Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 41
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 44
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 45
4.2 Methodik ... 61
4.2.1 Fragestellung ... 61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 64
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 68
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 70
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 71
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 73
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 73
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 74
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 101
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 103
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 103
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 105
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 107
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 109
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 110
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 128
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 129
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 134
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 139
4.3.1.3.3 Tumoransprechen – RCT ... 147

4.3.1.3.4 Gesamthospitalisierung – RCT ... 160
4.3.1.3.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 164
4.3.1.3.6 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT ... 172
4.3.1.3.7 EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – RCT ... 198
4.3.1.3.8 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ... 213
4.3.1.3.9 EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – RCT ... 233
4.3.1.3.10 Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – RCT ... 249
4.3.1.3.11 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT ... 282
4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT ... 340
4.3.1.3.12.1 Übersicht über die Subgruppen: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 345
4.3.1.3.12.2 Übersicht über die Subgruppen: Sicherheitsendpunkte ... 556
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 637
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 637
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 637
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 638
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 638
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 639
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 639
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 641
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 641
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 642
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 642
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 642
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 643
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 643
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 644
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 645
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 645
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 645
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 646
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 646
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 646
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 647
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 647
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 647
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 647
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 651
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 664
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 665
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 665

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 665
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 665
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 665
4.6 Referenzliste ... 667
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 676
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 680
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 682
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 685
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 706
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 736

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 48

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 52

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 53

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 56

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 58

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-8: Kategorien des Tumoransprechens auf eine Therapie nach RECIST Kriterien Version 1.1 81

Tabelle 4-9: Fragen der Skalen des EORTC QLQ-C30 86

Tabelle 4-10: Fragen der Skalen des EORTC QLQ-BR23 87

Tabelle 4-11: Subgruppen inkl. Subgruppenmerkmale für die Studie DESTINY-Breast03 ... 98

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 116
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (behandlungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-23: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 134
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 136
Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 139
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 141
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 142
Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Tumoransprechen – RCT ... 147
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Gesamtansprechrate (ORR) gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 150
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) relativ zur Baseline gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 152
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) als bestätigte CR oder PR gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 154
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) mit bestätigter CR oder PR gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 156

Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT 160
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 162
Tabelle 4-40: Operationalisierung für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT 164
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-42: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite für den EQ-5D-5L aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 166
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des Instruments EQ-5D-5L aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 167
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte anhand der EQ-5D VAS aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 168
Tabelle 4-45: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 172
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-47: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 175
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 175
Tabelle 4-49: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 177
Tabelle 4-50: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 179
Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen 198
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-53: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 200
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 201

Tabelle 4-55: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 202

Tabelle 4-56: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 204

Tabelle 4-57: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ... 213

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 214

Tabelle 4-59: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 215

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 216

Tabelle 4-61: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 217

Tabelle 4-62: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 219

Tabelle 4-63: Operationalisierung EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen ... 233

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235

Tabelle 4-65: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 236

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 236

Tabelle 4-67: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 238

Tabelle 4-68: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) ... 239

Tabelle 4-69: Operationalisierung von den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ... 249

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE und der schweren bzw. nicht schweren UE (nach CTCAE Grad) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 253

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch nach SOC und PT führen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 255

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE differenziert nach Schweregrad aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 264

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 272

Tabelle 4-75: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT 283

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 286

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 324

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 326

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 342

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT DESTINY-Breast03 346

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 364

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (ORR) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DoR) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 380

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 391

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 455

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand & Funktionsskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 469

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 524

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Sicherheit aus RCT DESTINY-Breast03..... 557

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, UE die bei mindestens 10 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten“ aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)..... 570

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) die bei mindestens 5 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten“ aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 620

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 639

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 639

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 640

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 640

Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 640

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 643

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 643

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 643

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 644

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 646

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 646

Tabelle 4-106: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1..... 652

Tabelle 4-107: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 656

Tabelle 4-108: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 657

Tabelle 4-109: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 660

Tabelle 4-110: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 662

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 665

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast03 706

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast03 737

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd 106

Abbildung 4-2: Patientenfluss in der Studie DESTINY-Breast03. DCO: engl. data cut-off, Datenschnitt; DXd: Deruxtecan; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; PK: Pharmakokinetik. 125

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 137

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03 gemäß BICR (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 145

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03 gemäß Prüfarztbeurteilung (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 146

Abbildung 4-6: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 im Verumarm mit T-DXd (FAS) 153

Abbildung 4-7: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers gemäß BICR der Studie DESTINY-Breast03 in der Kontrollgruppe mit T-DM1 (FAS) 153

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 155

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) mit bestätigter CR oder PR gemäß BICR der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; CI: Konfidenzintervall. 158

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 163

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 170

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 171

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala

„Fatigue“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 180

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Fatigue“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 181

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 182

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 183

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Schmerz“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 184

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Schmerz“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 185

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Dyspnoe“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 186

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Dyspnoe“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 187

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Insomnie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 188

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Insomnie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 189

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Appetitlosigkeit“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 190

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala

„Appetitlosigkeit“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 191

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Obstipation“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 192

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Obstipation“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 193

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Diarrhö“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 194

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Diarrhö“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 195

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 196

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 197

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 205

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 206

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Brustsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 207

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Brustsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 208

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala

„Armsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 209

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Armsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 210

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 211

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 212

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 221

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 222

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Physische Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 223

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Physische Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 224

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Rollenfunktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 225

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Rollenfunktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 226

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Emotionale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 227

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala

„Emotionale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 228

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Kognitive Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 229

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Kognitive Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 230

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Soziale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 231

Abbildung 4-50: Kaplan Meier Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Soziale Funktion“ der Studie DESTINY Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 232

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Körperbild“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 241

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Körperbild“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 242

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelle Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 243

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelle Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 244

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelles Vergnügen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 245

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelles Vergnügen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 246

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala

„Zukunftsperspektive“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 247

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Zukunftsperspektive“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar. 248

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Analysen für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 258

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 259

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Analysen für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 260

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 261

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 262

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Analysen für UE, die zum Tod führten aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 263

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 1 (leichte UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 267

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 2 (moderate UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 268

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 3 (schwere UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 269

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 4 (lebensbedrohliche UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 270

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 5 (Tod) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 271

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Analysen für UE von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 275

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Analysen für UE von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 276

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 277

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 278

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3*)* von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 279

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 280

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 281

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 298

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Übelkeit“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 299

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Erbrechen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 300

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Verstopfung“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 301

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Diarrhö“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 302

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 303

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Abdominelle Schmerzen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 304

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 305

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 306

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 307

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 308

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 309

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 310

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 311

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Blutlaktatdehydrogenase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem

Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 312

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und PT „Unwohlsein“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 313

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und PT „Pyrexie“ (Fieber), die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 314

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 315

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 316

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 317

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 318

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und PT „Verminderter Appetit“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 319

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 320

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und PT „Haarausfall“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 321

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und PT „Nasenbluten“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 322

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankung der Leber und Gallenblase“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 323

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 331

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 332

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 333

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozyten erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 334

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 335

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 336

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Übelkeit“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 337

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 338

Abbildung 4-111: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 362

Abbildung 4-112: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“ des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 363

Abbildung 4-113: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „keine Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 366

Abbildung 4-114: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „milde Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 367

Abbildung 4-115: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „moderate Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 368

Abbildung 4-116: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 374

Abbildung 4-117: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 375

Abbildung 4-118: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 376

Abbildung 4-119: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 377

Abbildung 4-120: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Progesteron-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 378

Abbildung 4-121: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Progesteron-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 379

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 385

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 386

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 387

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 388

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 389

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 390

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75 Jahre“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 402

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75 Jahre“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 403

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 404

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 405

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 406

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 407

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 408

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 409

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 410

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 411

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 412

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Insomnie“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 413

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Insomnie“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 414

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Appetitlosigkeit“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmt. 415

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Appetitlosigkeit“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 416

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 417

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 418

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 419

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: Nicht bestimmt. 420

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 421

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 422

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 423

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 424

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systematischen Therapie (ohne Hormontherapien)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 425

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systematischen Therapie (ohne Hormontherapien)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 426

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 427

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 428

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 429

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 430

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 431

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 432

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 433

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 434

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 435

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 436

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder afroamerikanisch“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 437

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 438

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 439

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.. 440

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 441

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.. 442

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt..... 443

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 444

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 445

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 446

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 447

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 448

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 449

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 450

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 451

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 452

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala

„Obstipation“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 453

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt. 454

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 459

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 460

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 461

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 462

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 463

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 464

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Armsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 465

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Armsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 466

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 467

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ mit

erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 468

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Physische Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 479

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Physische Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 480

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar..... 481

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 482

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 483

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 484

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 485

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 486

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 487

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 488

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter

Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 489

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 490

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 491

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 492

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 493

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar 494

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 495

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar 496

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 497

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 498

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 499

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala

„Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 500

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 501

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ des „Allgemeinen Gesundheitszustands“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar..... 502

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ des „Allgemeinen Gesundheitszustands“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar..... 503

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar..... 504

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 505

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 506

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 507

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 508

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 509

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 510

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Emotionale

Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 511

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.. 512

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 513

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar..... 514

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 515

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall..... 516

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 517

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall..... 518

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 519

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankungen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall..... 520

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankungen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 521

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala

„Soziale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. ... 522

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 523

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 530

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 531

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar ... 532

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 533

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 534

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 535

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 536

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 537

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar ... 538

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung

(≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 539

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 540

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 541

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 542

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 543

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 544

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 545

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 546

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 547

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 548

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 549

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit

erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 550

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 551

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 552

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. ... 553

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 554

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar. 555

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 581

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 582

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 583

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 584

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-

Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 585

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 586

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 587

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 588

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 589

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 590

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 591

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 592

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl

Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 593

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 594

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 595

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 596

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 597

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 598

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 599

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 600

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC

„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 601

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 602

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 603

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 604

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 605

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 606

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 607

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 608

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 609

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 610

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 611

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 612

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 613

Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 614

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 615

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 616

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in

einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 617

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 618

Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 619

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 625

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 626

Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 627

Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 628

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 629

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 630

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 631

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 632

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 633

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 634

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 635

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall. 636

Abbildung 4-313: Patientenfluss der Studie DESTINY-Breast03 zum 1. Datenschnitt (21.05.2021). DCO: Datenschnitt (engl. data cut-off), N: Gesamtzahl Patient*innen im Analyseset. 735

