

# **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	05. Juli. 2021
Stellungnahme zu	Tucatinib/Tukysa (Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zu der Nutzenbewertung von Tucatinib mit der Auftragsnummer A21-26 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1].</p> <p>Aufgrund der zunehmenden Möglichkeiten einer HER2-zielgerichteten Therapie hat sich die Prognose des HER2-positiven Mammakarzinom im letzten Jahrzehnt zunehmend gebessert [2, 3]. Standardmäßig kommt heute in der ersten Therapielinie die Kombination aus Trastuzumab, Pertuzumab und einer Chemotherapie (zumeist einem Taxan) sowie in der zweiten Therapielinie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-DM1 zum Einsatz [4-7]. In höheren Therapielinien gibt es bisher keinen Standard [5, 6, 8].</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor allem in fortgeschrittenen Therapielinien entwickeln Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom häufig Hirnmetastasen. In einer Registerstudie konnten Witzel et al. bei 1712 Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass 47,8% einen HER2-positiven Tumor hatten [9]. Die Behandlungsoptionen in dieser Situation sind nach wie vor sehr limitiert und das mittlere Gesamtüberleben nach Diagnose intrakranieller Metastase beträgt ca. ein halbes Jahr [9]. Eine strahlentherapeutische Intervention kommt vor allem bei symptomatischen Patientinnen in Betracht. Grund hierfür ist die kumulative Toxizität der Strahlentherapie, da eine mehrmalige Bestrahlung desselben Areals schwierig ist und insbesondere eine Ganzhirnbestrahlung, welche bei diffuser Metastasierung zum Einsatz kommt, in der Regel nur einmal durchgeführt werden kann [6]. Eine neurochirurgische Intervention ist nur bei distinkter Lokalisation einer Metastase und entsprechendem Allgemeinzustand der Patientin möglich. Aufgrund der Blut-Hirnschranke erreichen viele Medikamente den Tumor nicht. Aus diesem Grund und in Hinblick auf die deutlich limitierte Lebenserwartung, wurden Patientinnen mit Hirnmetastasen in Studien zur medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms bisher selten <i>a priori</i> inkludiert. Die limitierten therapeutischen Optionen und die infauste</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prognose bedingen zudem, dass eine zerebrale Bildgebung im klinischen Alltag nur bei entsprechender Symptomatik durchgeführt wird [6].</p> <p>In der HER2-Climb-Studie wurden erstmals auch Patientinnen mit zerebraler Metastasierung und Patientinnen nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-DM1 inkludiert [10]. Die HER2-Climb-Studie schließt daher eine klinisch hochrelevante Behandlungslücke. Es erfolgte eine 1:1 Randomisation zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin oder Placebo + Trastuzumab + Capecitabin. Nach 29,6 Monaten Beobachtungszeit verlängerte sich das mittlere Gesamt-Überleben im Tucatinib-Arm signifikant um 5,5 Monate bei einer Hazard-Ratio von 0.73 (95%-KI: 0,59-0,90; p=0,004), und dass obwohl 12,9 % der Patientinnen im Placebo-Arm im Verlauf in den Tucatinib-Arm wechselten. Hervorzuheben ist, dass in der Subgruppe der Patientinnen mit zerebralen Metastasen ein intrakranielle Krankheitsprogression signifikant verzögert wurde, und auch in dieser speziellen Gruppe ein signifikant verlängertes Gesamt-Überleben beobachtet wurde (HR: 0,58; 95%-KI: 0,40-0,85; p=0.005) und</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist die HER2-Climb Studie die erste Studie überhaupt, die in einer infausten Therapiesituation nach Vortherapie mit drei HER2-zielgerichteten Antikörpern (Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-DM1) und unter Einschluss von Patientinnen mit zerebralen Metastasen eine hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberleben aufzeigen konnte. Die Studie hat pivotalen Charakter, da dringend medikamentöse Therapien für Mammakarzinom-Patientinnen mit zerebraler Metastasierung vonnöten sind.</p> <p><b>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Nutzenbewertung des IQWiG nicht nachvollziehen und geht von einem beträchtlichem Zusatznutzen aus.</b></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p><i>Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.