High-Dose Lapatinib in Tandem With Capecitabine for HER2 Overexpressed/Amplified Metastatic Breast Cancer With Central Nervous System (CNS) Metastases 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650752	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1039.	NCT02422199	A Study of Pyrotinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+Metastatic Breast Cancer Who Have Prior Received Anthracyclin, Taxane or Trastuzumab 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422199	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1040.	NCT02362958	A Multi-Center Study of Lapatinib in Patients With Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362958	A2: Lapatinib als Monotherapie
1041.	NCT02338245	Randomized Phase 2A/2B Study to Compare the Efficacy and Safety of ASLAN001 + Capecitabine to Lapatinib + Capecitabine in Patients With HER 2-Positive MBC That Has Failed on Prior Trastuzumab Therapy 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338245	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1042.	NCT02294786	A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II Study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib With Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294786	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1043.	EUCTR2014-000256-28-CZ	A Randomised, Multicentre, Open Label, Phase II study of Prophylactic Octreotide to Prevent or Reduce the Frequency and Severity of Diarrhoea in Subjects Receiving Lapatinib with Capecitabine for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000256-28-CZ	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1044.	NCT01985893	Randomised, Open-label Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Lapatinib Plus Trastuzumab or Lapatinib Plus Capecitabine in Trastuzumab-resistant HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985893	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar / Studie zurückgezogen

1045.	NCT01873833	Phase II Trial of Metronomic Capecitabine and Cyclophosphamide With Lapatinib and Trastuzumab in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on a Previous Trastuzumab-Based Regimen 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01873833	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1046.	NCT01847599	Implementation of a Therapeutic Educational Program Applied to Adherence of Patients Treated by Capecitabine Alone or in Combination With Lapatinib 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847599	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1047.	EUCTR2012-000598-22-DE	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer – THOR 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000598-22-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1048.	NCT01782651	Treatment Options in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer Patients 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782651	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1049.	NCT01783756	Phase 1b/2 Single-arm Trial Evaluating the Combination of Lapatinib, Everolimus and Capecitabine for the Treatment of Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer With CNS Progression After Trastuzumab 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783756	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1050.	DRKS00003643	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy – EMILIA 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003643	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1051.	JPRN-UMIN000007153	Investigation of correlation between antitumor effect of combined lapatinib/capecitabine therapy and p95HER2, PTEN and PIK3CA in patients with HER2 positive breast cancer 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007153	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte / Biomarker
1052.	EUCTR2011-003602-25-ES	Estudio fase Ib/fase II aleatorizado, de BEZ235 y trastuzumab frente a lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER2 positivo, que no han respondido al tratamiento previo con trastuzumab 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003602-25-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1053.	NCT01471847	A Phase Ib/Randomized Phase II Study of BEZ235 and Trastuzumab Versus Lapatinib and Capecitabine in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		Cancer Who Failed Prior to Trastuzumab 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471847	
1054.	JPRN-UMIN000006464	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." 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006464	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte / Biomarker
1055.	NCT01462604	PROACTYVE Pilot:Pilot Study of Patient's Adherence to TYKERB™/TYVERB™+Capecitabine in Metastatic Breast Cancer-Observation of Patient Adherence and Evaluation of Predictive Factors for Patient Adherence After Providing Educational Programme 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462604	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1056.	EUCTR2010-024238-46-DE	DETECT III – A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells - DETECT III 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024238-46-DE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1057.	EUCTR2010-021415-16-FI	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021415-16-FI	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1058.	CTRI/2011/07/001865	A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB-MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB-BASED THERAPY – EMILIA 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1059.	EUCTR2011-000509-29-GB	A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-GB	A2: Keine Kombination mit Lapatinib+ Capecitabin
1060.	ISRCTN58771616	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 2020.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	
1061.	JPRN-UMIN000005219	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 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1062.	NCT01300962	A Four Part, Phase I Dose-Escalation Study of the Combinations of Concurrent BKM120 and Capecitabine, or Concurrent BYL719 and Capecitabine, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Trastuzumab, or Concurrent BKM120 and Capecitabine and Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A2: Keine Kombination mit ausschließlich Lapatinib+ Capecitabin
1063.	EUCTR2010-022737-28-GB	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LAPATINIB plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis /es – LANTERN 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1064.	EUCTR2010-021090-36-IT	LAPATINIB plus LETROZOLE or CAPECITABINE AS FIRST LINE TREATMENT OF ER+/HER2+ METASTIC BREAST CANCER– A phase IIb randomized study with built-in crossover – Tipicall 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1065.	NCT01238029	Combinational Therapy of Capecitabine, Lapatinib and Vinorelbine for the Treatment of Patients With her2/Neu Positive, Relapsed or Metastatic Breast Carcinoma Following Treatment Failure With Trastuzumab 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A2: Capecitabin + Lapatinib nicht als Studienmedikation
1066.	EUCTR2009-017219-13-DE	Adjunction with Capecitabin, Lapatinib and Vinorelbin to treat patients with HER2/new-positive, advanced or metastized breast cancer after failure of Trastuzumab 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1067.	NCT01050322	A Randomized Open-Label, Phase II Study of Lapatinib-capecitabine or Lapatinib-vinorelbine or Lapatinib/Gemcitabine in Subjects With Her2/Neu Amplified Metastatic Breast Cancer Patients Progression After Taxanes Treatment 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=trastuzumab+lapatinib+capecitabine&rank=1	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1068.	PER-059-09	A Randomized Open-Label, Phase II Study of Lapatinib-capecitabine or Lapatinib-vinorelbine or Lapatinib/Gemcitabine in Subjects With Her2/Neu Amplified Metastatic Breast Cancer Patients Progression	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		After Taxanes Treatment 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-059-09	
1069.	NCT01013740	A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination With Vinorelbine or Capecitabine in Women With ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013740	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1070.	EUCTR2009-015981-73-FR	Phase II study evaluating the toxicity and activity of the combination lapatinib + capecitabine in elderly patients aged 70 and over with metastatic breast cancer over expressing HER2 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015981-73-FR	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1071.	EUCTR2009-012706-39-DE	Multicentric, open-label, single-arm phase II study with oral lapatinib in combination with oral capecitabine plus intrathecally administered liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of meningeal metastasis or meningeal metastasis plus brain metastases in HER2-positive breast-cancer patients 2014. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012706-39-DE	A2: Keine Kombination aus Capecitabin + Trastuzumab
1072.	JPRN-UMIN000002456	Phase II study of lapatinib plus capecitabin for the HER2 overexpressing metastatic breast cancer patients pretreated with oral-FU agents. 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002456	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1073.	EUCTR2009-009885-15-DE	A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009885-15-DE	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1074.	EUCTR2008-000528-22-IT	Phase I/II study of Lapatinib in combination with Capecitabine and Vinorelbine for the second-line treatment of patients with refractory locally recurrent or metastatic breast cancer with ErbB2 overexpression 2013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000528-22-IT	A1: Nicht mindetens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1075.	EUCTR2008-005713-22-ES	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. – EMILIA 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-ES	A8: Spanisch