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
ARR	Absolute Risikoreduktion
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	blinded independent central review
BOR	best overall response, bestes Gesamtansprechen
BPC	best percentage change in the sum of the diameter of measurable tumors, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers
C	cycle, Zyklus
CBR	clinical benefit rate, Rate der Krankheitskontrolle
cfDNA	cell free deoxyribonucleic acid
CHMP	committee for medicinal products for human use
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CR	complete response, vollständiges Ansprechen
CSR	clinical study report, klinischer Studienbericht
CT	Computertomographie
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
D	day, Tag
DCO	data cut-off, Datenschnitt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	data monitoring committee
DoR	duration of response, Dauer des Ansprechens
ECG	Electrokardiogram
Echo	Echokardigramm
ECOG PS	Eastern cooperative group performance status
EDC	electronic data capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
EOT	end of treatment, Ende der Behandlung

EQ-5D-5L	European quality of life 5 dimensions 5 levels
EU	Europäische Union
FAS	full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HEOR	health economic and outcomes research
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidemaler Wachstumsfaktor 2
HER2ECD	HER2 extracellular domain, HER2 extrazelluläre Domäne
HR	Hazard Ratio
ID	Identifikationsnummer
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung
ISH	In-situ Hydrisierung
ITT	Intention-to-treat
IxRS	interactive web/voice response system
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max	Maximum
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
Min	Minimum
MMRM	mixed effect model of repeat measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	mixed treatment comparison
MUGA	multiple gated data acquisition
n.b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
NE	not estimated, nicht bestimmbar
OR	odds ratio
ORR	objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PD	progressive disease, progressive Erkrankung
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben

PK	Pharmakokinetik
PR	partial response, partielles Ansprechen
PRO	patient reported outcome, patientenberichteter Endpunkt
PT	preferred term
QLQ	quality of life questionnaire
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäuren
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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
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
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TTR	time to response, Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	world health organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung untersucht folgende Fragestellung: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben?

Die nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung 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 das ADC Trastuzumab Emtansin (T-DM1), das der G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293 und 2020-B-078) als **zweckmäßige Vergleichstherapie** bestimmt hat (2, 3).

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die im Nachfolgenden dargestellten **patientenrelevanten Endpunkte** zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit, die in der Studie DESTINY-Breast03 erhoben wurden, berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival, PFS)
- Tumoransprechen
- Gesamthospitalisierung
- Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
- Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45, wobei das Subset QLQ-BR23 für die Endpunktauswertung herangezogen wurde)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionalität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45, wobei das Subset QLQ-BR23 für die Endpunktauswertung herangezogen wurde)

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.

- Population: Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

- Prüfintervention: Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)
- Vergleichsintervention: Trastuzumab Emtansin (T-DM1)
- Patientenrelevante Endpunkte aus mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: Keine Einschränkung
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar
- Sprache: Englisch oder Deutsch

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 Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3) 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 dem klinischen Studienbericht, dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan sowie Studienregistereinträgen und der Studienpublikation Cortés et. al (2022) (4-7).

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gegenüber einer Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) im Abschnitt 4.4 zusammenfassend beschrieben.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der RCT Studie DESTINY-Breast03 erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT Statements 2010 (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die CONSORT-Checkliste für die Studie DESTINY-Breast03 ist in Anhang 4-E des Nutzendossiers dargelegt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen (4-6).

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine laufende zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 21.05.2021 präsentiert und auch für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, erfolgte anhand direkter Vergleiche der Studie DESTINY-Breast03. Es werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen, Gesamthospitalisierung, allgemeiner Gesundheitszustand (ermittelt anhand der EQ-5D VAS), der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Endpunktkategorie Morbidität), der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität) und für die Endpunkte der Sicherheit betrachtet. Sämtliche Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (21.05.2021) der Studie.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamt-überleben (OS) [a]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,5546 [0,3587; 0,8576] p-Wert 0,007172	**Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**
Progressions-freies Überleben (PFS) [a, b]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [18,5; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] 6,8 [5,6; 8,2]	HR [95 %-KI] 0,2840 [0,2165; 0,3727] p-Wert < 0,000001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Tumoransprechen [b]				
Gesamt-ansprechrate (ORR) [c]	n (%) 208 (79,7)	n (%) 90 (34,2)	OR [95 %-KI] 7,54 [5,08; 11,20] RR [95 %-KI] 2,33 [1,95; 2,78] ARR [95 %-KI] 0,455 [0,376; 0,534] p-Wert < 0,0001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** [e]

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) [d]	Median (Monate) [95 %-KI] 2,7 [2,0; 2,8]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [8,1; n.b.]	HR [95 %-KI] 2,6378 [2,0556; 3,3848] p-Wert < 0,0001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** [e]
Dauer des Ansprechens (DoR) [d]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [20,3; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [12,6; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6076 [0,3877; 0,9523] p-Wert 0,0289	**Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

b: PFS sowie alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen wurde gemäß BICR beurteilt.

c: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodels. RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

d: HR berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

e: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kehrwerte der entsprechenden Schwellenwerte der methodischen Vorgaben des IQWiG verwendet.

Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; BICR: engl. blinded independent central review; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion; STD: Standardabweichung; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; HR: Hazard Ratio; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (Endpunktkategorie Mortalität), Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Endpunktkategorie Morbidität) der Studie DESTINY-Breast03 sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bzgl. einer deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebens zum Vorteil von mit T-DXd behandelten Patient*innen erreicht werden (HR = 0,5546; 95 %-KI [0,3587; 0,8576]; p = 0,007172). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des G-BA § 3 Absatz 1

begründet sich dies in der dargestellten und bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer mindestens moderaten, wenn nicht sogar erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (9). Das Gesamtüberleben, als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie, ist von hoher Patientenrelevanz und spielt daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens eine wesentliche Rolle.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eine Krankheitsprogression ist für Patient*innen in der vorliegenden Indikation von besonderer Bedeutung. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung stellt eine angemessene Reaktion auf die reale und der Patient*in bekannten 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 (10). Erschwerend kann das Fortschreiten des Tumors mit einer verstärkten Symptomlast in Verbindung gebracht werden, aus der weitere negative Konsequenzen bezüglich der Lebensqualität hervorgehen können (11). Hieraus erschließt sich eindrücklich die Bedeutsamkeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzgl. der Vermeidung einer sich verschlechternden Morbidität und damit dem Erhalt der Lebensqualität, was für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz ist.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit gemäß BICR-Beurteilung wurde im Verumarm unter Behandlung mit T-DXd nicht erreicht (95 %-KI [18,5; n.b.]). Unter der Behandlung mit T-DM1 wurde die mediane progressionsfreie Überlebenszeit nach 6,8 Monaten erlangt (95 %-KI [5,6; 8,2]). Somit zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Verbesserung des PFS in Folge einer Therapie mit T-DXd (HR = 0,2840; 95 %-KI [0,2165; 0,3727]; $p < 0,000001$), sodass das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden gegenüber der Kontrollgruppe mit T-DM1-behandelten Patient*innen drastisch reduziert war. Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des GBA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in der dargestellten nachhaltigen und großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (9). Dieses Ergebnis wird auch durch die Analyse des PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt bestätigt, die in Ergänzung zur BICR-Bewertung eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen besitzt in seinen gewählten Operationalisierungen ähnlich wie das PFS eine hohe Patientenrelevanz: Neben der klinischen Bedeutung dieses Endpunktes zur Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit sowie zur weiteren Therapieentscheidung, vermittelt auch das Tumoransprechen eine Vermeidung der sich verschlechternden Morbidität und damit den Erhalt der Lebensqualität der Betroffenen. Auch die Beurteilungen zum Endpunkt Tumoransprechen wurden gemäß BICR durchgeführt, was eine hohe Ergebnissicherheit gewährt.

Im Verumarm wurde eine bestätigte Gesamtansprechrate (ORR) von 79,7 % (95 %-KI [74,3; 84,4]; 208/261 Patient*innen) erreicht, wobei die ORR im Kontrollarm nur 34,2 % (95 %-KI [28,5; 40,3]; 90/263 Patient*innen) betrug. Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit T-DXd bzgl. der bestätigten Gesamtansprechrate (OR = 7,54; 95 %-KI [5,08; 11,20]; RR = 2,33; 95 %-KI [1,95; 2,78]; ARR = 0,455; 95 %-KI [0,376; 0,534]; p < 0,0001). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Gesamtansprechrate ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8) und zeigt eine nachhaltige, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (9).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen für mit T-DXd-behandelte Patient*innen betrug 2,7 Monate (95 %-KI [2,0; 2,8]), wobei diese mit einer T-DM1-Therapie nicht bestimmbar war (95 %-KI [8,1; n.b.]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten einer Therapie mit T-DXd (HR = 2,6378; 95 %-KI [2,0556; 3,3848]; p < 0,0001). Patient*innen, welche mit T-DXd behandelt wurden, erfuhren somit ein wesentlich schnelleres Ansprechen auf die Therapie, was einen erheblichen Therapieerfolg darstellt. Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Zeit bis zum Ansprechen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8).

Die mediane Dauer des Ansprechens hingegen wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (T-DXd: 95 %-KI [20,3; n.b.] bzw. T-DM1: 95 %-KI [12,6; n.b.]). Die Dauer des Tumoransprechens, d.h. die Dauer zwischen dem ersten Ansprechen bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aus beliebiger Ursache, war unter T-DXd-Therapie statistisch signifikant verlängert gegenüber Patient*innen, die mit T-DM1 behandelt wurden (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3877; 0,9523]; p = 0,0289). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Dauer des Ansprechens ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von T-DXd (8).