</i></p> <p><i>Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor- negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.</i></p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ausschließliche Festlegung auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabine oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab kann aus folgenden Gründen nicht nachvollzogen werden:</p> <p>(1) Die ausschließliche Festlegung auf Lapatinib + Capecitabine oder Lapatinib + Trastuzumab ist nicht evidenzgesichert. Bisher gibt es keine Studie, welche die Überlegenheit einer HER2-zielgerichteten Therapie in der dritten Therapielinie gegenüber einer anderen klar aufzeigen kann. Die vom pU zitierte CEREBEL-Studie konnte zwar einen Vorteil von Capecitabine + Trastuzumab im Vergleich zu Capecitabi + Lapatinib aufzeigen, allerdings teilen wir die Bedenken des IQWiG, dass 39% der Patientinnen nicht mit Trastuzumab vorbehandelt waren und daher eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Studienpopulation der HER2CLimb-Studie nicht möglich ist [11]. Andererseits bezieht sich die Zulassung von Lapatinib auf eine Studie (EGF100151), in der Lapatinib + Capecitabine mit einer</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Capecitabine-Monotherapie verglichen wurde [12]. Diese Studie ist ebenfalls nicht auf die Studienpopulation der HER2CLimb-Studie übertragbar, da erstens nur eine (und nicht drei) HER2-zielgerichtete Therapie (nämlich Trastuzumab) im Vorfeld zur Anwendung kam und zweitens der Vergleichsarm kein Trastuzumab enthielt. Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom sollten in jeder Linie auch eine HER2-zielgerichtete Therapie erhalten, expliziert sei an dieser Stelle auf die Effektivität und die klinisch häufig angewendete Praxis einer Fortsetzung der Trastuzumab-Therapie über mehrere Therapielinien hinweg hingewiesen [5, 13]. Die CEREBEL Studie liefert zumindest einen Hinweis darauf, dass dies sinnvoller sein könnte als auf Lapatinib zu wechseln [11].</p> <p>(2) Die ausschließliche Festlegung auf Capecitabine + Lapatinib bzw. Trastuzumab + Lapatinib entspricht weder nationalen noch internationalen Leitlinien [5, 6, 8]. Für die Behandlung von Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr anti-HER2-basierten Therapien</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum anderen das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Diese kann enthalten [6, 14]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- (Trastuzumab Emtansin, falls vorher noch nicht eingesetzt)</li><li>- (Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, falls vorher noch nicht eingesetzt)</li><li>- (Trastuzumab + Aromataseinhibitor falls Hormonrezeptor-positiv und vorher noch nicht eingesetzt)</li><li>- Trastuzumab + Capecitabin oder</li><li>- Lapatinib + Capecitabin oder</li><li>- Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) oder</li><li>- Lapatinib + Vinorelbin oder</li><li>- Trastuzumab + Vinorelbin oder</li><li>- Trastuzumab + weitere Zytostatika</li></ul>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(3) Die ausschließliche Festlegung auf Capecitabine + Lapatinib spiegelt nicht die Versorgungsrealität in Deutschland wider. In einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers, welches das derzeit größte deutsche Register mit Real-World Daten zur Behandlung von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom darstellt, konnten 16 unterschiedliche Therapieschemata identifiziert werden, wobei die Kombinationen wurden Lapatinib + Capecitabin (24,7%) und Trastuzumab + Capecitabin (20%) am häufigsten eingesetzt wurden [14].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Trastuzumab + Capecitabin ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der HER2-Climb Studie sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</b></p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumortherapie, Bestandteil der aktuell in Leitlinien empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48% der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Insgesamt erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5% der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.