1076.	NCT00820222	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 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820222	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1077.	NCT00807859	An Open-Label Study of AMG 386 in Combination With Either Paclitaxel and Trastuzumab or Capecitabine and Lapatinib in Subjects With HER2-positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807859	A2: Capecitabin + Lapatinib nur mit AMG 386
1078.	NCT00795678	Clinical Study to Assess Entry of Chemotherapeutic Agents Into Brain Metastases in Women With Breast Cancer 2015. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795678	A7: Fallserie
1079.	EUCTR2008-005425-11-HU	A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - Not available 2018. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005425-11-HU	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1080.	EUCTR2008-000673-38-DE	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. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000673-38-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1081.	NCT00777101	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Neratinib Versus Lapatinib Plus Capecitabine For The Treatment Of ErbB-2 Positive Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777101	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1082.	EUCTR2008-001084-10-FR	A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer. – LANDSCAPE 2012. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001084-10-FR	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1083.	EUCTR2008-001662-85-ES	Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast Cancer 2018. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001662-85-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1084.	NCT00721630	Phase II Study of a Novel Capecitabine Dosing Schedule in Combination With Lapatinib, Based on the Norton-Simon Mathematical Method in Patients With HER2 Overexpressed/Amplified, Trastuzumab (Herceptin) - Refractory, Metastatic Breast Cancer 2017.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00721630	
1085.	NCT00684983	Randomized Phase II Trial of Capecitabine and Lapatinib With or Without IMC-A12 in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and an Anthracycline and/or a Taxane 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00684983	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1086.	NCT00657137	A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of Patients With HER2/Neu+ Breast Cancer Who Have Failed Trastuzumab and Chemotherapy Including a Taxane 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00657137	A2: Capecitabin + Lapatinib nur mit Apricoxib
1087.	NCT00634088	Parallel Phase I Study of Ixabepilone Plus Lapatinib and Ixabepilone Plus Lapatinib Plus Capecitabine in Subjects With HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00634088	A2: Capecitabin + Lapatinib nur mit Ixabepilone
1088.	NCT00632489	A Phase I Study of LBH589 in Combination With Capecitabine ± Lapatinib 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00632489	A2: Capecitabin + Lapatinib nur mit LBH589
1089.	PER-005-07	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects With ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/PER-005-07	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1090.	NCT00508274	An Open-Label Multicenter Study Administering Lapatinib and Capecitabine in Women With Advanced or METastatic Breast Cancer 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00508274	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1091.	NCT00496366	Phase II Trial of Capecitabine (Xeloda) and Lapatinib (Tykerb) as First-line Therapy in Patients With HER2/Neu-Overexpressing Advanced or Metastatic Breast Cancer 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00496366	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1092.	NCT00479856	An Open-label, Multi-centre Study of Lapatinib in Combination with Chemotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Breast Cancer After Trastuzumab Failure in the Neoadjuvant or Adjuvant setting. 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00479856	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1093.	NCT00477464	Clinical Evaluation of Lapatinib Administered With Capecitabine in Japanese Patients With ErbB2 Overexpressing Advanced or Metastatic Breast Cancer 2020.	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477464	
1094.	JPRN-JapicCTI-070395	Clinical Evaluation of Lapatinib Administered with Capecitabine in Japanese Patients with ErbB2 Overexpressing Advanced or Metastatic Breast Cancer	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1095.	EUCTR2006-005912-28-DE	A Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005912-28-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1096.	EUCTR2006-005912-28-SE	Study EGF107671 – a Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy. 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005912-28-SE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1097.	NCT00437073	Study EGF107671 - a Phase II Study of Lapatinib Plus Topotecan or Lapatinib Plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases From ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437073	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1098.	EUCTR2006-002080-93-IE	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects with ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer - Expanded Access study of Lapatinib and Capecitabine in ErbB2 Positive Breast Cancer 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002080-93-IE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1099.	NCT00338247	An Open-Label Expanded Access Study of Lapatinib and Capecitabine Therapy in Subjects With ErbB2 Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2016. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00338247	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1100.	EUCTR2004-001456-36-IT	A phase III, randomized, open-label, multicenter study comparing GW572016 and Capecitabine (Xeloda) versus Capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer. 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001456-36-IT	A8: Informationen zum Großteil auf italienisch
1101.	EUCTR2005-003944-68-SE	A Phase II Study of Lapatinib for Brain Metastases in Subjects with ErbB2-Positive Breast Cancer Following Trastuzumab based Systemic Therapy and Cranial Radiotherapy 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003944-68-SE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: T-DM1			
1102.	NCT05238831	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: Adaptive Clinical Treatment (ACT) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238831	A1: Nicht HER2-positiv
1103.	NCT05231863	Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Based Therapy in Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Resistant HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Real-world Study 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05231863	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
1104.	PACTR202201721209443	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202201721209443	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
1105.	EUCTR2020-003205-66-HU	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) - PHERGAIN-2 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003205-66-HU	A1: Früher Brustkrebs
1106.	EUCTR2020-000824-21-BE	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer – NERABRAIN 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000824-21-BE	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
1107.	EUCTR2020-003205-66-ES	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003205-66-ES	A1: Früher Brustkrebs
1108.	NCT05063786	A Randomized Phase III Trial of Trastuzumab + ALpelisib +/- Fulvestrant Versus Trastuzumab + Chemotherapy in Patients With PIK3CA Mutated Previously Treated HER2+ Advanced BrEasT Cancer. "ALPHABET Study". 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05063786	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
1109.	EUCTR2020-003205-66-DE	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003205-66-DE	A1: Früher Brustkrebs
1110.	EUCTR2020-005639-65-ES	A randomized phase III trial of trastuzumab + ALpelisib +/- fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in patients with PIK3CA mutated previously treated HER2+ Advanced BrEasT cancer. "ALPHABET Study" – ALPHABET 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005639-65-ES	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation
1111.	EUCTR2020-000824-21-FR	An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer – NERABRAIN 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000824-21-FR	A2: T-DM1 nicht als Studienmedikation

1112.	EUCTR2020-002918-41-BE	De-Escalation of neoadjuvant ChemotheRapy in HER2-positive, EStrogen reCEptor-negative, Node-negative early breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and Dual HER2 bLOckade – DECRESCENDO 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002918-41-BE	A1: Früher Brustkrebs
1113.	EUCTR2019-002181-12-IT	EXPLORING OPTIMAL SEQUENCE TREATMENT IN HER2+ PERTUZUMAB PRE- TREATED ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. THE STEP TRIAL. – STEP 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002181-12-IT	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1114.	NCT04893109	A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Followed by Subcutaneous Trastuzumab Versus Paclitaxel in Combination With Subcutaneous Trastuzumab for Stage I HER2-positive Breast Cancer (ATEMPT 2.0) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04893109	A2: T-DM1 als Kombination
1115.	NCT04769050	A Phase II, Single-center, Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769050	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1116.	EUCTR2020-003681-40-HU	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003681-40-HU	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1117.	EUCTR2020-003681-40-FR	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003681-40-FR	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1118.	EUCTR2020-003681-40-DE	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003681-40-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1119.	NCT04740918	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Placebo in Patients With HER2-Positive and PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab- (+/-	A2: T-DM1 als Kombination

		Pertuzumab) and Taxane-Based Therapy (KATE3) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04740918	
1120.	IRCT20201223049810N1	Evaluation of efficacy and safety of PADYNEX (Trastuzumab-emtansine, T-DM1, manufactured by Nano Daru Pajuhan Pardis) in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive metastatic breast cancer: A randomised controlled trial, two-arm, open-label. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201223049810N1	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1121.	NCT04680442	Safety of Continuing HER-2 Directed Therapy in Overt Left Ventricular Dysfunction: A Randomized, Controlled Trial 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04680442	A2: Keine Monotherapie mit T-DM1
1122.	NCT04733118	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy With Subcutaneous Trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive Early Breast Cancer (PHERGAIN-2) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04733118	A1: Früher Brustkrebs
1123.	EUCTR2020-002818-41-SI	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE AND PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB- (+/- PERTUZUMAB) AND TAXANE-BASED THERAPY (KATE3). - KATE3 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002818-41-SI	A2: T-DM1 als Kombination
1124.	JPRN-jRCT2061200033	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd) VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) IN SUBJECTS WITH HIGH-RISK HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL INVASIVE DISEASE IN BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING NEOADJUVANT THERAPY 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200033	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1125.	NCT04675827	De-Escalation of Adjuvant Chemotherapy in HER2-positive, Estrogen Receptor-negative, Node-negative Early Breast Cancer Patients Who Achieved Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Dual HER2 Blockade 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04675827	A1: Früher Brustkrebs
1126.	EUCTR2020-003982-20-FR	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003982-20-FR	A1: Früher Brustkrebs
1127.	JPRN-jRCT2051200068	Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) 2022.	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200068	
1128.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591431	A1: Zusätzliche Indikationen
1129.	RPCEC00000329	A study to observe patients characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with newly diagnosed breast cancer in Latin America. – LatinaBreast 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000329	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
1130.	NCT04509596	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of DZD1516 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, or DZD1516 in Combination With T-DM1, in Patients With Metastatic HER2 Positive (HER2+) Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509596	A2: T-DM1 als Kombination
1131.	NCT04457596	The CompassHER2 Trials (Comprehensive Use of Pathologic Response Assessment to Optimize Therapy in HER2-Positive Breast Cancer) CompassHER2 Residual Disease (RD), a Double-Blinded, Phase III Randomized Trial of T-DM1 Compared With T-DM1 and Tucatinib 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04457596	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1132.	NCT04439110	MATCH Treatment Subprotocol Q: Ado-trastuzumab Emtansine in Patients With Tumors With HER2 Amplification (Except Breast and Gastric/Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439110	A1: Brustkrebs ausgeschlossen
1133.	NCT04419181	A Feasibility Study of De-escalation of Chemotherapy in Patients With Early-Stage HER2 Positive Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419181	A1: Früher Brustkrebs
1134.	NCT04398914	A Randomised, Multicenter, Open-label, Phase II Study Evaluating Pyrotinib Plus Trastuzumab, Pertuzumab and Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Therapy in Early Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2 - Positive Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398914	A2: T-DM1 als Kombination
1135.	NCT04351230	Phase II Trial of Abemaciclib and T-DM1 in Women and Men With HER2-positive Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Progressed on Treatment With a Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351230	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1136.	NCT04298918	A Phase Ib/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298918	A2: T-DM1 als Kombination
1137.	NCT04296942	A Phase 1b Trial of Sequential Combinations of BN-Brachyury, Entinostat, Ado-trastuzumab Emtansine and M7824 in Advanced Stage Breast Cancer (BrEAsT) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296942	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien

1138.	NCT04266249	(CompassHER2-pCR): Preoperative THP and Postoperative HP in Patients Who Achieve a Pathologic Complete Response 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266249	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1139.	NCT04202328	A Retrospective Study for Evaluation of Real-world Efficacy and Safety of T-DM1 in HER2-positive Locally-advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202328	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1140.	NCT04197687	Phase II Trial to Evaluate Immune-Related Biomarkers for Pathological Response in Stage II-III HER2-Positive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Subsequent Randomization to Multi-Epitope HER2 Vaccine vs. Placebo in Patients With Residual Disease Post-Neoadjuvant Chemotherapy 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197687	A7: Keine Studienergebnisse vorhanden
1141.	NCT04158947	A Randomized Study of HER2+ Breast Cancer Patients With Active Refractory Brain Metastases Treated With Afatinib in Combination With T-DM1 vs. T-DM1 Alone 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158947	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1142.	JPRN-UMIN000037747	The Real-World Clinical Benefits of Following Therapy after Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study(WJOG12519B) - Therapy after Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive metastatic breast cancer(WJOG12519B) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037747	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1143.	CTRI/2019/08/020544	A Randomized, Multiple-dose, Multicenter, Comparative Parallel Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Characteristics of Intravenous Infusion of Trastuzumab Emtansine (Hetero) and Reference Medicinal Product (Trastuzumab Emtansine, Roche) in Patients of HER2- positive Metastatic breast cancer - TREMBC STUDY 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020544	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1144.	NCT04042051	Phase Ib Clinical Trial of Copanlisib in Combination With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer "Panthera" 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042051	A2: T-DM1 als Kombination
1145.	KCT0003774	Docetaxel plus Atezolizumab plus Herceptin SC and Pertuzumab (TAHP) for Patients with HER2-positive Early Breast Cancer and Subsequent Atezolizumab plus Herceptin SC and Pertuzumab (AHP) Adjuvant tHerapy after Surgery 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003774	A1: Früher Brustkrebs
1146.	NCT03894007	Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894007	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2