Zusammenfassend zeigt sich beim Tumoransprechen, dass insgesamt nicht nur deutlich mehr Patient*innen von der Behandlung mit T-DXd profitierten, sondern diese auch wesentlich schneller auf die Therapie ansprachen und auch die Dauer des Ansprechens signifikant gegenüber T-DM1 erhöht war.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamt-hospitalisierung [a, b]	n (%) 18 (6,9) Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	n (%) 19 (7,2) Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,9303 [0,4880; 1,7733] p-Wert 0,8261	Kein Zusatznutzen belegt
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) [a, b, c]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [24,6; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b [16,9; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6438 [0,4495; 0,9221] p-Wert 0,0153	**Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen**

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; VAS: engl. visual analogue scale, visuelle Analogskala; KM: Kaplan-Meier.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, der Studie DESTINY-Breast03 entsprechen der Endpunktkategorie Morbidität und sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung wurden für den Beobachtungszeitraum im Verumarm mit T-DXd 18/261 Hospitalisierungen (6,9 %) verzeichnet, während die Anzahl der Hospitalisierungen in der Kontrollgruppe (T-DM1) mit 19/263 Patient*innen (7,2 %) ähnlich war. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Es bestand kein relevanter Behandlungseffekt zwischen der T-DXd-Therapie und der T-DM1-Behandlung (HR = 0,9303; 95 %-KI [0,4880; 1,7733];

p = 0,8261). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG lässt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung kein Zusatznutzen belegen (8).

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Hinsichtlich des Endpunkts allgemeiner Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, wurde die mediane Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) des Skalenwertes unter der Behandlung mit T-DXd nach 24,6 Monaten (95 %-KI [17,9; n.b.]) erreicht, während diese mit der Kontrollbehandlung T-DM1 bei 15,2 Monaten (95 %-KI [11,7; 20,5]) lag. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der robusteren Ergebnisse hoch, da eine Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten registriert werden musste. Das Risiko, eine bedeutsame sowie anhaltende Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erfahren, konnte bei den Brustkrebspatient*innen durch die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 somit statistisch signifikant reduziert werden (HR = 0,7081; 95 %-KI [0,5270; 0,9514]; p = 0,0212). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (8).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen [c]				
Fatigue	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [16,7; n.b.]	0,8858 [0,6388; 1,2283] 0,4620	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	7,9 [4,4; 12,5]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,2169 [1,6684; 2,9458] < 0,0001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Schmerz	18,5 [16,4; n.b.]	21,0 [10,7; n.b.]	0,8811 [0,6631; 1,1708] 0,3762	Kein Zusatznutzen belegt
Dyspnoe	n.b. [n.b. ; n.b.]	20,5 [16,1; n.b.]	0,7881 [0,5545; 1,1201] 0,1822	Kein Zusatznutzen belegt
Insomnie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,6545 [0,4693; 0,9129] 0,0116	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
Appetitlosigkeit	16,4 [9,8; n.b.]	19,1 [13,8; n.b.]	1,4637 [1,0963; 1,9542] 0,0100	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Obstipation	16,5 [13,1; 22,6]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1457 [0,8613; 1,5240] 0,3462	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1.1080 [0,7170; 1,7121] 0,6458	Kein Zusatznutzen belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [17,8; n.b.]	0,6552 [0,4553; 0,9428] 0,0214	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen [c, d]				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	1,0598 [0,7298; 1,5391] 0,7603	Kein Zusatznutzen belegt
Brustsymptome	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7400 [0,4513; 1,2135] 0,2313	Kein Zusatznutzen belegt
Armsymptome	n.b. [n.b.; n.b.]	23,7 [23,7; n.b.]	0,4536 [0,3000; 0,6857] 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**
Verärgert durch Haarausfall	n.b. [12,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	4,7108 [1,3785; 16,099] 0,0068	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.

d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.

Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 der Studie DESTINY-Breast03 werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG und der VerfO des G-BA ergibt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (8, 9).

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen [c]				
Allgemeiner Gesundheitszustand	17,5 [13,6; n.b.]	15,2 [10,0; 20,5]	0,8586 [0,6541; 1,1270] 0,2677	Kein Zusatznutzen belegt
Physische Funktion	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [20,5; n.b.]	0,8586 [0,5765; 1,2788] 0,4475	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	n.b. [16,4; n.b.]	13,8 [10,0; 20,5]	0,7028 [0,5292; 0,9333] 0,0143	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
Emotionale Funktion	25,6 [19,4; n.b.]	n.b. [15,2; n.b.]	0,8065 [0,5773; 1,1268] 0,2086	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	19,6 [15,4; n.b.]	14,1 [10,1; 20,7]	0,6344 [0,4775; 0,8428] 0,0016	**Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Soziale Funktion	18,2 [15,1; n.b.]	15,2 [11,7; n.b.]	0,8689 [0,6558; 1,1512] 0,3230	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen [c, d]				
Körperbild	23,7 [19,4; n.b.]	25,4 [n.b.; n.b.]	1,1321 [0,8030; 1,5963] 0,4838	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Funktion	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,9791 [0,6660; 1,4393] 0,9282	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelles Vergnügen	n.b. [13,4; n.b.]	n.b. [18,0; n.b.]	3,1457 [1,0127; 9,7713] 0,0406	Kein Zusatznutzen belegt[e]
Zukunftsperspektive	n.b. [24,3; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	0.8058 [0.5476, 1.1857] 0,2736	Kein Zusatznutzen belegt
a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.				

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin. c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. e: Da diese Frage nur von sehr wenigen Patient*innen beantwortet wurde, kann ein möglicher Unterschied zwischen den Therapiearmen nicht abschließend beurteilt werden Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung. Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.				

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (inkl. Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“) und EORTC QLQ-BR23 der Studie DESTINY-Breast03 werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet und sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung.

Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für die Funktionsskalen (inkl. Allgemeiner Gesundheitszustand) des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des G-BA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer spürbaren Linderung der Erkrankung, welche sich in diesem Fall auf die Lebensqualität der Patient*innen bezieht (9).

Sicherheit

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)** **n (%)**	**T-DM1 (N = 261)** **n (%)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1** **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamtraten UE				
UE	256 (99,6)	249 (95,4)	1,50 [1,26; 1,79] < 0,0001	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	49 (19,1)	47 (18,0)	0,74 [0,49; 1,11] 0,1459	
UE die zum Therapieabbruch führten	35 (13,6)	19 (7,3)	1,12 [0,64; 1,98] 0,6844	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	134 (52,1)	126 (48,3)	0,79 [0,62; 1,02] 0,0836	
UE die zum Tod führten	5 (1,9)	5 (1,9)	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708	
UE nach Schweregrad				
CTCAE Grad 1 (Leichte UE)	255 (99,2)	239 (91,6)	1,52 [1,27; 1,81] < 0,0001	Kein größerer oder geringerer Schaden
CTCAE Grad 2 (Moderate UE)	225 (87,5)	195 (74,7)	1,24 [1,03; 1,51] 0,0217	
CTCAE Grad 3 (Schwere UE)	130 (50,6)	125 (47,9)	0,79 [0,62; 1,01] 0,0732	
CTCAE Grad 4 (Lebensbedrohliche UE)	13 (5,1)	15 (5,7)	0,68 [0,32; 1,44] 0,3127	
CTCAE Grad 5 (Tod)	5 (1,9)	5 (1,9)	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708	

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

a: Hazard Ratio mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	n (%)	**n (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]**	
Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events.				

Für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UE) dokumentiert, die während der Studie bei den Patient*innen auftraten (Tabelle 4-5). Beim Vergleich zwischen der Therapie mit T-DXd und der T-DM1-Behandlung zeigte sich für das Auftreten von schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 ein statistischer Trend zugunsten einer Behandlung mit T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,79; 95 %-KI [0,62; 1,02]; p = 0,0836). Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz konnte allerdings kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Insgesamt deutet sich somit für schwere, lebensbedrohliche sowie zum Tod führende UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein verbessertes Sicherheitsprofil der Therapie mit T-DXd im Vergleich zur Behandlung mit T-DM1 an.

Für das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE) ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR = 0,74; 95 %-KI [0,49; 1,11]; p = 0,1459). Für UE, die zum Therapieabbruch führten (HR = 1,12; 95 %-KI [0,64; 1,98]; p = 0,6844), bzw. für UE, die zum Tod führten (HR = 0,76; 95 %-KI [0,22; 2,68]; p = 0,6708), ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen. Zusammenfassend ist für die wichtigen Sicherheitsanalysen wie SUE oder Abbruch bzw. Tod wegen UE kein relevanter Unterschied zwischen der Therapie mit T-DXd und mit T-DM1 festzustellen. T-DXd besitzt demnach für diese Endpunkte ein balanciertes Sicherheitsprofil, welches mit dem der Kontrolltherapie T-DM1 vergleichbar ist. Entsprechend ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit insgesamt kein belegbarer Zusatznutzen, aber auch kein Nachteil bzw. kein höherer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd basiert auf den Ergebnissen der zweiarmigen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III-Studie DESTINY-Breast03, die gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studien) zuzuordnen ist (9).

Für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, konnte in diversen Endpunktkategorien eine entscheidende Verbesserung des therapeutisch relevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 abgeleitet werden. Insbesondere für das Gesamtüberleben (OS) konnte durch die Verzögerung des Ereignisses „Tod“ durch die

Behandlung mit T-DXd ein enormer und klinisch bedeutsamer Überlebensvorteil für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs herausgestellt werden. Das Gesamtüberleben als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie ist von hoher Patientenrelevanz und spielt daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens eine wesentliche Rolle. Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Tumoransprechen werden ergänzend als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Anhand der statistisch signifikanten Ergebnisse zum PFS in der Kategorie Morbidität lässt sich ein erheblicher Vorteil hinsichtlich der Krankheitsprogression der Brustkrebspatienten unter Therapie mit T-DXd erkennen, wobei ebenfalls für die Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen konsistent eine überlegene Wirksamkeit festgestellt wurde.