</p> <p>Die Aussage, dass ein vermeintliches Verbot der lokalen Therapie als Einschränkung der Behandlung zu werten sei, ist schlichtweg falsch. Das IQWiG unterstellt, dass Patientinnen, die an der HER2-Climb Studie teilgenommen hätten, eine scheinbar zwingend</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderliche Therapie versagt worden wäre. Damit widerspricht das IQWiG sämtlichen Ethikkommissionen, die die Studie im Vorfeld genehmigt hatten und erschwert zukünftige Zulassungen auch anderer Medikamente zur Therapie von Hirnmetastasen in Deutschland in hohem Maße. Die aktuelle S3-Leitlinie hebt die Rolle der medikamentösen Therapie von Hirnmetastasen explizit hervor [5]. Eine lokale Tumorthherapie (Stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung) sollte aufgrund ihrer Toxizität, der infausten Prognose und der limitierten Möglichkeiten einer wiederholten Anwendung keinesfalls reflexartig angewendet werden. Betont werden muss, dass viele asymptomatischen Hirnmetastasen wahrscheinlich nur im Rahmen der Screening-Untersuchungen für die HER2-Climb Studie aufgefallen sind, da in der klinischen Routine, wie oben bereits erläutert, keine routinemäßige Schädelbildgebung asymptomatischer Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erfolgt [6]. Das Studie-Protokoll der HER2-Climb-Studie erlaubt neben Patientinnen, die eine lokale Therapie erhalten</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben, auch Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keine lokale Therapie benötigen, die Teilnahme. Es ist nicht nachvollziehbar warum bei Patientinnen, die keine lokale Therapie benötigen, ein solche hätte durchgeführt werden müssen. Sofern klinisch notwendig, durfte auch während der Studie eine lokale Behandlung erfolgen, anschließend durfte die Studientherapie fortgesetzt werden (sofern die bestrahlte Metastase nicht die einzige Tumormessläsion war). Die Fortführung einer Systemtherapie bei isoliertem intrakraniell Progress ist klinischer Standard [5, 6].</p> <p>Unabhängig von diesen Ausführungen, war das klinische Management von Hirnmetastasen in beiden Studienarmen gleich. Daher können wir nicht verstehen, warum dieses überhaupt die Interpretierbarkeit der Studie-Ergebnisse einschränken sollte.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die lokale Therapie von Hirnmetastasen erfolgte in der HER2-Climb Studie <i>lege artis</i> und ist stellt keine Limitation bei der Interpretation der Studienergebnisse dar. Die Ergebnisse der HER2-Climb Studie sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</b></p>	
S. 9	<p>Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Argumentation des IQWiG ist formalistisch und deckt sich weder mit nationalen und internationalen Empfehlungen noch mit der klinischen Realität. Die Hinzunahme von Tucatinib zu einer adäquaten Standardbehandlung verlängerte das mittlere Gesamt-Überleben im Tucatinib-Arm signifikant um 5,5 Monate bei einer Hazard-Ratio von 0.73 (95%-KI: 0,59-0,90; p=0,004), und dass obwohl 12,9 % der Patientinnen im Placebo-Arm im Verlauf in den Tucatinib-Arm wechselten [10]. Damit liegt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Wir befürchten, dass ein gezieltes, effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in Deutschland nachteilig bewertet und möglicherweise die Versorgung unserer Patientinnen beeinträchtigt wird.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Es liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, vor.</b></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)*dagger. *Ann Oncol*, 2018. **29**(8): p. 1634-1657. 10.1093/annonc/mdy192
2. Cossetti, RJ, Tyldesley, SK, Speers, CH, Zheng, Y and Gelmon, KA, *Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(1): p. 65-73. 10.1200/JCO.2014.57.2461
3. Taran FA, Fasching PA, Volz B, Huober J, Overkamp F, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Haeberle L, Ettl J, Lux MP, Hartkopf AD, Lueftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Wimberger P, Hielscher C, Geberth M, Fersis N, Abenhardt W, Kurbacher C, Wuerstlein R, Thomssen C, Untch M, Janni W, Fehm TN, Wallwiener D, Brucker SY and A, S, *Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. San Antoni Breast Cancer Symposium, 2017. **P5-21-09**.
4. Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, Ciruelos, E, Ferrero, JM, Schneeweiss, A, Heeson, S, Clark, E, Ross, G, Benyunes, MC, Cortes, J and Group, CS, *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(8): p. 724-34. 10.1056/NEJMoa1413513
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020* AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2021.
7. Verma, S, Miles, D, Gianni, L, Krop, IE, Welslau, M, Baselga, J, Pegram, M, Oh, DY, Dieras, V, Guardino, E, Fang, L, Lu, MW, Olsen, S, Blackwell, K and Group, ES, *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(19): p. 1783-91. 10.1056/NEJMoa1209124
8. Giordano, SH, Temin, S and Davidson, NE, *Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary*. *J Oncol Pract*, 2018. **14**(8): p. 501-504. 10.1200/JOP.18.00290
9. Witzel, I, Laakmann, E, Weide, R, Neunhoffer, T, Park-Simon, TJ, Schmidt, M, Fasching, PA, Hesse, T, Polasik, A, Mohrmann, S, Wurschmidt, F, Schem, C, Bechtner, C, Wurstlein, R, Fehm, T, Mobus, V, Burchardi, N, Loibl, S and Muller, V, *Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry*. *Eur J Cancer*, 2018. **102**: p. 1-9. 10.1016/j.ejca.2018.07.004

10. Murthy, RK, Loi, S, Okines, A, Paplomata, E, Hamilton, E, Hurvitz, SA, Lin, NU, Borges, V, Abramson, V, Anders, C, Bedard, PL, Oliveira, M, Jakobsen, E, Bachelot, T, Shachar, SS, Muller, V, Braga, S, Duhoux, FP, Greil, R, Cameron, D, Carey, LA, Curigliano, G, Gelmon, K, Hortobagyi, G, Krop, I, Loibl, S, Pegram, M, Slamon, D, Palanca-Wessels, MC, Walker, L, Feng, W and Winer, EP, *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(7): p. 597-609. 10.1056/NEJMoa1914609
11. Pivot, X, Manikhas, A, Zurawski, B, Chmielowska, E, Karaszewska, B, Allerton, R, Chan, S, Fabi, A, Bidoli, P, Gori, S, Ciruelos, E, Dank, M, Hornyak, L, Margolin, S, Nusch, A, Parikh, R, Nagi, F, DeSilvio, M, Santillana, S, Swaby, RF and Semiglazov, V, *CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(14): p. 1564-73. 10.1200/JCO.2014.57.1794
12. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, Jagiello-Gruszfeld, A, Crown, J, Chan, A, Kaufman, B, Skarlos, D, Campone, M, Davidson, N, Berger, M, Oliva, C, Rubin, SD, Stein, S and Cameron, D, *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(26): p. 2733-43. 10.1056/NEJMoa064320
13. von Minckwitz, G, du Bois, A, Schmidt, M, Maass, N, Cufer, T, de Jongh, FE, Maartense, E, Zielinski, C, Kaufmann, M, Bauer, W, Baumann, KH, Clemens, MR, Duerr, R, Uleer, C, Andersson, M, Stein, RC, Nekljudova, V and Loibl, S, *Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(12): p. 1999-2006. 10.1200/JCO.2008.19.6618
14. Laakmann, E, Emons, J, Taran, FA, Janni, W, Uhrig, S, Overkamp, F, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Haberle, L, Ettl, J, Luftner, D, Wallwiener, M, Schulmeyer, C, Muller, V, Beckmann, MW, Belleville, E, Wimberger, P, Hielscher, C, Kurbacher, C, Wuerstlein, R, Thomssen, C, Untch, M, Volz, B, Fasching, PA, Fehm, TN, Wallwiener, D, Brucker, SY, Schneeweiss, A and Hartkopf, AD, *Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2020. **80**(11): p. 1134-1142. 10.1055/a-1286-2917