			gerichteten Therapien
1147.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1148.	NCT03829306	"Unraveling KAdcyLa (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) Resistance In HER2-positive Advanced Breast Cancer (ABC): a Prospective GEICAM Study" 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829306	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1149.	EUCTR2018-004457-24-SE	PREDIX II HER2. Improving pre-operative systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplified breast cancer Part of a platform of translational phase 2 trials based on molecular subtypes. - PREDIX II HER2 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004457-24-SE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1150.	JPRN-UMIN000034477	Efficacy and safety of eribulin in combination with trastuzumab and pertuzumab for HER2-positive advanced breast cancer - KOEB2 trial 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034477	A2: T-DM1 als Kombination
1151.	NCT03726879	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726879	A1: Früher Brustkrebs
1152.	NCT03709082	A Phase I/II Study of Palbociclib, Letrozole and T-DM1 in Trastuzumab Refractory Estrogen Receptor Positive (ER+) and HER2 Positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709082	A2: T-DM1 als Kombination
1153.	CTRI/2018/07/014881	A Prospective, Randomized, Multicenter, Comparative, Openlabel, Parallel study to evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Test-Trastuzumab Emtansine (ZRC- 3256; Cadila Healthcare Ltd) and Reference-Trastuzumab Emtansine (Kadcyla®; a product of Roche) in HER2- Positive Metastatic Breast Cancer Patients. 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014881	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1154.	NCT03595592	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo) 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595592	A2: Keine Behandlung mit T-DM1
1155.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 2021.	A2: Keine Behandlung mit T-DM1

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	
1156.	NCT03587740	ATOP TRIAL: Adjuvant Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Older Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587740	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1157.	JPRN-JapicCTI-183976	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC), VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1158.	NCT03530696	A Single Arm Phase II Study to Evaluate Efficacy of T-DM1 With Palbociclib in the Treatment of Patients With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530696	A2: T-DM1 als Kombination
1159.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1160.	NCT03429101	A Phase 1b Study of Pozotinib in Combination With T-DM1 in Women With Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429101	A2: T-DM1 als Kombination
1161.	JPRN-UMIN000030783	A phase III study comparing T-DM1 with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in elderly patients with advanced stage HER2 positive breast cancer (JCOG1607, HERB TEA study) 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030783	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1162.	EUCTR2016-004398-41-AT	Multicentre, non-randomised, open-label, single agent phase II study to determine the clinical benefit of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis – KIARA 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004398-41-AT	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1163.	EUCTR2016-004398-41-BE	Multicentre, non-randomised, open-label, single agent phase II study to determine the clinical benefit of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis – KIARA 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004398-41-BE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1164.	NCT03364348	A Phase 1B Dose Escalation Trial of Human Anti 4 1BB Agonistic Antibody Utomilumab (PF 05082566) in Combination With Ado Trastuzumab Emtansine or Trastuzumab in Patients With HER2	A2: T-DM1 als Kombination

		Postive Advanced Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364348	
1165.	NCT03248492	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01) 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492	A2: Keine Behandlung mit T-DM1
1166.	NCT03190967	Phase I/II Study of T-DM1 Alone Versus T-DM1 and Metronomic Temozolomide in Secondary Prevention of HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases Following Stereotactic Radiosurgery 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190967	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1167.	NCT03153163	A Phase I Study of Pharmacokinetics and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Patients With Logically Advanced Inoperable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab Based Therapy 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153163	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1168.	NCT03203616	Multicenter, Non-randomised, Open-label, Single Agent Phase II Study to Determine the Clinical Benefit of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients With Brain Metastasis 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03203616	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1169.	NCT03084939	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084939	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1170.	NCT03032107	A Phase 1b Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1 In Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032107	A2: T-DM1 als Kombination
1171.	NCT03025711	Use Of Pertuzumab And Trastuzumab Emtansine In Adult Patients With Her2-Positive Metastatic Or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025711	A2: T-DM1 als Kombination
1172.	EUCTR2015-004189-27-DE	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004189-27-DE	A2: T-DM1 als Kombination
1173.	NCT02725541	Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-Equivocal Breast Cancer 2016. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725541	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-

			gerichtete Vorthérapien
1174.	NCT02658734	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase IV Study of Trastuzumab Emtansine in Indian Patients With HER2-Positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Treatment With Trastuzumab and a Taxane 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658734	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1175.	NCT02658084	A Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vinorelbine With Trastuzumab Emtansine in Pre-Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658084	A2: T-DM1 als Kombination
1176.	NCT02657343	An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657343	A2: T-DM1 als Kombination
1177.	NCT02605915	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605915	A2: T-DM1 als Kombination
1178.	CTRI/2015/10/006258	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase IV Study of Trastuzumab Emtansine In Indian Patients With Her2-Positive Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Treatment With Trastuzumab And A Taxane. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/10/006258	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1179.	NCT02562378	Phase I Multicenter Clinical Trial Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Non-pegylated Liposomal Doxorubicin in HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562378	A2: T-DM1 als Kombination
1180.	JPRN-UMIN000018630	The feasibility study of pharmacokinetics and immune response of T-DM1 in metastatic/recurrent HER2-positive breast cancer 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018630	A4: Keine patientenrelevanten EndpunkPharmakokinetik
1181.	JPRN-UMIN000018383	A Phase Ib study of Trastuzumab emtansine plus S-1 or Capecitabine in patients with previously trastuzumab treated metastatic breast cancer 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018383	A2: T-DM1 als Kombination
1182.	NCT02465060	Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A1: Zusätzliche Indikationen
1183.	JPRN-UMIN000017702	KADCYLA drug use surveillance - KADCYLA drug use surveillance 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017702	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1184.	PER-082-14	PHASE I STUDY OF THE COMBINATION OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) AND CAPECITABINE IN HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER AND HER2-	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-

		POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS, FOLLOWED BY A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE AND CAPECITABINE VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE ALONE IN HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-082-14	gerichtete Vortherapien
1185.	NCT02414646	ATOP Trial: Adjuvant Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Older Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414646	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1186.	NCT02390427	Phase Ib Dose-escalation Trial of Taselisib (GDC-0032) in Combination With Anti-HER2 Therapies in Participants With Advanced HER2+ Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390427	A2: T-DM1 als Kombination
1187.	NCT02326974	The Impact of HER2 Heterogeneity on the Treatment of Early-stage HER2-positive Breast Cancer: a Phase II Study of T-DM1 in Combination With Pertuzumab in the Preoperative Setting 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326974	A1: Früher Brustkrebs
1188.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab 2020). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	A1: Zusätzliche Indikationen
1189.	NCT02305641	Post-Marketing Surveillance of Kadcyla in Breast Cancer 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305641	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1190.	NCT02236000	A Phase Ib/II Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02236000	A2: T-DM1 als Kombination
1191.	EUCTR2014-000808-10-SE	PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a platform of translational phase II trials based on molecular subtypes - PREDIX HER2 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000808-10-SE	A1: Früher Brustkrebs
1192.	PER-027-14	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-14	A2: T-DM1 als Kombination
1193.	NCT02226276	A Pilot Study of 64Cu-DOTA-Trastuzumab Positron Emission Tomography in Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer With the Antibody Drug Conjugate Ado-trastuzumab Emtansine 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226276	A4: Keine patientenrelevante Endpunkte / Biomarker
1194.	JPRN-UMIN000014750	The effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) to the platelets for HER2-positive advanced breast cancer patients - The effect of	A7: Fallserie

		trastuzumab emtansine (T-DM1) to the platelets for HER2-positive advanced breast cancer patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014750	
1195.	EUCTR2014-000793-19-ES	A Phase II, Randomized Study of T DM1 versus T DM1 plus short induction with docetaxel in first line treatment for locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer. 2014. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000793-19-ES	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1196.	JPRN-UMIN000014649	A randomized, multicenter, phase II trial comparing neo-adjuvant therapy using pertuzumab and trastuzumab emtansine based on the dual HER2 blockade in patients with operable HER2-positive primary breast cancer(Neo-peaks study) 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014649	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1197.	NCT02144012	A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus the Combination of Trastuzumab Plus Docetaxel as First-Line Treatment of Patients With Her2-Positive Progressive Or Recurrent Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144012	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1198.	EUCTR2012-004879-38-BE	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER. 2018. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004879-38-BE	A2: T-DM1 als Kombination
1199.	NCT02070094	A Phase I/II Study of Ado-Trastuzumab Emtansine(T-DM1) + ABT-737 in Treating Patients With HER2(+) Breast Cancer 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070094	A2: T-DM1 als Kombination
1200.	NCT02073487	Randomized Open Label PhII Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine (Te) in Combination w/Lapatinib (L) Followed by Abraxane (A) Compared w/Trastuzumab Plus Pertuzumab Followed by Paclitaxel in Her2/Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073487	A2: T-DM1 als Kombination
1201.	NCT02073916	Phase Ib Trial of Trastuzumab Emtansine In Combination With Lapatinib Plus Abraxane In Metastatic Her 2 Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073916	A2: T-DM1 als Kombination
1202.	NCT02135159	A Phase I Study to Evaluate the Feasibility of Different Sequences of Combined Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Whole-brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastases From HER2-positive Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135159	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1203.	NCT02038010	A Phase I Study of BYL719 and Trastuzumab-MCC-DM1 in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients With Progression on Prior Trastuzumab and Taxane-Based Therapy 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038010	A2: T-DM1 als Kombination