Weiterhin zeigte sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sowie in der Gesamtschau der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 ein geringer Zusatznutzen für T-DXd. Für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) wurde zusammenfassend ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrolltherapie mit T-DM1 festgestellt. Eine Verbesserung der Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und Nebenwirkungen ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein übergeordnetes Therapieziel für Patient*innen mit einer derart schweren und progressiven Erkrankung. In Bezug auf die Endpunkte der Sicherheit ergab sich insgesamt ein balanciertes sowie gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 zeigen einen deutlichen patientenrelevanten Vorteil von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1, sodass T-DXd erfolgreich den therapeutischen Bedarf in der vorliegenden Indikation deckt. T-DXd vergrößert die therapeutischen Möglichkeiten der Brustkrebspatient*innen in der zweiten metastasierten Therapielinie erheblich. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzens ergibt sich entsprechend für T-DXd in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber T-DM1.

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 Dossier zur Nutzenbewertung untersucht folgende Fragestellung: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben?

Patientenpopulation

T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben (1).

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine sehr heterogene Erkrankung, deren klinische Ausprägung unter anderem von dem zugrunde liegenden biologischen Subtyp des Tumors abhängig ist. Etwa 20 % aller invasiven Mammakarzinome weisen eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (engl. human epidermal growth factor

receptor 2, HER2) auf und werden als HER2-positiv klassifiziert (12). HER2 gehört zu einer Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen, die vielfältige Signalwege mit Auswirkung auf das Zellwachstum, die Proliferation und das Überleben der Zellen bedingen (13). 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 (14-16). 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 (17-19).

Intervention

Bei T-DXd handelt es sich um ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC), bei dem ein zytotoxischer Wirkstoff (Payload) über ein spaltbares Linkerelement mit einem monoklonalen Antikörper verbunden ist, welcher an das entsprechende Zielprotein der Tumorzelle bindet. Dadurch kann die Payload spezifisch zu den Tumorzellen transportiert werden und Tumorgewebe lokal und zielgerichtet angreifen.

Die molekularen Eigenschaften von T-DXd wurden passgenau konzipiert, um potenzielle Resistenzmechanismen (20-24), welche durch die Vorbehandlung mit anti-HER2 Therapien entstehen, zu überwinden und somit durch seine innovative Wirkungsweise eine hohe Ansprechrate sowie Ansprechdauer zu gewährleisten. Neben dem alternativen Angriffspunkt zur Bekämpfung der Tumorzellen durch Inhibition der Topoisomerase I, ist das hohe Potenzial der Resistenzüberwindung von T-DXd basierend auf dem so genannten Bystander-Effekt von zentraler Bedeutung, da die Payload dadurch unabhängig von der HER2-Expression in benachbarte Tumorzellen eindringen kann (25). Somit kann Patient*innen, die trotz vorangegangener gegen HER2 gerichteter Therapien eine Krankheitsprogression erleiden, eine wirksame Behandlung der Erkrankung ermöglicht werden. Die zielgerichtete Behandlung mit T-DXd stellt daher auch bei Vorliegen einer Resistenz eine neue und effektive Therapieoption für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom dar.

T-DXd wird mit einer Dosis von 5,4 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) verabreicht und bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis wird als 90-minütige intravenöse Infusion gegeben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von T-DXd als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Je nach Verträglichkeit für den Patient*innen ist es empfohlen, Antiemetika zur Prophylaxe oder Behandlung einzusetzen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Jahr 2013 wurde das ADC Trastuzumab Emtansin (T-DM1; Kadcyla®, Roche Pharma AG) in der EU zugelassen, bei dem Trastuzumab mit dem Zytostatikum Emtansin als Payload gekoppelt ist (26). T-DM1 wird laut aktuellen medizinischen Leitlinien übereinstimmend als Therapie ab der Zweitlinie in der Indikation des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs empfohlen (12, 27-31). Auch der G-BA bestimmte im Rahmen der Beratungsgespräche nach

§ 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293 und 2020-B-078) T-DM1 als zweckmäßige Vergleichstherapie (2, 3).

T-DM1 wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patient*innen sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben (26).

T-DM1 wird mit einer Dosis von 3,6 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) verabreicht. Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten gegeben werden. Die Patient*innen sollten während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach der ersten Infusion auf Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von T-DM1 als 30-minütige Infusionen verabreicht werden (26).

Zudem wird T-DM1 bei Brustkrebs im Frühstadium als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (26).

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival, PFS)
- Tumoransprechen
- Gesamthospitalisierung
- Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
- Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45, wobei das Subset QLQ-BR23 für die Endpunktauswertung herangezogen wurde)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionalität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45, wobei das Subset QLQ-BR23 für die Endpunktauswertung herangezogen wurde)

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

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, wird zur Beantwortung der Fragestellung eine randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial, RCT), entsprechend der Evidenzstufe 1b, herangezogen (9). Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmig vergleichende, offene, multizentrische Studie der Phase III zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd gegenüber T-DM1 bei HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden. Aufgrund unterschiedlicher Verabreichungsprotokolle und verschiedener Profile zum Management der unerwünschten Ereignisse war die Medikationszuteilung nicht verblindet.

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 eine gegen HER2 gerichtete Vortherapie erhalten haben (Zweitlinienanwendung), auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie DESTINY-Breast03 dargelegt werden. Zusätzlich wurden eine systematische Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche auf Ebene von RCT für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudie bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen. 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 eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Intervention

Die Prüfintervention, 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. Bei der Vergleichsintervention handelt es sich um Trastuzumab Emtansin (T-DM1), welches ebenfalls gemäß Produktinformation verabreicht wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bestimmt.

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

Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (32) und zudem

wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-6: 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 eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
A2	Prüfintervention	Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (5,4 mg/kg) als Monotherapie gemäß Produktinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
A3	Vergleichsintervention	Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	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

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 eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 24. Juni 2022 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd auf der Evidenzstufe von RCT 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 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 (32) und zudem wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Alle ausgeschlossenen Volltextpublikationen sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-C1 dargestellt.

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 0 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 Suche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Nutzendossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 28. Juni bis 06. Juli 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 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd). Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Trefferzahl je Studienregister sind in Anhang 4-B1 hinterlegt. Alle ausgeschlossenen Registereinträge sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D1 dargestellt.

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 –ergebnissen[1]. 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 06. Juli 2022 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (verwendete Suchbegriffe: Trastuzumab-Deruxtecan; Enhertu) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich „alle Bereiche“ gesichtet. Es wurde bei dieser Suche kein relevantes Verfahren auf der Internetseite des G-BA ermittelt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. 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 „alle Bereiche“ 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 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3) 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 dem klinischen Studienbericht, dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan sowie Studienregistereinträgen und der Studienpublikation Cortés et. al (2022) (4-7).

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gegenüber einer Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) im Abschnitt 4.4 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-Statements[4] 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 Darstellung des Designs und der Methodik der RCT Studie DESTINY-Breast03 erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT Statements 2010 (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die CONSORT-Checkliste für die Studie DESTINY-Breast03 ist in Anhang 4-E des Nutzendossiers dargelegt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien im Rahmen des CONSORT Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen (4-6).

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, wurde die RCT DESTINY-Breast03 herangezogen. Für diese Studie war Daiichi-Sankyo, Inc. Sponsor.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika der Patient*innen dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung
- Geschlecht
- Region
- Ethnischer Hintergrund
- Ethnizität
- Gewicht
- Körpergröße
- Body Mass Index
- Raucherstatus

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Vorgeschichte viszeraler Erkrankung
- Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen
- ZNS-Metastasen zur Baseline
- Lebermetastasen zur Baseline
- Lungenmetastasen zur Baseline
- HER2-Expression (IHC)
- HER2-Genamplifikation (ISH)
- Hormonrezeptorstatus
- Estrogenrezeptorstatus
- Progesteronrezeptorstatus
- Vorherige Behandlung mit Pertuzumab
- Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)
- Linien der Vorbehandlung mit Pertuzumab
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion bzw. Leberfunktion zur Baseline
- ECOG Performanzstatus
- Zeit von der ersten, histologischen Diagnose bis zur Studienbehandlung

Datenschnitt

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine laufende zweiarmige, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 21.05.2021 präsentiert.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels bemisst sich gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV anhand seines patientenrelevanten therapeutischen Effekts (33). Als patientenrelevant werden hierbei Effekte der Intervention verstanden, welche die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben der Patient*innen betreffen (8). Demnach werden in die Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die Aussagen hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Reduzierung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen (9, 33).

Eine Übersicht der im Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast03
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit bis zum Tod	X[2]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod	X
	gemäß BICR		X[1]
	gemäß Prüfarzt-beurteilung		X[2]
	Tumoransprechen	Gesamtansprechrate (ORR); Zeit bis zum Ansprechen (TTR); Dauer des Ansprechens (DoR)	X
	gemäß BICR		X[2, E]
		Beste prozentuale Veränderung des Tumordurchmessers (BPC; *supportive Analyse*)	X[E]
	Gesamt-hospitalisierung	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung	X[2]
	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a]	X[2]
		Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	
	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45 [b])	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a]	X[2]
		Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Gesundheitszustand und Funktionalität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45 [b])	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a]	X[2]
		Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	
Sicherheit	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	Zeit bis zum ersten entsprechenden UE/SUE	X[2]

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast03
	Interesse		

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^E: explorativer Endpunkt.

a: Die Zusatzanalysen für EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

b: Der EORTC QLQ-BR45 ist die Erweiterung des validierten, brustkrebsspezifischen Instruments QLQ-BR23. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.

Abkürzungen: OS: engl. overall survival, Gesamtüberleben; PFS: engl. progression-free survival, progressionsfreies Überleben; BICR: blinded independent central review; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate; BPC: engl. best percentage change in the sum of the diameter of measurable tumors, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L VAS: engl. European quality of life 5 dimension 5 level visual analogue scale; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; MID: engl. minimal important difference; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) wurde in der Studie DESTINY-Breast03 definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache einer Patient*in (Ereigniszeitanalyse). Die Operationalisierung des Endpunkts entsprach der regelhaften klinischen Erhebung.

Validität

Das Versterben der Patient*in, das als Ereignis dem Endpunkt Gesamtüberleben zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Erhebung des Endpunkts ist demgemäß als valide zu bewerten und birgt ein geringes Verzerrungspotenzial.

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 (8, 9). Zudem stellt die Verlängerung des Überlebens der Patient*innen nach Einschätzungen des IQWiG ein herausragendes

Therapieziel dar (34). 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 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293 und 2020-B-078) bestätigt (2, 3). 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

Das progressionsfreie Überleben (engl. progression-free survival, PFS) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer Tumorprogression per Bildgebung gemäß RECIST (engl. response evaluation criteria in solid tumors) Kriterien, Version 1.1 oder Tod der Proband*in aus beliebiger Ursache (Ereigniszeitanalyse). Die Tumorbeurteilungen basierten dabei auf den zur Baseline identifizierten Tumoren sowie allen zusätzlich aufgetretenen Tumoren. Bei Verdacht auf das Fortschreiten der Erkrankung wurde eine außerplanmäßige Untersuchung durchgeführt.

Validität

Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurde das PFS durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) gemäß RECIST Kriterien, Version 1.1 ausgewertet. Das Fortschreiten des Tumors, das als Ereignis dem Endpunkt PFS zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung der Tumorprogression ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers bzgl. BICR-Beurteilung und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Der Einsatz des BICR kann potenzielle systematische Verzerrungen und die Messvariabilität erheblich verringern, da die Bewertungen ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen erfolgen (35). Das PFS wurde ebenfalls durch die Beurteilung der Bildgebung durch den Prüfarzt ausgewertet, die in Ergänzung zur BICR-Bewertung eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts liefert. In einer Metanalyse konnte gezeigt werden, dass es durch die Beurteilung des Prüfarztes kaum Hinweise auf eine systematische Verzerrung der Bewertung gibt (36). 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 (37). Die Erhebung des Endpunkts ist demgemäß als valide zu bewerten und birgt ein geringes Verzerrungspotenzial.

Aufgrund von immer besser werden Therapieoptionen verlängert sich auch das Gesamtüberleben in den Zulassungsstudien neuer Arzneimittel und somit auch die Beobachtungszeit. Dies kann zu einer späteren Verfügbarkeit von neuen Behandlungsmethoden

für die betroffenen Patient*innen führen, wenn die Wirksamkeitsanalyse primär auf das OS gestützt werden würde. PFS kann jedoch als valider Surrogatendpunkt herangezogen werden, solange das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht ist (38).

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, Symptomlinderung sowie Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität liegen, ist die Verzögerung des Krankheitsprogresses bzw. eine möglichst lange Stabilisierung der Tumoranzahl und -größe demnach von besonderer Relevanz (39). Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung stellt eine angemessene Reaktion auf die reale und den Patient*innen 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 (10). Zudem ergab eine Analyse des PRAEGNANT-Registers mit insgesamt 329 Brustkrebspatient*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 (40).

Erschwerend kann das Fortschreiten des Tumors mit einer verstärkten Symptomlast in Verbindung gebracht werden, aus der weitere negative Konsequenzen bezüglich der Lebensqualität hervorgehen (11, 40). 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 (41). 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 (42). 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 (43). 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 (29, 30, 44).

Die Verlängerung des PFS stellt für onkologische Patient*innen, insbesondere mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem 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 zusammengenommen 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-positivem Brustkrebs.

Tumoransprechen

Operationalisierung

Der Endpunkt Tumoransprechen umfasst die bestätigte Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR), die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percent change in the sum of the diameter of measurable tumors, BPC), die Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR) sowie die Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR). Die ORR war definiert als der Anteil an Proband*innen in den Kategorien des besten Gesamtansprechens (engl. best overall response, BOR), nämlich bestätigtes vollständiges Ansprechen (engl. complete response, CR) oder partielles Ansprechen (engl. partial response, PR). BOR ist das beste bestätigte Ansprechen, das vom Beginn der Studienmedikation bis zum Auftreten von Krankheitsprogression, Tod oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, festgestellt wurde. BPC wurde als minimaler post-Baseline-Wert des Tumordurchmessers relativ zur Baseline je Behandlungsgruppe bestimmt. TTR war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (bestätigte CR oder PR). DoR war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod der Patient*innen aus beliebiger Ursache.

Tabelle 4-8: Kategorien des Tumoransprechens auf eine Therapie nach RECIST Kriterien Version 1.1

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 ≥ 30 %
Krankheitsprogression (engl. progressive disease, PD)	Zunahme der Summe der Durchmesser im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie (einschließlich Baseline) um ≥ 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

Validität

Zur Validierung des Tumoransprechens wurden die mittels Bildgebung erfassten Daten durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (BICR) auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.1 bewertet. Alle während der klinischen Studie erhobenen Daten wurde hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern an eine zentrale Stelle übermittelt. Die objektive Beurteilung der Bildgebung anhand der RECIST Kriterien gemäß BICR ist eine etablierte Methode, welche der Erhebung des Endpunktes Tumoransprechen zugrunde liegt. Die Erhebung und Bewertung des Tumoransprechens sind daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers.

Patientenrelevanz

ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (45). 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 (41). Demnach steht eine Verkleinerung des Tumors auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumorlast verursacht werden. Eine Metaanalyse zur Korrelation zwischen Tumoransprechen und patientenberichteten Endpunkten, welche auch metastasierte Brustkrebspatient*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 (46).

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- und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. Das Tumoransprechen bestimmt somit neben dem progressionsfreien Überleben valide die Wirksamkeit der Studienmedikation bzgl. der Krankheitsprogression der Patient*innen.

Gesamthospitalisierung

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Hospitalisierung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Behandlungsphase.

Validität

Der Hospitalisierungsstatus wurde anhand der Komponenten Zeitpunkt der Aufnahme, Zeitpunkt der Entlassung, Hauptgrund für den Aufenthalt und Entlassungsstatus festgestellt. Der Hospitalisierungsstatus wurde kontinuierlich erfasst. Anhand der Definition und Operationalisierung wurde der Endpunkt Gesamthospitalisierung valide erhoben.

Patientenrelevanz

Eine Hospitalisierung ist mit direkten Auswirkungen für die Patient*innen verbunden. Insbesondere Patient*innen mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung erfahren durch Krankenhausaufenthalte eine höhere Symptombelastung und intensivere funktionelle Beeinträchtigungen (47, 48). Zudem sind die Patient*innen einem höheren Risiko für eine Wiedereinweisung, einer längeren Verweildauer sowie der Notwendigkeit einer pflegerischen Nachsorge ausgesetzt, die sich aus der stärkeren Exposition an physischen und psychischen Belastungen ergeben. In Folge kann die Lebensqualität der Betroffenen stark reduziert werden (47, 48). In einer Studie mit 1036 Krebspatient*innen im fortgeschrittenen Stadium wurde die selbstberichtete Symptombelastung durch ungeplante Hospitalisierungen erforscht. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patient*innen gab an, durch die Hospitalisierung unter mittlerer bzw. schwerer Fatigue, Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Schmerzen zu leiden und nahezu 30 % der Patient*innen waren von Depression und Angstsymptomen betroffen (48).

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde zudem beispielsweise bei den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Empagliflozin in der Indikation chronische Herzinsuffizienz (49, 50) und Tafamidis in der Indikation Amyloidose bei Kardiomyopathie (51, 52) jeweils vom G-BA als patientenrelevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend stellt die Erhebung der Gesamthospitalisierungen anhand der gewählten Operationalisierung einen adäquaten und validen Endpunkt dar. Dieser Endpunkt kann zur Feststellung eines potenziellen Therapieerfolgs bei dieser schweren und progressiven Erkrankung herangezogen werden und ist, wie dargelegt, von direkter Relevanz für die Patient*innen. Aus Sicht von Daiichi Sankyo handelt es sich bei der Gesamthospitalisierung somit um einen patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L (engl. European quality of life 5 dimensions 5 level) ist ein aus zwei Komponenten bestehendes, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der European Quality of Life Group entwickelt wurde (53-55). Die erste Komponente (EQ-5D Index) umfasst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, gewohnte Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depression), die jeweils anhand von fünf Schweregraden von Patient*innen beschrieben werden (53, 56). Die zweite Komponente des EQ-5D besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS). Die VAS ist eine 20 cm lange, vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die EQ-5D VAS wurde als quantitatives Maß für den gegenwärtigen allgemeinen Gesundheitszustand durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellt somit einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Morbidität dar.

Es wurden die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung im Skalenwert der EQ-5D VAS analysiert (Ereigniszeitanalyse) und ergänzend die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium), wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste. Die entsprechenden Analysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten (klinisch relevantes Responsekriterium) werden ergänzend dargestellt (Anhang 4-G). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. Das Ereignis „Tod“ wurde in den Analysen nicht als Verschlechterung des Gesundheitszustandes einbezogen.

Validität

Der Einsatz des EQ-5D-5L Fragebogens zur Bestimmung der Lebensqualität ist in klinischen, wie auch in bevölkerungsbezogenen und gesundheitsökonomischen Studien weit verbreitet. In der Onkologie wird die EQ-5D VAS als ein verlässliches und valides Erhebungsinstrument vielfältig zur Erfassung des Gesundheitszustandes der Patient*innen eingesetzt. Zudem wurde der Fragebogen in der Indikation Brustkrebs bereits in verschiedenen klinischen Studien verwendet (53, 57). Die hohe Reliabilität und Validität der EQ-5D VAS wurden bei

verschiedenen onkologischen Erkrankungen festgestellt (58). Nach Pickard et al. wurde für die EQ-5D VAS zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert (engl. minimal important difference, MID) von 7 bis 10 Punkten etabliert, unabhängig von der Tumorentität (58). Hierfür wurde in der Studie von Pickard et al. eine Analyse von 534 Krebspatient*innen in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III oder IV) durchgeführt (58).