1204.	JPRN-JapicCTI-132395	Clinical Phase 2 Study of Trastuzumab emtansine (Genetical Recombination) (T-DM1) in Patients with inoperable or Recurrent HER2-positive Breast Cancer 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132395	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1205.	EUCTR2012-004902-82-GB	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2 POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004902-82-GB	A2: T-DM1 als Kombination
1206.	NCT01976169	Phase 1B Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1 in the Treatment of Patients With Advanced HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-Positive Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976169	A2: T-DM1 als Kombination
1207.	NCT01983501	A Phase 1b, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Tucatinib (ONT-380) Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (Trastuzumab Emtansine; T-DM1) 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983501	A2: T-DM1 als Kombination
1208.	NCT01975142	Validity of HER2-amplified Circulating Tumor Cells to Select Metastatic Breast Cancer Considered HER2-negative for Trastuzumab-emtansine (T-DM1) Treatment. 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975142	A1: HER2-negativer Brustkrebs
1209.	NCT01966471	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Trial Comparing Trastuzumab Plus Pertuzumab Plus a Taxane Following Anthracyclines Versus Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966471	A2: T-DM1 als Kombination
1210.	PER-010-13	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL TUMOR PRESENT PATHOLOGICALLY IN THE BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-13	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1211.	NCT01904903	SAFE-HEaRt: A Pilot Study Assessing the Cardiac SAFEty of HER2 Targeted Therapy in Patients With HER2 Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904903	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1212.	PER-130-12	A MULTICENTER, SINGLE ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) IN HER2 POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WHO HAVE RECEIVED PRIOR ANTI-HER2 AND CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT" 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-130-12	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien

1213.	NCT01853748	A Randomized Phase II Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT Trial) 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853748	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1214.	NCT01835236	A Randomized Phase II Trial of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab With or Without Chemotherapy, Both Followed by T-DM1 in Case of Progression, in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835236	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1215.	NCT01816035	Thrombokinetik Studies of Ado-Trastuzumab Emtansine 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01816035	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1216.	NCT01772472	A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772472	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1217.	NCT01745965	A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With or Without Standard Endocrine Therapy vs. Trastuzumab With Standard Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer Within the ADAPT Protocol. 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01745965	A1: Kein metastasierter Brustkrebs
1218.	NCT01702558	Phase I Study of the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients, Followed by a Randomized, Open-Label Phase II Study of Trastuzumab Emtansine and Capecitabine Versus Trastuzumab Emtansine Alone in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702558	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1219.	EUCTR2012-001628-37-DE	A TWO-COHORT, OPEN-LABEL, MULTICENTER, STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) IN HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WHO HAVE RECEIVED PRIOR ANTI-HER2 AND CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT 2018. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001628-37-DE	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1220.	EUCTR2012-001547-46-ES	Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001547-46-ES	A2: T-DM1 als Kombination
1221.	NCT01597414	Pertuzumab + Trastuzumab (PH) Versus PH Plus Metronomic Chemotherapy (PHM) in the Elderly HER2+ Metastatic Breast Cancer Population Who May Continue on T-DM1 Alone Following Disease Progression While on PH / PHM: an Open-label Multicentre	A2: Andere Intervention

		Randomized Phase II Selection Trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597414	
1222.	DRKS00003643	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy – EMILIA 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003643	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1223.	NCT01565200	Phase II Prospective Imaging Study Evaluating the Utility of Pre-treatment zirconium-89 Labelled Trastuzumab PET/CT and an Early FDG-PET/CT Response to Identify Patients With Advanced HER2+ BC Unlikely to Benefit From a Novel antiHER2 Therapy: TDM1 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565200	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
1224.	EUCTR2011-005437-39-BE	A phase II prospective imaging study evaluating the utility of pre-treatment zirconium-89 labelled trastuzumab PET/CT and an early FDG-PET/CT response to identify patients with advanced HER-2 positive breast cancer unlikely to benefit from a novel anti-HER2 therapy: T-DM1 – ZEPHIR 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005437-39-BE	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
1225.	NCT01513083	A Phase I, Open Label, Parallel Group, Pharmacokinetic Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function 2016. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513083	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1226.	NCT01494662	A Phase II Trial of HKI-272 (Neratinib), Neratinib and Capecitabine, and Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer and Brain Metastases 2022. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494662	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1227.	EUCTR2011-001462-17-DE	Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer – ADAPT 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001462-17-DE	A1: Früher Brustkrebs
1228.	CTRI/2011/07/001865	A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB-MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB-BASED THERAPY – EMILIA 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1229.	PER-084-10	A RANDOMIZED ,3 ARM, MULTICENTRE, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF T-DM1 COMBINED WITH PERTUZUMAB OR T-DM1 COMBINED WITH PERTUZUMAB-PLACEBO (BLINDED FOR PERTUZUMAB) VERSUS THE COMBINATION OF TRASTUZUMAB PLUS TAXANE, AS FIRST LINE TREATMENT IN HER2-POSITIVE PROGRESSIVE OR	A2: T-DM1 als Kombination

		RECURRENT LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER (MBC) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-084-10	
1230.	NCT01196052	A Multicenter, Multinational Phase II Study to Assess the Clinical Safety and Feasibility of Trastuzumab Emtansine Sequentially With Anthracycline-based Chemotherapy, as Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage HER2-positive Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01196052	A1: Früher Brustkrebs
1231.	EUCTR2010-019752-50-ES	?ESTUDIO FASE II MULTINACIONAL, MULTICÉNTRICO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD CLÍNICA Y VIABILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE T-DM1 DE FORMA SECUENCIAL CON UN RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA BASADO EN ANTRACICLINAS, PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO PRECOZ? A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracycline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer. 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019752-50-ES	A1: Früher Brustkrebs
1232.	NCT01120561	An Expanded Access, Open-Label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2- Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01120561	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthérapien
1233.	EUCTR2009-017905-13-ES	Ensayo de Fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de T-DM1 en combinación con pertuzumab ó T-DM1 en combinación con placebo de pertuzumab (ciego para pertuzumab), frente a la combinación de trastuzumab más taxano, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama en progresión, o avanzado localmente recurrente o metastásico, HER2-positivo. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017905-13-ES	A2: T-DM1 als Kombination
1234.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A4: Keine patientenrelevante n Endpunkte / Biomarker
1235.	NCT00951665	A Phase Ib-IIa, Open-label, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel and Pertuzumab Administered Intravenously to Patients With Her2-positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951665	A2: T-DM1 als Kombination
1236.	NCT00943670	A Phase II, Open-Label Study to Evaluate Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2

		Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression While Receiving T-DM1 Alone 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00943670	gerichteten Therapien
1237.	NCT00932373	A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Trastuzumab-MCC-DM1 (PRO132365) Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received a Trastuzumab-Containing Regimen 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932373	A1: Keine Behandlung mit mindestens zwei Anti-HER2 gerichteten Therapien
1238.	NCT00928330	A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of Trastuzumab and Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously and GDC-0941 Administered Orally to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on Previous Trastuzumab-Based Therapy 2016. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928330	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorthherapien
1239.	EUCTR2009-010000-28-GB	An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer. 2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010000-28-GB	A2: T-DM1 als Kombination
1240.	NCT00875979	A Phase Ib/II, Open-label Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered Intravenously to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab 2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875979	A2: T-DM1 als Kombination
1241.	EUCTR2008-008276-14-FR	A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have progressed while receiving prior therapy 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008276-14-FR	A2: T-DM1 als Kombination
1242.	PER-170-08	A Randomized, Multicenter, Phase ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab-MCC-DM1 vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease 2021. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-170-08	A7: Fallserie
1243.	NCT00833963	An Observational Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Herceptin, Perjeta in Combination With Herceptin, or Kadcyla During Pregnancy or Within 7 Months Prior to Conception 2020. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833963	A2: T-DM1 nicht als Monotherapie
1244.	EUCTR2008-005713-22-ES	Estudio de Fase III multicéntrico, randomizado, abierto, de la eficacia y seguridad de Trastuzumab-MCC-DM1 frente a Capecitabina + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2-positivo que han recibido previamente tratamiento basado en Trastuzumab A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs.	A8: Spanisch

		capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. – EMILIA 2015. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-ES	
1245.	EUCTR2008-002819-40-DE	A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease 2012. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002819-40-DE	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1246.	NCT00679341	A Randomized, Multicenter, Phase ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab-MCC-DM1 vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease 2017. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679341	A1: Nicht mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vortherapien
1247.	JPRN-JapicCTI-111487	A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111487	A2: T-DM1 als Kombination