Im vorliegenden Nutzendossier wurde der vom IQWiG geforderte universelle Schwellenwert von 15 Punkten, entsprechend 15 % der Spannweite der VAS, für die Ergebnisanalysen des Instruments EQ-5D VAS herangezogen (8). Die entsprechenden Analysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten (klinisch relevantes Responsekriterium) in Anlehnung an Pickard et al. sind ergänzend dargestellt (58).

Patientenrelevanz

Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens. Der Gesundheitszustand ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie das derzeitige Befinden einer Patient*in ist. Somit bezieht sich der Gesundheitszustand nicht nur auf die rein körperlichen Funktionsebenen, sondern wird um die psychische und soziale Komponente erweitert. Ein verschlechterter Gesundheitszustand hat weitreichende Folgen mit erheblichen Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens. Darüber hinaus lässt sich eine daraus resultierende verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität besonders bei Patient*innen mit einer lebensbedrohlichen und progressiven Erkrankung erkennen (59). Daher ist der allgemeine Gesundheitszustand auch für Patient*innen mit inoperablem oder metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs von besonderer Bedeutung. Da das Instrument EQ-5D-5L insgesamt der Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient und es sich bei dem Gesundheitszustand der Patient*innen um eine besonders relevante und folgenreiche Kenngröße handelt, werden dessen Ergebnisse, gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG (8), zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens in die Zielgrößenkategorie entsprechend der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeordnet.

Die Patientenrelevanz des Gesundheitszustandes basierend auf der EQ-5D VAS wurde vom G-BA in der Indikation HER2-positiver nicht resezierbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/293 und 2020-B-078) bestätigt (2, 3). Dabei definierte der G-BA, dass der EQ-5D VAS für die Nutzenbewertung der Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden kann. Der anhand der EQ-5D VAS erhobene allgemeine Gesundheitszustand wurde zudem innerhalb des Anwendungsgebietes Mammakarzinom beispielsweise bei den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Trastuzumab Emtansin (60, 61), Ribociclib (62, 63), Abemaciclib (64, 65) und Tucatinib (66, 67) bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend erlaubt die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des Instruments EQ-5D VAS eine adäquate und valide Bewertung des derzeitigen Befindens der

Patient*innen. Damit kann dieser Endpunkt zur Feststellung eines potenziellen Therapieerfolgs bei dieser schweren und progressiven Erkrankung herangezogen werden. Es handelt sich aus Sicht von Daiichi Sankyo um einen validen, klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 (engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires) ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität inklusive der krankheitsbezogenen Symptome der Patient*innen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst die neun Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten und die fünf Funktionsskalen physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion sowie eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand. Die konkreten Fragen des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-9 dargestellt.

Der in der Studie DESTINY-Breast03 erhobene EORTC QLQ-BR45 wurde als Erweiterung des EORTC QLQ-BR23 in der spezifischen Indikation Brustkrebs entwickelt. Zur Nutzenbewertung wird das validierte Subset des QLQ-BR23 herangezogen, welches insgesamt acht Skalen umfasst: Neben den vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Funktion und sexuelles Vergnügen werden vier krankheitsspezifische Kategorien als Symptomskalen erhoben (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome). Die Fragen des EORTC QLQ-BR23 sind in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Alle Skalen werden in der Auswertung anhand des EORTC QLQ Scoring Manuals auf Werte zwischen 0 und 100 Punkte bezogen (68). Die Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 wurden als quantitatives Maß für den entsprechenden gegenwärtigen Zustand durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellen somit patientenberichtete Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO) dar. Die Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 sowie die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 werden gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG (8), zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens in die Zielgrößenkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeordnet. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Tabelle 4-9: Fragen der Skalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	Fragen
Symptomskalen/-items QLQ-C30	
Fatigue	Mussten Sie sich ausruhen? Haben Sie sich schwach gefühlt? Waren Sie müde?
Übelkeit und Erbrechen	Haben Sie Übelkeit verspürt? Haben Sie sich erbrochen?
Schmerzen	Hatten Sie Schmerzen? Haben die Schmerzen Sie bei Ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt?
Dyspnoe	Waren Sie kurzatmig?
Insomnie	Hatten Sie Schlafschwierigkeiten?
Appetitlosigkeit	Hatten Sie keinen Appetit?
Obstipation	Hatten Sie Verstopfung?
Diarrhö	Hatten Sie Durchfall?
Finanzielle Schwierigkeiten	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihnen finanzielle Schwierigkeiten verursacht?
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen QLQ-C30	
Allgemeiner Gesundheitszustand	Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand in der letzten Woche bewerten? Wie würden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität in der letzten Woche bewerten?
Physische Funktion	Haben Sie Schwierigkeiten bei anstrengenden Aktivitäten, wie dem Tragen einer schweren Einkaufstasche oder eines Koffers? Fällt es Ihnen schwer, einen langen Spaziergang zu machen? Haben Sie Schwierigkeiten, einen kurzen Spaziergang außerhalb des Hauses zu machen? Müssen Sie tagsüber im Bett oder in einem Stuhl bleiben? Benötigen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder bei Benutzung der Toilette?
Rollenfunktion	Waren Sie bei der Ausübung Ihrer Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten eingeschränkt? Waren Sie bei der Ausübung Ihrer Hobbies oder anderen Freizeitaktivitäten eingeschränkt?
Emotionale Funktion	Haben Sie sich angespannt gefühlt? Haben Sie sich Sorgen gemacht? Haben Sie sich gereizt gefühlt? Haben Sie sich deprimiert gefühlt?
Kognitive Funktion	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf Dinge zu konzentrieren, z.B. eine Zeitung zu lesen oder zu fernsehen? Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?

EORTC QLQ-C30	Fragen
Soziale Funktion	Hat sich Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung auf Ihr Familienleben ausgewirkt? Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihre sozialen Aktivitäten beeinträchtigt?

Tabelle 4-10: Fragen der Skalen des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23	Fragen
Symptomskalen QLQ-BR23	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Hatten Sie einen trockenen Mund? War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert? Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder tränten Sie? Fühlten Sie sich krank oder unwohl? Hatten Sie Hitzewallungen? Hatten Sie Kopfschmerzen? Haben Sie Haarausfall?
Brustsymptome	Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen? War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen? War der Bereich Ihrer betroffen Brust überempfindlich? Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppende Haut)?
Armsymptome	Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter? War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen? War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?
Verärgert durch Haarausfall	Hat Sie der Haarausfall belastet?
Funktionsskalen QLQ-BR23	
Körperbild	Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend? Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger weiblich? Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen? Waren Sie mit Ihrem Körper zufrieden?
Sexuelle Funktion	Wie sehr waren Sie an Sex interessiert? Wie sehr waren Sie sexuell aktiv?
Sexuelles Vergnügen	Wie weit hatten Sie Freude an Sex?
Zukunftsperspektive	Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?

Es wurden die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in den Skalenwerten des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 analysiert (Ereigniszeitanalyse) und ergänzend die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als

die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung in der jeweiligen Einzelskala des EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium), wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste. Die entsprechenden Analysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten (klinisch relevantes Responsekriterium) werden ergänzend dargestellt (Anhang 4-G). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. Das Ereignis „Tod“ wurde in den Analysen nicht als Verschlechterung der Symptomatik, Funktion oder des allgemeinen Gesundheitszustandes einbezogen.

Validität

Der Einsatz des EORTC QLQ-C30 ist in onkologischen klinischen Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weit verbreitet und stellt ein verlässliches, valides Instrument dar (69-72). Das brustkrebsspezifische Instrument EORTC QLQ-BR23 zeigt in einer systematischen Literaturrecherche von Salas et al. (2022) ebenfalls eine hohe Reliabilität. Es wurde zusammenfassend eine hohe Test-Retest Reliabilität, inter-Rater Reliabilität (jeweils ICC > 0,7) sowie eine gute interne Kohärenz (Cronbach’s alpha > 0,7) mit wenigen Ausnahmen in manchen Skalen, aber auch vielen Angaben oberhalb dieses Wertes festgestellt (69). Zudem kann für den EORTC QLQ-BR23 eine adäquate Validität berichtet werden (69, 73, 74). Für das Instrument EORTC QLQ-C30 wird eine Veränderung des Skalenwertes von mindestens 5 bis 10 Punkten (engl. minimal important difference, MID) allgemein als klinisch bedeutsam angesehen (75-77).

Im vorliegenden Nutzendossier wurde der vom IQWiG geforderte universelle Schwellenwert von 15 Punkten, entsprechend 15 % der Spannweite der Auswertungsskala des EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23, für die entsprechenden Ergebnisanalysen herangezogen (8). Die entsprechenden Analysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten (klinisch relevantes Responsekriterium) sind ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Für Patient*innen mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome sowie Einschränkungen ihrer Funktionalität eine große Belastung dar, die sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch den Krankheitsverlauf und die Therapieadhärenz auswirken können. Aufgrund des aggressiven, progredienten Charakters einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung stellen allein der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Verzögern einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar (78).

Betrachtung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Symptome stellen grundsätzlich für die Patient*innen subjektiv erfahrbare, negative Erscheinungen dar, die sowohl im Zuge der Erkrankung als auch der medizinischen Therapie auftreten können. Fatigue gilt als die häufigste und schwerwiegendste Folge der Krebserkrankung, welche bei 50 % bis 90 % der Betroffenen vorkommt. Die Fatigue-

Symptomatik als multidimensionales Phänomen wirkt sich auf verschiedenen Ebenen des Wohlbefindens aus und ist durch einen derartigen Erschöpfungszustand gekennzeichnet, der durch ausreichend Schlaf- und Erholungsphasen nicht ausgeglichen werden kann. In Kombination mit weiteren Symptomen und Belastungen der Erkrankung kann die tumorassoziierte Müdigkeit neben der totalen physischen und psychischen Erschöpfung und das damit in Zusammenhang stehende Gefühl der fehlenden Regeneration dazu führen, dass jegliche Aktivitäten der Patient*innen auf ein Minimum reduziert werden. In Folge bewirkt dies wiederum eine weitere Verschlechterung der Symptomatik (31, 79, 80). Insomnie dagegen betrifft in etwa die Hälfte der Krebspatient*innen. Ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus führt häufig zu einer Tagesmüdigkeit und Begünstigung von emotionalem Distress, allgemeinem Unwohlsein, Verspannungen und Beeinträchtigung der alltäglichen Leistungsfähigkeit, die allesamt einen ungünstigen Einfluss auf die subjektiv empfundene Lebensqualität ausüben (81, 82).

Des Weiteren treten bei Brustkrebspatient*innen häufig Schmerzen auf: Etwa 20 % bis 50 % der Patient*innen berichten über Schmerzen, eine Zahl, die bei Patient*innen im metastasierten Stadium auf bis zu 90 % ansteigen kann (83). Ein Tumorschmerz wird als „gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz von verschiedenen Stufen der Intensität, in Folge von invasivem Ausbreiten von Tumorzellen im Körper“ deklariert (84). Schmerzen stehen in einer engen Wechselwirkung mit körperlichen Funktionsstörungen und psychischen Belastungen, sodass moderate bis starke Schmerzen weitere relevante Einschränkungen der Betroffenen nach sich ziehen (85).

Gastrointestinale Komplikationen sind insgesamt ein häufig auftretendes Phänomen onkologischer Erkrankungen sowie der jeweiligen Therapie mit einem breiten Spektrum an zugrundeliegenden Ursachen (86). Die Symptome Übelkeit und Erbrechen zählen neben der Fatigue-Symptomatik zu einer der häufigsten Begleiterscheinung. Für ein beherrschbares Symptomprofil von Erbrechen empfiehlt sich die prophylaktische Gabe von Antiemetika (87, 88). Obstipation und Diarrhö stellen eine weitere negative Begleiterscheinung, nicht ausschließlich auf der körperlichen, sondern auch auf der psychischen Ebene dar, da sie mit tiefgehenden Schamgefühlen verbunden sein können (89, 90).

Charakteristisch für die Dyspnoe (Atemnot) ist die gesteigerte Anstrengung und Kurzatmigkeit in Folge des mühsamen Bewegens von Luft in und aus der Lunge. In der Konsequenz kommt es mitunter zu Sauerstoffmangel, Nasenflügel- oder Lippenatmung, Veränderungen der Atemtiefe, zusätzlichen Atemgeräuschen, Keuchen und Rasseln (91). Eine derartige Symptomatik ist für Patient*innen unmittelbar erfahrbar und kann zu erheblichem Unwohlsein führen. Dyspnoe kann eine Folge von Lungenmetastasen sein.

Finanzielle Schwierigkeiten stellen neben der Symptomatik eine zusätzliche Belastung für Betroffenen dar. Sie resultieren dabei nicht nur aus den nicht-direkten medizinischen Kosten wie Pflege und Betreuung, sondern auch aus indirekten Kosten wie Verdienstausfällen (92). Die Bedrohung der eigenen Existenz aufgrund finanzieller Einbußen bedingt wiederrum psychischen Stress. In einer Studie von Mahotra et. al. (2020) konnte gezeigt werden, dass Krebspatient*innen im fortgeschrittenen Stadium mit finanziellen Schwierigkeiten eine

besonders vulnerable Gruppe darstellen, die insgesamt über mehr Schmerzen und Leiden berichtet (93).

Betrachtung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Angesichts der körperlichen Beeinträchtigungen kann die Psyche der Brustkrebspatient*innen stark belastet werden. Gefühle der Hoffnungslosigkeit, Unsicherheit über den Verlauf der Krankheit, Bedrohung und Endlichkeit der eigenen Existenz werden hervorgerufen. Derartige Gefühle können sich als psychologische Symptome in Form von Angstzuständen, Depression, Progredienzangst und Hemmung des Selbstwertgefühls bzw. -bewusstseins zeigen. Gepaart mit einer allgemein geschwächten körperlichen Leistungsfähigkeit, eingeschränkter Mobilität und Bewegung ziehen sich an Krebs erkrankte Menschen häufig aus ihrem sozialen Umfeld zurück und werden ihren entsprechenden Rollen in Berufs-, Freizeit- und Sozialleben nicht mehr gerecht (59, 94). Bei mehr als 30 % der Krebspatient*innen kommt es darüber hinaus zu kognitiven Dysfunktionen wie Konzentrationsschwierigkeiten, langsamere Informationsverarbeitung und Schwierigkeiten beim Multitasking. Oftmals werden krebsassoziierte kognitive Beeinträchtigung von Depression und Angstzuständen begleitet, sodass hieraus ein weiterer belastender Aspekt resultiert, der sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt (95).

All diese möglichen Einschränkungen werden in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bestehend aus physischem, kognitivem und emotionalem Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion dargestellt. Die Lebensqualität der Betroffenen ist durch die Gesamtheit des körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens determiniert, sodass diese Funktionen eine unmittelbare Bedeutung für die Patient*innen besitzen und zusammen mit dem allgemeinen Gesundheitszustand, welcher ebenfalls als Skala erhoben wird, adäquat abgebildet werden (96).

Betrachtung der Symptomskalen des EORCT QLQ-BR23

Eine Brustkrebserkrankung und ihre Behandlung führen neben Schädigungen der Organe und der Brust selbst sowie Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionen zu Lymphödemen und der eingeschränkten Beweglichkeit der Arm- und Schulterpartie (97). Zudem kommt es häufig zu schwerwiegenden Veränderungen des Aussehens der Patient*innen, einschließlich einer Asymmetrie der Brust sowie Veränderungen der Hautbeschaffenheit und Haarausfall. Darüber hinaus kann auch eine induzierte Menopause zu den unerwünschten Wirkungen gehören, die häufig mit weiteren gynäkologischen Beschwerden einhergeht, wie einer verminderten Erregung und reduziertem sexuellem Verlangen. Derartige Auswirkungen der systemischen Therapie können das Körperbild stark beeinträchtigen und sich negativ auf das Wohlbefinden auswirken (98-100).

Betrachtung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23

Die Bewertung z.B. des Körperbildes ermöglicht es, besser zu verstehen, wie sich der Distress, den Patient*innen aufgrund von Krebs und dessen Behandlung erleben, auf das Selbstwertgefühl und die soziale Teilhabe auswirkt (100, 101). Störungen des Körperbildes bei Brustkrebspatient*innen ziehen eine Reihe weiterer Beeinträchtigungen nach sich, wie auf die

berufliche, soziale und sexuelle Funktion, die Reduktion des Gefühls von Weiblichkeit und Attraktivität, schlechtere körperliche Belastbarkeit sowie insgesamt ein höheres Maß an psychischer Belastung (102-106). Somit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionale Einheit von physischer, psychologischer und sozialer Dimension insbesondere bei Patient*innen mit metastasierter Erkrankung ein wichtiger Parameter, da das primäre Ziel der Therapie nicht mehr die Heilung ist, sondern die bestmögliche Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und unerwünschten Symptome (107).

Laut G-BA (Beratungsgespräche nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293 und 2020-B-078) sind die krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 „geeignet, um patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei Patient*innen mit Brustkrebs zu erfassen“ (2, 3). Ferner definierte der G-BA, dass insbesondere Atemnot (Dyspnoe), Schmerz, Fatigue und symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung der Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant anzusehen sind. Diese Endpunkte finden sich neben weiteren für die Patient*innen hoch bedeutsamen Kategorien in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23. Die anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 erhobene Symptomatik (Morbidität) sowie Funktionalität und der allgemeine Gesundheitszustand (gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde zudem innerhalb des Anwendungsgebietes Mammakarzinom beispielsweise bei den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Trastuzumab Emtansin (60, 61, 108) und Talazoparib (109-111) bereits als patientenrelevante Endpunkte anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Erhebung der Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 erlaubt eine adäquate und valide Bewertung der gegenwärtigen Symptomatik und Funktionalität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patient*innen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und besitzt folglich eine hohe Patientenrelevanz. Damit wird dieser Endpunkt zur Feststellung eines potenziellen Therapieerfolgs bei dieser schweren und progressiven Erkrankung herangezogen. Zusammenfassend handelt es sich bei den entsprechenden Erhebungen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23, aus Sicht von Daiichi Sankyo um valide, klinisch hochbedeutsame, krankheitsspezifische und patientenrelevante Endpunkte für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positiven Brustkrebs.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein UE war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Ein UE umfasste jedes neu aufgetretene UE oder jeden früheren Zustand, dessen Schweregrad seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte. Ein schwerwiegendes UE (SUE) war definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohlich

war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler war oder zu weiteren medizinisch relevanten SUE gehörte. SUE, die nach Beurteilung des Prüfarztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 48 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig auftraten oder ihr Schweregrad zugenommen hatte. Krankheitsprogression wurde als Studienendpunkt erhoben und daher nicht als UE oder SUE gemeldet. Wenn aber ein Patient aufgrund der Krankheitsprogression verstarb, wurde dies als SUE verzeichnet. Es sind im Nutzendossier die Endpunktanalysen der Kategorie Sicherheit gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage des G-BA dargestellt:

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten, inkl. deskriptiver Darstellung nach SOC und PT
- 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

Die Ereignisse einer medikamentenbedingten interstitiellen Lungenerkrankung und Lungenentzündung (engl. interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis und einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurden als UE von besonderem Interesse identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

- 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

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen herangezogen, die die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des betreffenden UE berücksichtigen. Sofern bei einer Studienteilnehmer*in UE mehrfach auftraten, wurden diese einmalig gezählt. Für alle Analysen wurde die Software SAS Version 9.04 oder höher verwendet.