Arzneimittel-Informationssystem (AMIS): zVT			
1248.	–	TUKYSA 150 mg Filmtabletten; Seagen B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1249.	–	TUKYSA 50 mg Filmtabletten; Seagen B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1250.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; axicorp Pharma B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1251.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; CC-Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1252.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; Roche Registration GmbH	A1: Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen; A2: Abweichende Intervention oder Dosierung
1253.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; EMRA-MED Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1254.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; kohlpharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1255.	–	Xeloda 150 mg Filmtabletten - OP60; EurimPharm Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1256.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; CC-Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1257.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; INOPHA GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1258.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; Orifarm GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1259.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; EMRA-MED Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1260.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; 2CARE4 ApS HR- Beiname: Aurora Medical ApS	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1261.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; Beragena Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1262.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; HAEMATO PHARM GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1263.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; A.C.A. Müller ADAG Pharma Aktiengesellschaft	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1264.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; AxiCorp Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1265.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; Abacus Medicine A/S	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1266.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1267.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; EurimPharm Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1268.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; kohlpharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1269.	–	Xeloda 500 mg Filmtabletten - OP120; Roche Registration GmbH	A1: Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen; A2: Abweichende Intervention oder Dosierung
1270.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/006	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1271.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/003	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1272.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1273.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/004	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1274.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/005	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1275.	–	Ecansya 150 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1276.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/012	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1277.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/009	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1278.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/010	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1279.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/007	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1280.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/011	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1281.	–	Ecansya 300 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/008	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1282.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/018	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1283.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP120; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/015	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1284.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP120; Orifarm GmbH; EU/1/12/763/018	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1285.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/016	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1286.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP30; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/013	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1287.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/014	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1288.	–	Ecansya 500 mg Filmtabletten - OP60; KRKA d.d. NOVO mesto - Geschäftsanschrift - Beiname: KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto; EU/1/12/763/017	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1289.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); EMRA-MED Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1290.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); kohlpharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1291.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1292.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); EurimPharm Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1293.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); Beragena Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1294.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); Orifarm GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1295.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); HAEMATO PHARM GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1296.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(7x10); CC-Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1297.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); CC-Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1298.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); kohlpharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1299.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); Canoma Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1300.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); EMRA-MED Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1301.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); MEDICOPHARM AG Arzneimittel & Medikal Produkte	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1302.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); Abacus Medicine A/S	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1303.	–	Tyverb 250 mg Filmtabletten - OP70(FI); Orifarm GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1304.	–	Herceptin; Orifarm GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1305.	–	Herceptin; hvd medical GmbH EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1306.	–	Herceptin; European Pharma B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1307.	–	Herceptin; NMG Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1308.	–	Herceptin; axicorp Pharma B.V.; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1309.	–	Herceptin; Cambridge Major Laboratories Europe B.V. CML-Europe BV	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1310.	–	Herceptin; A.C.A. Müller ADAG Pharma AG	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1311.	–	Herceptin; Orifarm GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1312.	–	Herceptin; Milinda GmbH & Co. KG - Zweigniederlassung	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1313.	–	Herceptin; Medicopharm AG Arzneimittel & Medikal Produkte	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1314.	–	Herceptin; Originalis B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1315.	–	Herceptin; 1 0 1 Carefarm GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1316.	–	Herceptin; NMG Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1317.	–	Herceptin; kohlpharma GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1318.	–	Herceptin; Paranova Pack A/S; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1319.	–	Herceptin; kohlpharma GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1320.	–	Herceptin; INOPHA GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1321.	–	Herceptin; Abacus Medicine A/S EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1322.	–	Herceptin; EurimPharm Arzneimittel GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1323.	–	Herceptin 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche; SynCo Pharma B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1324.	–	Herceptin; CC - Pharma GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1325.	–	Herceptin; Roche Registration GmbH EU/1/00/145/001	A1: Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen; A2: Abweichende Intervention oder Dosierung
1326.	–	Herceptin; Canoma Pharma GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1327.	–	Herceptin; Canoma Pharma GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1328.	–	Herceptin; HAEMATO PHARM GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1329.	–	Herceptin 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche; Medicopharm AG Arzneimittel & Medikal Produkte	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1330.	–	Herceptin; 1az Pharm GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1331.	–	Herceptin; 1az Pharm GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1332.	–	Herceptin; AxiCorp Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1333.	–	Herceptin; propharmed GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1334.	–	Herceptin; Abacus Medicine A/S; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1335.	–	Herceptin; CC - Pharma GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1336.	–	Herceptin; kohlpharma GmbH; EU/1/00/145/003	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1337.	–	Herceptin; hvd medical GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1338.	–	Herceptin; Roche Registration GmbH; EU/1/00/145/002	A1: Patientenpopulationen,

			die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen; A2: Abweichende Intervention oder Dosierung
1339.	–	Herceptin; EurimPharm Arzneimittel GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1340.	–	Herceptin; Milinda GmbH & Co. KG – Zweigniederlassung; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1341.	–	Herceptin; Paranova Pack A/S; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1342.	–	Herceptin; axicorp Pharma B.V.; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1343.	–	Herceptin; Lunapharm Deutschland GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1344.	–	Herceptin; Hawillpharma Vertrieb GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1345.	–	Herceptin; Simgen GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1346.	–	Herceptin; HAEMATO PHARM GmbH; EU/1/00/145/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1347.	–	Herceptin; EMRA-MED Arzneimittel GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1348.	–	Herceptin; axicorp Pharma B.V.; EU/1/00/145/003	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1349.	–	Herceptin 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; SynCo Pharma B.V.	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1350.	–	Herceptin; AASTON HEALTHCARE GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1351.	–	Herceptin; Lunapharm Deutschland GmbH; EU/1/00/145/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1352.	–	Kadcyla; CC - Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

1353.	–	Kadcyla; Orifarm GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1354.	–	Kadcyla; CC - Pharma GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1355.	–	Kadcyla; Lunapharm Deutschland GmbH; EU/1/13/885/002	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1356.	–	Kadcyla; Lunapharm Deutschland GmbH; EU/1/13/885/001	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
1357.	–	Kadcyla; Roche Registration GmbH; EU/1/13/885/001	A1: Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche konnte keine relevante RCT identifiziert werden. Es wurde die nicht vergleichende Studie DESTINY-Breast01 herangezogen und nachfolgend anhand des TREND-Statements beschrieben.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: A Phase II Multicenter, Open-label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T-DM1 Zusammenfassung: Bei der Studie handelt es sich um eine zweigeteilte, internationale, multizentrische, nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase II-Studie mit dem Ziel, die empfohlene Dosis von T-DXd zu bestätigen sowie die Sicherheit und Wirksamkeit von T-DXd bei Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die refraktär oder resistent gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) sind, zu untersuchen.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Rationale des Studiendesigns: Es gibt keine gegen HER2 gerichteten Therapien, die speziell nach T-DM1-Versagen in der dritten Linie und darüber hinaus zugelassen sind. Diese Studie wurde entwickelt, um die T-DXd-Aktivität nach T-DM1-Vorbehandlung zu untersuchen. Das aus T-DXd freigesetzte zytotoxische Molekül (Payload) ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der eine Aktivität bei Tubulin-Inhibitor-unempfindlichen Tumoren zeigt. Die Dosisauswahl basierte auf klinischen Daten aus der Studie DS8201-A-J101 und der anschließenden Expositions/Wirkungsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien: Die Patient*innen müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 20 Jahren in Japan und Korea bzw. ≥ 18 Jahren in den USA (in anderen Ländern wurden die jeweiligen gesetzlichen Vorgaben zur Volljährigkeit berücksichtigt). 2. Pathologisch nachgewiesener Brustkrebs, der ○ nicht resezierbar ist oder metastasiert, ○ eine im Zentrallabor bestätigte HER2-Expression gemäß der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists (ASCO-CAP) aufweist. Auch Estrogen- bzw. Progesteronrezeptor-positive Patient*innen dürfen eingeschlossen werden, wenn sie einen HER2-positiven Brustkrebs aufweisen. 3. Zur Bestätigung des HER2-Status im Zentrallabor muss eine adäquate Tumorprobe der letzten Tumorgewebebiopsie verfügbar sein. 4. Vorliegen eines refraktären oder resistenten Brustkrebses gegen T-DM1 mit dokumentierter klinischer oder radiologischer Progression während oder nach der Behandlung mit T-DM1. ○ Für Studienteil 2b müssen die Patient*innen die Behandlung mit T-DM1 aus anderen Gründen als eines resistenten oder refraktären Brustkrebses abgebrochen haben. 5. Vorhandensein von mindestens einer messbaren Läsion gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Version 1.1. 6. Linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF) ≥ 50 %. 7. ECOG Performance Status von 0 oder 1. 8. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als: ○ absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (die Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor [G-CSF] ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt), ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ (eine Thrombozytentransfusion ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt), ○ Hämoglobinspiegel $\geq 9,0$ g/dl (eine Erythrozytentransfusion ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt). 9. Adäquate Nierenfunktion definiert als: ○ Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (nach der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel: $[(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg})] / [(72 \times$

		Serumkreatinin in mg/dl) (x 0,85 falls weiblich)). 10. Adäquate Leberfunktion, einschließlich mild bis moderater Einschränkung, definiert als: ○ Normale Leberfunktion bis milde Einschränkung: Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ des oberen Normalwertes (Upper Limit of Normal; ULN) oder $< 3 \times$ ULN bei Patient*innen mit dokumentiertem Gilbert's Syndrome oder Lebermetastasen zur Baseline und Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 5 \times$ ULN. ○ Moderate Einschränkung: Gesamt-Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN und $\leq 3 \times$ ULN und AST/ ALT $\leq 5 \times$ ULN. Nachdem etwa 10 Patient*innen mit moderater Leberfunktionsstörung eingeschlossen sind, werden nachfolgende Patient*innen mit moderater Leberfunktionsstörung ausgeschlossen. 11. Adäquate Blutgerinnungsfunktion definiert als: ○ International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5 \times$ ULN. 12. Wenn weniger als 100 der geplanten einzuschließenden 150 Patient*innen mit der empfohlenen Dosis (20 Patient*innen aus Studienteil 1 [Pharmakokinetik], 30 Patient*innen aus Studienteil 1 [Dosisfindung] und 100 Patient*innen aus Studienteil 2a] in der Krankheitsgeschichte mit Pertuzumab im metastasierten Setting behandelt wurden, kann die Rekrutierung fortgeführt werden, bis die geplante Patientenzahl erreicht wird. Für diese zusätzlichen Patient*innen ist eine vorangegangene Behandlung in der Erst- oder Zweitlinie mit Pertuzumab im fortgeschrittenen/metastasierten Setting erforderlich. 13. Die Patient*innen müssen fähig und bereit sein die Vorschriften des Studienprotokolls zu erfüllen. ○ Zeugungsfähige männliche und weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen zusagen, während der Studie und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr zu vermeiden. Eine hochwirksame Verhütungsmethode beinhaltet: ▪ Kombinierte (Estrogen- und Progesteron-enthaltende) hormonelle Verhütung zur Verhinderung der Ovulation (oral, intravaginal, transdermal) ▪ Progesteron-enthaltende hormonelle Verhütung zur Verhinderung der Ovulation (oral, injizierbar, implantierbar) ▪ Intrauterinpeissar ▪ Intrauterines Hormon-freisetzendes System

		▪ Bilateraler Tubenverschluss ▪ Vasektomierter Partner. ○ Komplette sexuelle Abstinenz definiert als die Unterlassung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr während der Studie und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Periodische Abstinenz (kalendarisch, symptothermal, Post-Ovulationsmethode) wird nicht als geeignete Verhütungsmethode akzeptiert. ○ Nicht gebärfähiges Potenzial ist definiert als prämenopausale Frauen mit dokumentierter Ligatur der Eileiter oder Hysterektomie oder postmenopausale Frauen definiert als 12 Monate spontane Amenorrhoe (in fragwürdigen Fällen: bestätigende Blutprobe mit Follikel-stimulierendes Hormon > 40 mIU/ml und Estradiol < 40 pg/ml [147 pmol/l]). Frauen unter einer Hormon-ersatztherapie, deren Menopausenstatus zweifelhaft war, müssen eine der Verhütungsmethoden anwenden, die für Frauen im gebärfähigen Alter beschrieben wurden, wenn sie ihre Hormonersatztherapie während der Studie fortsetzen wollten. Andernfalls mussten sie die Hormonersatztherapie abbrechen, um die Bestätigung des postmenopausalen Status vor Studienbeginn zu ermöglichen. Bei den meisten Formen der Hormonersatztherapie vergingen zwischen dem Ende der Therapie und der Blutentnahme mindestens zwei bis vier Wochen; dieses Intervall hing von der Art und Dosierung der Hormonersatztherapie ab. Nach Bestätigung ihres postmenopausalen Status konnten sie die Anwendung von Hormonersatztherapie während der Studie ohne Verwendung einer Verhütungsmethode fortführen. 14. Männliche Patienten, die fruchtbar und sexuell aktiv sind, müssen bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wenn ihre Partner reproduktives Potenzial hatten. 15. Männliche Patienten dürfen ab dem Screening und während der Studiendauer sowie bis mindestens 4,5 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation kein Sperma einfrieren oder spenden. Die Konservierung von Spermien sollte vor der Aufnahme in die Studie in Betracht gezogen werden. 16. Weibliche Patientinnen dürfen ab dem Screening und während der Studiendauer sowie bis mindestens 4,5 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch gewinnen. 17. Unterschriebene Aufklärungs- und Einwilligungserklärung vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren oder Tests.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: Patient*innen, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen: 1. Vorgeschichte eines Myokardinfarkts in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung; symptomatische Stauungsherzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse II bis IV; Troponinspiegel konsistent mit Myokardinfarkt (gemäß Definition des Herstellers) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung; instabile Angina Pectoris oder einer behandlungsbedürftigen schwerwiegenden Herzrhythmusstörung, die eine Behandlung innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erforderte. 2. QT-Zeitverlängerung auf > 470 ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer) basierend auf einer Untersuchung mittels 12-Kanal-EKG in dreifacher Ausführung. 3. Vorgeschichte einer nicht infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die eine Steroid-Gabe erforderten, aktuelle interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis oder Verdacht auf eine interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die durch Bildgebung beim Screening nicht ausgeschlossen werden konnte. 4. Patient*innen mit Hirnmetastasen, die unbehandelt oder symptomatisch sind oder eine Behandlung erfordern, um die Symptome zu kontrollieren, sowie Bestrahlung, Operation oder anderen Therapien in der Krankheitsgeschichte, einschließlich der Gabe von Steroiden oder Antiepileptika zur Kontrolle von Symptomen von Hirnmetastasen innerhalb von 2 Monaten (60 Tage) vor Randomisierung/Registrierung. Nachdem etwa 30 Proband*innen mit inaktiven Hirnmetastasen (20 % der 150 geplanten Proband*innen für die empfohlene Phase II Dosis) für die empfohlene Phase II Dosis eingeschlossen wurden, werden nachfolgende Proband*innen mit einer aktuellen oder Vorgeschichte von Hirnmetastasen ausgeschlossen. 5. Hornhauterkrankung, die die Studienteilnahme aus Sicht des Prüfarztes negativ beeinflussen würde. 6. Vorgeschichte von schweren Hypersensitivitätsreaktionen auf andere monoklonale Antikörper. 7. Drogenmissbrauch oder Krankheiten, wie eine klinisch signifikante Herz- oder Lungenerkrankung oder psychologische Umstände, die nach Meinung des

		Prüfarztes die Studienteilnahme des Patient*innen bzw. die Beurteilung der Studienergebnisse beeinflussen könnte. 8. Soziale, familiäre oder geografische Faktoren, die die Studienteilnahme oder die Nachbeobachtung beeinflussen würden. 9. Unkontrollierte Infektion, die einer intravenösen Antibiose, antivirale oder antimykotische Medikation bedarf. 10. Bekannte HIV-Infektion oder aktive Hepatitis B- oder C-Infektion. Die Patient*innen sollten auf HIV vor Randomisierung getestet werden, falls es die lokalen Vorschriften oder das IRB/Ethikkomitee erfordern. 11. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb von drei Jahren, außer adäquat resezierter, nicht-melanotischer Hautkrebs, kurativ behandelte in-situ Erkrankung oder andere solide Tumore, die kurativ behandelt wurden. 12. Vorherige Behandlung mit einem ADC, das aus einem Exatecan-Derivat, das ein Topoisomerase-Inhibitor ist, besteht. 13. Fortbestehende Toxizitäten von der vorherigen antitumoralen Therapie, definiert als Toxizitäten (andere als Alopezie), die noch nicht auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn abgeklungen sind. Patient*innen mit chronischen Grad 2-Toxizitäten können nach Ermessen des Prüfarztes nach Konsultation des Sponsors Medical Monitors für den Studieneinschluss in Frage kommen. 14. Therapeutische Strahlentherapie oder große Operation innerhalb von 4 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation oder palliative Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation. 15. Systemische Behandlung mit einer Antitumorthherapie, Antikörper-basierte Therapie, Retinoid-Therapie oder Hormonbehandlung innerhalb von 3 Wochen vor Behandlung mit der Studienmedikation; oder Behandlung mit Nitrosoharnstoffverbindungen oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Behandlung mit der Studienmedikation; oder Behandlung mit kleinmolekularen zielgerichteten Therapien innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlung mit der Studienmedikation, je nachdem, was länger ist. 16. Gegenwärtige Behandlung mit starken CYP3A4- und starken Organo-Anion-Transporter-(OATP) 1B-Inhibitoren (Wash-out-Phase von ≥ 3 Eliminationshalbwertszeiten des Inhibitors notwendig). 17. Teilnahme an einer klinischen-therapeutischen Studie innerhalb von 3 Wochen vor Behandlung mit der Studienmedikation (für kleinmolekulare zielgerichtete Therapien 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist) oder gegenwärtige Teilnahme an einer anderen investigativen Studie. 18. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		19. Der Patient/die Patientin darf kein Familienmitglied des Studienpersonals oder des Personals des Sponsors sein. 20. Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Wirkstoffe oder inaktive Inhaltsstoffe des Arzneimittels. Studienorte: USA, Kanada, Japan, Frankreich, Spanien, Südkorea, Belgien, Großbritannien und Italien
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	T-DXd wird intravenös einmal alle 3 Wochen verabreicht, jeweils an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. Die Infusion wird über eine Dauer von 30 bis 90 Minuten (± 10 Minuten) verabreicht. Treten bei der initialen Verabreichung über ca. 90 Minuten keine infusionsbezogenen Reaktionen auf, so wird die nächste Dosis über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten (± 5 Minuten) verabreicht. Die Proband*innen sollten in ihrer Behandlungsgruppe bleiben und nicht die Dosierungsgruppen wechseln. Studienteil 1: Pharmakokinetik-Stadium Die Studienteilnehmer*innen werden randomisiert, eine von drei Dosierungen zu erhalten: 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg oder 7,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht Studienteil 1: Dosisfindungs-Stadium Die Studienteilnehmer*innen werden randomisiert, eine von zwei Dosierungen zu erhalten, die im Pharmakokinetik-Stadium identifiziert wurden: 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht Studienteil 2 Alle Studienteilnehmer*innen erhalten die Dosis, die sich im Studienteil 1 und der Studie DS8201-A-J101 als überlegen gezeigt hat: 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht
5	Spezifisches Studienziel	Das Ziel ist es, die empfohlene Dosis von T-DXd zu bestätigen sowie die Sicherheit und Wirksamkeit von T-DXd bei Patient*innen mit HER2-positivem, nicht resezierbaren und/oder metastasierten Brustkrebs, die refraktär oder resistent gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit T-DM1 sind, zu untersuchen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primärer Endpunkt: - Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR) definiert als Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie vollständiges Ansprechen (engl. complete response, CR) oder partielles Ansprechen (engl. partial response; PR) gemäß Beurteilung durch den Review einer zentralen, unabhängigen radiologischen Einrichtung (ICR) anhand RECIST v1.1 Kriterien. Sekundäre Endpunkte: - Dauer des Ansprechens (engl. duration of response; DoR) definiert als Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen der Kategorie CR oder PR bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt durch ICR anhand RECIST v1.1 Kriterien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change; BPC) wird berechnet gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien. Die beste prozentuale Veränderung ist definiert als prozentuale Änderung der kleinsten Summe der Durchmesser aller post-Baseline Beurteilungen des Tumors im Vergleich zur Summe der Durchmesser zur Baseline. Die Beurteilung des Tumors zum Zeitpunkt des Screenings wird als Baseline-Wert herangezogen. - Rate der Krankheitskontrolle (engl. disease control rate; DCR) definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR, PR oder stabile Erkrankung (engl. stable disease; SD) gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien. - Rate des klinischen Nutzens (engl. clinical benefit rate; CBR) ist definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR, PR oder der Kategorie SD über mehr als 6 Monate (bei einem besten Gesamtansprechen der Kategorie SD muss dies ≥ 183 Tage andauern) gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien. - Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival; PFS) definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien oder Tod jeglicher Ursache. - Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und Tod durch jegliche Ursache. - Durch den Prüfarzt beurteilte ORR definiert als Anteil an Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorie CR oder PR basierend auf der Tumorbewertungen des lokalen Radiologen/Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Explorative Endpunkte: - Dauer der stabilen Erkrankung (engl. duration of stable disease, DSD) bei Patient*innen mit einem Gesamtansprechen der Kategorie SD gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien, definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. - Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR) definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum des ersten Gesamtansprechens der Kategorie CR oder PR gemäß Beurteilung durch ICR anhand der RECIST v1.1 Kriterien. - Bewertung von Expositionen/Wirkungsbeziehungen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsbezogene Endpunkte: • Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (UE) kodiert nach Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1). • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse event; TEAE) sind definiert als UE, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht aufgetreten waren oder sich nach dem Beginn der Studienmedikation bis 47 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert haben. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI): interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), QT-Verlängerung, infusionsbedingte Reaktion (IRR) • Laborparameter (Hämatologie, Blutchemie, Koagulation, Schwangerschaft, HIV-Infektion, Troponin, Urinanalyse) • Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, periphere Sauerstoffsättigung) • EKG-Parameter • Befunde aus der körperlichen Untersuchung • Weitere Untersuchungen (ECOG Performanzstatus, Herz-, Augen- und Lungenuntersuchungen) Pharmakokinetische Endpunkte: • Blutproben für pharmakokinetische Analysen von T-DXd Immunogenität (engl. anti-drug antibodies, ADA) Biomarker: • Extrazelluläre Domäne von HER2 im Serum • Andere explorative Biomarker im Tumorgewebe oder im Blut werden ggf. gemessen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Fallzahlbestimmung: Der Stichprobenumfang von etwa 230 Patient*innen wurde ausgewählt, um das Sicherheitsprofil weiter zu bestätigen und eine angemessene Genauigkeit zu gewährleisten, um ORR für T-DXd zu bestimmen. Eine Stichprobengröße von 50 Patient*innen (30 Patient*innen aus dem Dosisfindungsstadium und 20 Patient*innen aus dem Pharmakokinetik-Stadium) liefert eine ORR mit 90 %-Konfidenzintervall (KI) (± 10 %) bei einer erwarteten ORR von 35 %. Die Wahrscheinlichkeit der Beobachtung der unteren Grenze des 90 %-KI > 15 % und $ORR \geq 30$ % beträgt 93,4 % (72,0 % für die Untergrenze des 90 %-KI > 20 %), 81,2 % unter der erwarteten ORR von 35 %. Eine Stichprobengröße von 150 Patient*innen (50 Patient*innen aus Studienteil 1, die die optimale Dosis erhalten, und 100 Patient*innen aus Studienteil 2a) liefert eine ORR mit 90 %-KI (± 10 %) der ORR. Die Wahrscheinlichkeit der Beobachtung der unteren Grenze des 95 %-KI > 20 % und $ORR \geq 30$ % beträgt 98,2 % und 91,6 % unter der erwarteten ORR von 35 %. Die Wahrscheinlichkeitswerte für den Stichprobenumfang werden basierend auf der Binomialverteilung mit der Software SAS[®] Version 9.3 abgeleitet. Interimsanalyse: Im Pharmakokinetik-Stadium des Studienteils 1 werden drei T-DXd Dosierungen (5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg oder 7,4 mg/kg) bei etwa 20 Patient*innen getestet. Serielle Pharmakokinetik-Proben sollten über 22 Tage in Zyklus 1 (inkl. Zyklus 2 Tag 1) nach jeder Dosisverabreichung gesammelt werden. In der Studie DS8201-A-J101 sowie anhand der Analysen des Pharmakokinetik-Stadiums sollten zwei Dosen ausgewählt werden, die für das Dosisfindungsstadium im Studienteil 1 herangezogen werden. Die nächste Dosisauswahl soll während des Dosisfindungsstadiums durchgeführt werden. Ziel der Analyse ist es, eine optimale Dosis für Studienteil 2 zu bestimmen. Die optimale Dosis sollte auf der Grundlage der Gesamtbewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten festgelegt werden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Für das Pharmakokinetik-Stadium des Studienteils 1 wurden die Patient*innen in eine von drei T-DXd-Dosierungsgruppen (5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg oder 7,4 mg/kg) im Verhältnis 1:1:1 über ein Interactive Web/Voice Response System (IVRS/IWRS) randomisiert. Für das Dosisfindungsstadium im Studienteil 1 wurden die Patient*innen im Verhältnis 1:1 mit dem IVRS/IWRS in eine der zwei T-DXd-Dosierungsgruppen (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) randomisiert. Die Randomisierung wurde jeweils nach Region (Asien vs. Rest der Welt) stratifiziert. In Studienteil 2 wurden die Patient*innen nicht randomisiert, sondern lediglich im IVRS/IWRS registriert.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patient*innen und das Studienpersonal waren nicht verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch den Review einer zentralen, unabhängigen und verblindeten radiologischen Einrichtung (ICR) anhand der RECIST v1.1 Kriterien.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Generelle statistische Methoden: Die Daten in Studienteil 1 und 2 werden anhand der Anfangsdosis, welche die Patient*innen erhalten haben, kombiniert. Daten aus allen Zentren werden gepoolt. Die zusammenfassenden Statistiken werden nach Studienteil/Dosisgruppen dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden durch die Anzahl der Ereignisse, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategoriale Variablen werden mithilfe von Häufigkeitszahlen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Beurteilung der Veränderung von Baseline zu post-Baseline oder des Verhältnisses von post-Baseline zur Baseline umfasst nur die Patient*innen mit Messungen zur Baseline und post-Baseline. Der letzte nicht fehlende Wert einer Variablen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurde, wird als Baseline-Wert verwendet, sofern nicht anders angegeben. Im Allgemeinen werden fehlende Werte oder Daten von ausgeschieden Proband*innen nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. Wirksamkeitsanalysen werden anhand der Intention-to-treat (ITT)-Population oder der Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat (Response Evaluable Set, RES) und messbare Läsionen aufweist, durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen werden anhand des Safety Analysis Sets (SAS; Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat) durchgeführt. Analyse des primären Endpunktes: Der primäre Endpunkt ist ORR und wird durch eine zentrale, unabhängige radiologische Einrichtung auf der Grundlage der RECIST v1.1 Kriterien bewertet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird für alle Proband*innen durchgeführt, die ursprünglich eine Dosis von 5,4 mg/kg erhalten haben. Die Schätzung der ORR und des zweiseitigen 95 %-KI nach Clopper-Pearson wird für jeden Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt angegeben. Darüber hinaus wird die ORR basierend auf der besten Gesamtansprechrates innerhalb einer festen Dauer (z. B. 3, 6, 9, 12 Monate) mit zweiseitigen 95 %-KI für jeden Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt ausgewertet. Analyse der sekundären Endpunkte: Für Endpunkte mit Time-to-event Analysen wie die Zeit bis zum Ansprechen, PFS und OS werden die Ergebnisse mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt sowie grafisch dargestellt. Zusätzlich werden quartile Ereigniszeiten und ihre zweiseitigen 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode für jeden Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt dargestellt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Schätzer der Dauer des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechens, PFS- und OS-Raten zu festen Zeitpunkten (z. B. 3, 6, 9, 12 Monate) zusammen mit ihren zweiseitigen 95 %-KI für jeden Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt dargestellt, sofern genügend Ereignisse aufgezeichnet werden. Die KI für die Raten zu festen Zeitpunkten werden berechnet, indem die asymptotische Normalität auf die Log-Log-Transformation der Raten angewendet wird. Deskriptive Statistik für die beste prozentuale Änderung der Summe der Durchmesser des messbaren Tumors (BPC) werden nach Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt bereitgestellt. Für jede Studienteil/Dosisgruppe wird ein Wasserfalldiagramm mit der besten prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser für jeden/jede Patient*in dargestellt, wobei vertikale Linien die sortierten Werte von Prozentänderungen darstellen. Es wird ein Spinnennetzdiagramm der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser für jeden/jede Patient*in jedes Studienteils/Dosisgruppe dargestellt. Auch ein Schwimmer-Plot für das Ansprechen über die Zeit wird dargestellt. Binäre Endpunkte wie DCR, CBR und vom Prüfarzt bewertete ORR werden auf die gleiche Weise wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Analyse der explorativen Endpunkte: Die Dauer der stabilen Erkrankung (DSD) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) werden durch die Kaplan-Meier-Methode, mit geschätzten quartilen Ereigniszeiten und ihren zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung von Brookmeyer-Crowley-Methoden nach Studienteil/Dosisgruppe und insgesamt zusammengefasst.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 353 Patient*innen für die Teilnahme an der Studie gescreent. 100 Patient*innen wurden im Screening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: • n = 94 Einschluss-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt • n = 2 Einwilligung zur Teilnahme entzogen • n = 4 andere Gründe Insgesamt wurden 253 Patient*innen in die Studie eingeschlossen: • n = 184 erhielten 5,4 mg/kg • n = 48 erhielten 6,4 mg/kg • n = 21 erhielten 7,4 mg/kg Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 26.03.2021 hatten insgesamt 156 Patient*innen, die 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht erhielten, die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen: • n = 85 (46,2 %) Krankheitsprogression • n = 35 (19,0 %) UE • n = 11 (6,0 %) Einwilligung zur Teilnahme entzogen • n = 7 (3,8 %) Tod • n = 8 (4,3 %) Entscheidung des Prüfarztes • n = 10 (5,4 %) andere Gründe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studienbeginn: 25.09.2017 Verfügbare Datenschnitte (engl. data cut-off, DCO): 1. Datenschnitt: 21.03.2019 (Studienbericht) 2. Datenschnitt: 01.08.2019 (EMA-Datenschnitt) 3. Datenschnitt: 08.06.2020 (EMA-Datenschnitt) 4. Datenschnitt: 26.03.2021 (EMA-Datenschnitt) Die Studie ist noch laufend.
14	Studienteilnehmer-charakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Im Folgenden sind die Charakteristika der Patient*innen im Studienteil 1 und in den Studienteilen 2a und 2b, die 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht erhalten haben, dargestellt (n = 184): - Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie (Mittelwert, MW $\pm$ Standardabweichung, STD): 56,0 $\pm$ 11,72 Jahre - Geschlecht, n (%) - weiblich: 184 (100,0) - Ethnie, n (%) - amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas: 1 (0,5) - asiatisch: 70 (38,0) - schwarz oder afroamerikanisch: 4 (2,2) - Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner: 1 (0,5) - kaukasisch: 101 (54,9) - andere: 3 (1,6) - unbekannt: 4 (2,2) - Ethnische Abstammung, n (%) - hispanisch oder lateinamerikanisch: 10 (5,4) - nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 141 (76,6) - nicht zutreffend: 32 (17,4) - unbekannt: 1 (0,5) - ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performanzstatus, n (%): 0: 102 (55,4) 1: 81 (44,0) 2: 1 (0,5) - Gewicht (MW $\pm$ STD): 62,47 $\pm$ 14,04 kg - BMI (n = 181; MW $\pm$ STD): 24,31 $\pm$ 4,96 kg/m² - Estrogenrezeptor-Status, n (%): - positiv: 93 (50,5) - negativ: 88 (47,8) - unbekannt: 3 (1,6) - Hormonrezeptor-Status, n (%): - positiv: 97 (52,7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ negativ: 83 (45,1) ○ unbekannt: 4 (2,2) • Progesteronrezeptor-Status, n (%): ○ positiv: 51 (27,7) ○ negativ: 125 (67,9) ○ unbekannt: 8 (4,3) • HER2-Expression (Immunhistochemie, IHC; in-situ Hybridisierung, ISH), zentrale Laboranalyse, n (%) ○ 3+: 154 (83,7) ○ ISH+, außer IHC3+: 28 (15,2) ○ fehlend: 2 (1,1) • Vorhandensein von Metastasen, n (%) ○ ja: 172 (93,5) ○ Hirnmetastasen: 24 (13,0) ○ Knochenmetastasen: 53 (28,8) ○ Lungenmetastasen: 105 (57,1) ○ Lebermetastasen: 55 (29,9) ○ viszerale Erkrankung: 169 (91,8) ○ nein: 12 (6,5) • Summe der Durchmesser der Zielläsion(en) zur Baseline beurteilt durch ICR (n = 170; MW ± STD): 6,81 ± 4,46 cm • Nierenfunktion zur Baseline (Kategorie), n (%) ○ normale Nierenfunktion: 90 (48,9) ○ leichte Niereninsuffizienz: 69 (37,5) ○ moderate Niereninsuffizienz: 25 (13,6) ○ fehlend: 0 • Leberfunktion zur Baseline (Kategorie), n (%) ○ normale Leberfunktion: 105 (57,1) ○ leichte Leberinsuffizienz: 76 (41,3) ○ moderate Leberinsuffizienz: 1 (0,5) ○ fehlend: 2 (1,1) • Zeit von der ersten Diagnose bis zur Studienbehandlung, (MW ± STD): 88,70 ± 65,90 Monate • Anzahl vorangegangener Therapien für lokal fortgeschrittenen/ metastasierten Brustkrebs ohne Hormontherapie (Kategorie), n (%) ○ < 3: 17 (9,2) ○ ≥ 3: 167 (90,8) • Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab (Kategorie), n (%) ○ ja: 121 (65,8) ○ nein: 63 (34,2) • Vorangegangene Therapie mit Pertuzumab in der ersten oder zweiten Therapielinie für fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs (Kategorie), n (%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ ja: 51 (27,7) ○ nein: 133 (72,3) • Vorangegangene antineoplastische systemische Therapie (Kategorie), n (%) ○ ja: 184 (100) ○ Trastuzumab: 184 (100) ○ T-DM1: 184 (100) ○ Pertuzumab: 121 (65,8) ○ Hormontherapie: 90 (48,9) ○ andere gegen HER2 gerichtete Therapie: 100 (54,3) ○ nein: 0 • Anzahl vorangegangener antineoplastischer systemischer Therapien einschließlich Hormontherapie (Kategorie), n (%) ○ 1: 0 ○ 2: 14 (7,6) ○ 3: 13 (7,1) ○ 4: 25 (13,6) ○ 5: 13 (7,1) ○ > 5: 119 (64,7) • Bestes Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (Kategorie), n (%) ○ CR/PR/SD: 79 (42,9) ○ nicht auswertbar: 39 (21,2) ○ PD: 66 (35,9)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Es wurden alle Patient*innen im Studienteil 1 und in den Studienteilen 2a und 2b, die 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht erhalten haben, ausgewertet (n = 184).
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es werden Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5 und Anhang 4-H) durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	T-DXd wird intravenös einmal alle 3 Wochen verabreicht, jeweils an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. Patient*innen, für die die Dosierung von 5,4 mg/kg vorgesehen war, erhielten im Durchschnitt eine Dosierung von 4,96 mg/kg. Die geringe Abweichung von der vorgesehenen Dosierung weist darauf hin, dass die meisten Patient*innen die Dosis erhalten haben, die für sie vorgesehen war. Weiterhin haben alle Patient*innen der Studie eine mittlere Dosierung von 5,23 mg/kg erhalten und liegen somit im Durchschnitt sehr dicht an der Dosis, die sich im Studienteil 1 und der Studie DS8201-A-J101 als überlegen gezeigt hat: 5,4 mg/kg T-DXd pro Körpergewicht.
22	Bewertung der Evidenz	Das offene, nicht vergleichende Studiendesign entspricht gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (siehe Abschnitt 4.4.1).

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

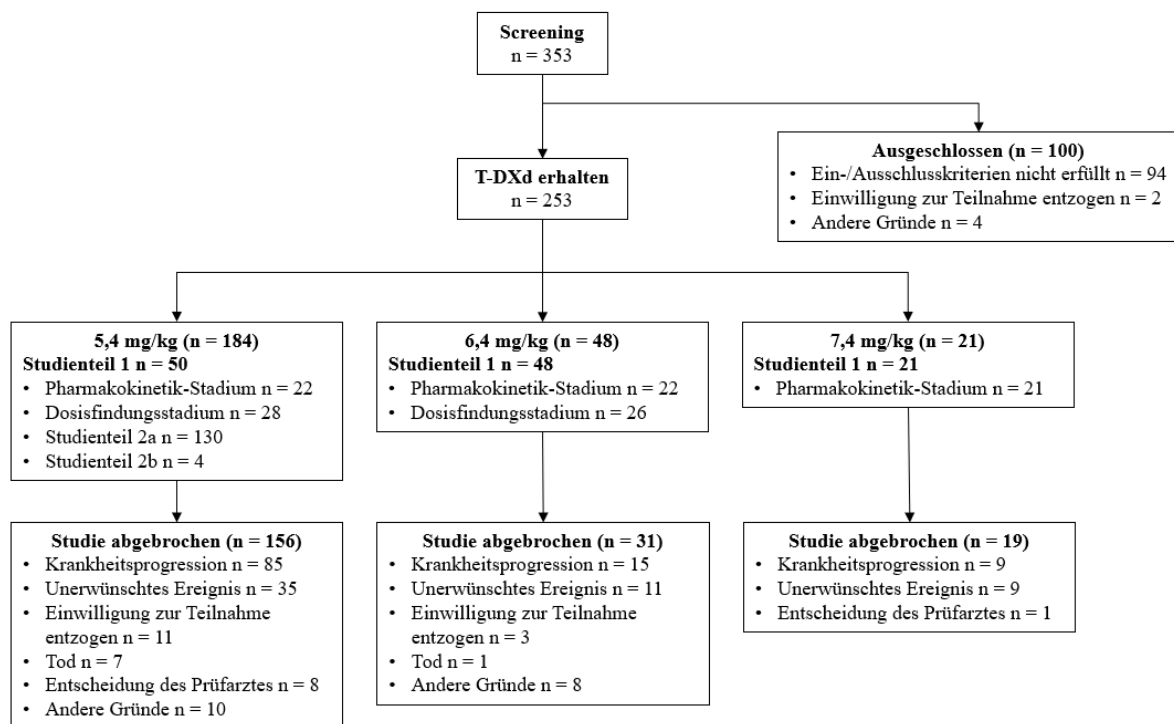


Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie DESTINY-Breast01 zum 4. Datenschnitt (26.03.2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast01

Studie: DESTINY-Breast01

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Statistischer Analyseplan	B
Publikation Modi et al.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine zweiteilige, internationale, multizentrische, nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase II-Studie. In Studienteil 1 werden im Pharmakokinetik-Stadium die Patient*innen randomisiert in eine von drei Dosierungsgruppen zugeteilt und im Dosisfindungs-Stadium randomisiert in eine von zwei Dosierungsgruppen eingeteilt. Bei Studienteil 2 handelt es sich um eine nicht vergleichende Studie mit der Dosierung, die sich in Studienteil 1 als überlegen zeigte.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie. Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Review (ICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen mit Operationalisierungen Gesamtansprechrates (ORR), Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC), Rate der Krankheitskontrolle (DCR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DoR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie. Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch einen unabhängigen, zentralen Review (ICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen wurden nur Patient*innen mit Ansprechen in die Ereigniszeitanalyse miteinbezogen. Für die anderen Endpunkte zum Tumoransprechen wurde das ITT-Prinzip hingegen adäquat umgesetzt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine nicht vergleichende und nicht verblindete Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient*innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