Validität

Die Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der UE gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. Die UE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee geprüft. Demnach wurden die Erhebung und Dokumentation nach den allgemein anerkannten internationalen Standards vorgenommen und sind entsprechend 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 (5). Unter der Behandlung mit chemotherapeutischen Medikamenten kann es zu direkten und indirekten toxischen Wirkungen auf Lunge und Atemwege wie bspw. einer ILD kommen (1, 112). Vor diesem Hintergrund führte ein unabhängiges ILD-Beurteilungskomitee im Rahmen der Studie DESTINY-Breast03 eine Überprüfung aller Fälle von potenzieller medikamentenbedingter 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 LVEF beobachtet werden. Für eine umfassende Überwachung der LVEF-Verringerung wurden die relevanten UE gemäß MedDRA SMQ „Herzinsuffizienz“ und „Myokardinfarkt“ für eine erweiterte Datenerfassung einbezogen und weitere zusätzliche Daten über gezielte Fragebögen zu Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt erhoben. Die im Nutzendossier eingeschlossenen UE von besonderem Interesse waren a priori definiert.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 patientenrelevant (33), da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient*innen besteht. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome.

Gemäß National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 werden die UE folgendermaßen klassifiziert:

- 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

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. Daher kommt nur schwerwiegenden, d.h. potenziell lebensbedrohlichen und schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine entscheidende Bedeutung in der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu.

Seitens des G-BA wurde in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 07. Februar 2018 und am 18. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2017-B-292/-293 und 2020-B-078) Analyse der UE in der vorliegenden Indikation als patientenrelevante Endpunkte bestätigt (2, 3). 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 metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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 verwendet[6] 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. 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

[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.

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-Breast03 wurden für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival, PFS) gemäß BICR Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zu den Sensitivitätsanalysen des PFS gehörten:

- Analyse des Per Protocol Analysis Sets (PPS). Das PPS umfasste alle Patient*innen aus dem Full Analysis Set (FAS), die die Anforderungen des Protokolls (Exposition gegenüber der Studienbehandlung, die Verfügbarkeit von Tumorbewertungen sowie das Fehlen größerer Protokollabweichungen) hinreichend erfüllten.

- Analyse mit Nicht-Zensierung für zwei fehlende, aufeinanderfolgende Tumorbewertungen.

- Analyse mit Zensierung für neue anti-Krebstherapie. Bei Proband*innen, die eine neue Krebstherapie erhielten, war das Zensierungsdatum das Datum der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie.

- Analyse mit Rückdatierung des PFS. Der Zeitpunkt der Progression (PFS-Ereignis) wurde rückdatiert, wenn die Progression eintrat, nachdem die Proband*in eine oder mehrere Tumoruntersuchungen verpasst hatte. In solchen Fällen wurde der Zeitpunkt des Progresses als 6 Wochen nach der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, die vor der Progression/dem Tod erfolgte, festgelegt.

- Analyse mit unstratifiziertem Log-Rank und Cox-Proportional-Hazards-Model.

Zudem erfolgten Sensitivitätsanalysen der Gesamtraten für die wichtigsten Sicherheitsendpunkte, wobei Proband*innen aus Standorten, die aufgrund von COVID-19 geschlossen wurden, nicht mit in die Analysen einbezogen wurden.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen vollständig konsistente Ergebnisse zu den in diesem Nutzendossier dargelegten Hauptanalysen und sind im klinischen Studienbericht aufgeführt (4).

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 4.3.1.3.12).

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.

Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie DESTINY-Breast03 wurden umfangreiche, im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d.h. klinische Faktoren, welche Behandlungseffekte zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und der zu vergleichenden Therapieoption Trastuzumab Emtansin (T-DM1) beeinflussen könnten, zu untersuchen. Die Subgruppenanalysen werden für den vorgelegten Datenschnitt vom 21. Mai 2021 dargestellt. Die Tabelle 4-11 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie DESTINY-Breast03.

Tabelle 4-11: Subgruppen inkl. Subgruppenmerkmale für die Studie DESTINY-Breast03

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**
Alter	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Alter	< 75 Jahre; ≥ 75 Jahre
Ethnie	Asiatisch; Schwarz oder Afroamerikanisch; Andere; Weiß
Geografische Region	Asien; Europa; Nordamerika; Restliche Welt
ECOG-Performanzstatus	0; ≥ 1
Viszerale Erkrankung zur Baseline	Ja; Nein
ZNS-Metastasen zur Baseline	Ja; Nein
Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	Ja; Nein
Hormonrezeptor-Status	Negativ; Positiv
Estrogenrezeptor-Status	Negativ; Positiv
Progesteronrezeptor-Status	Negativ; Positiv
Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)	< 3; ≥ 3
Vorbehandlung mit Pertuzumab	Ja; Nein
Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung	< 3; ≥ 3
Nierenschädigung zur Baseline	Keine Beeinträchtigung; Milde Beeinträchtigung; Moderate Beeinträchtigung
Leberschädigung zur Baseline	Keine Beeinträchtigung; Milde Beeinträchtigung; Moderate Beeinträchtigung

Begründung für die Subgruppen und ihre Trennpunkte

Die Auswahl der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika die Studienteilnehmer*in in der Studie DESTINY-Breast03.

Die Subgruppe Geschlecht wurde nicht erhoben, da diese in der vorliegenden Indikation, die zum größten Teil weibliche Patientinnen betrifft, von geringer medizinischer Relevanz ist. Zudem wurden in der diesem Nutzendossier zugrundeliegenden Studie DESTINY-Breast03 insgesamt lediglich 2 männliche Patienten eingeschlossen, sodass gemäß der Modulvorgabe des G-BA eine Darstellung nicht sinnvoll erscheint, da somit die Mindestanzahl von 10 Patient*innen bzw. 10 Ereignissen innerhalb eines Subgruppenmerkmals nicht erreicht werden kann.

Alle Subgruppen und ihre Trennpunkte sind sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsendpunkte festgelegt. Die Auswahl der Subgruppen und ihrer Trennpunkte basieren dabei auf relevanter Literatur, dem Wirkmechanismus der zu bewertenden Medikation und der biologischen Plausibilität. Die Subgruppen und ihre Trennpunkte entsprechen dabei allgemein etablierten Merkmalen, Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im vorliegenden Anwendungsgebiet und sind sinnvoll, da so merkmalspezifische Unterschiede erkannt werden können.

Methodik der Subgruppenanalysen

In diesem Nutzendossier werden für die in der Tabelle 4-11 aufgeführten Subgruppen die entsprechenden Subgruppenanalysen betrachtet. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen grundsätzlich analog zu den in 4.3.1.3 in den Operationalisierungen zu den Endpunkten aus RCT erläuterten Methoden für die Hauptanalysen. Um den im nachfolgenden noch weiter beschriebenen Faktor der Multiplizität und die zum Teil geringen Fallzahlen zu berücksichtigen, werden jedoch alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt, auch bei denjenigen Endpunkten, bei denen die Hauptanalyse stratifiziert ausgewertet wird.

Zwischen den Subgruppenkategorien werden Effektunterschiede mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen (bzgl. Dauer des Ansprechens, DoR und Zeit bis zum Ansprechen, TTR), Gesamthospitalisierung, die patientenberichteten Endpunkte und die Sicherheitsendpunkte wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable.

Für die Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen Gesamtansprechrate (ORR) wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable.

Für die Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen als beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines linearen Modells ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, den Baseline-Wert, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität vorliegt, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Laut den methodischen Vorgaben des IQWiG liegt bei einem p-Wert < 0,05 eine Effektmodifikation vor (8). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden im Abschnitt 4.3.1.3.12 dieses Nutzendossiers präsentiert. Zudem sind sämtliche Subgruppenanalysen unabhängig von der statistischen Signifikanz ihres Interaktionsterms im Anhang 4-H dargestellt.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen, insbesondere wenn sie post-hoc durchgeführt wurden, Einschränkungen unterliegt. Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte zudem die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende Kumulierung des alpha-Fehlers berücksichtigt werden, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer großen Anzahl statistischer Hypothesen, wie vorliegend bei der Durchführung einer Vielzahl an Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen, eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Da keine a priori geplanten alpha-Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktionsterme gering und kann lediglich explorativ, nicht aber konfirmatorisch bzw. zur Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens gewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt.

Des Weiteren muss bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb einiger Subgruppenmerkmale bisweilen sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden detaillierte Ergebnisse für jene Subgruppen dargestellt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests < 0,05) und bei denen die resultierenden Subgruppenmerkmale jeweils mindestens 10 Patient*innen umfassen und bei binären Endpunkten in einem Subgruppenmerkmal mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Hierbei ist ebenfalls zu beachten, dass auch innerhalb einer Subgruppenkategorie mit insgesamt mindestens 10 Ereignissen bzw. mit insgesamt mindestens 10 Patient*innen, innerhalb einer einzelnen Behandlungsgruppe sehr kleine Fallzahlen auftreten können, die eine geringe Populationsgröße ergeben. Daher sind auch bei der Interpretation der berichteten

Subgruppenanalysen geringe Fallzahlen innerhalb der Behandlungsgruppen zu berücksichtigen.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[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 ist[12].

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

[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.
[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.*
- *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.*

Es werden in dem vorliegenden Nutzendossier keine indirekten Vergleiche zur Studie DESTINY-Breast03 dargestellt.

[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.

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 4-12: 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-Breast03	ja	ja	laufend	Studiendauer ereignisgesteuert; Datenschnitt: 21.05.2021 (Interimsanalyse)	Interventionsarm: Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) Komparatorarm: Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

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

Die Informationen in Tabelle 4-12 wurden letztmalig am 06. Juli 2022 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, vorgelegt (DESTINY-Breast03), welche in diesem Nutzendossier für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurde.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) wurde am 24. Juni 2022 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 200 Treffer identifiziert. Bei 31 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Die verbleibenden 169 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 152 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 17 Treffern wurden im Volltext-Screening 15 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. In 3 Fällen handelte es sich um eine abweichende Vergleichsintervention (Ausschlussgrund A3). 3 Treffer wurden ausgeschlossen, weil die dargelegten Daten nicht in randomisierten, kontrollierten Studien erhoben worden sind (Ausschlussgrund A5). 9 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A7). 2 Treffer wurden als relevante Publikationen identifiziert und bezogen sich alle auf die in diesem Nutzendossier dargelegte Studie DESTINY-Breast03 (siehe Abbildung 4-1) (7, 113).

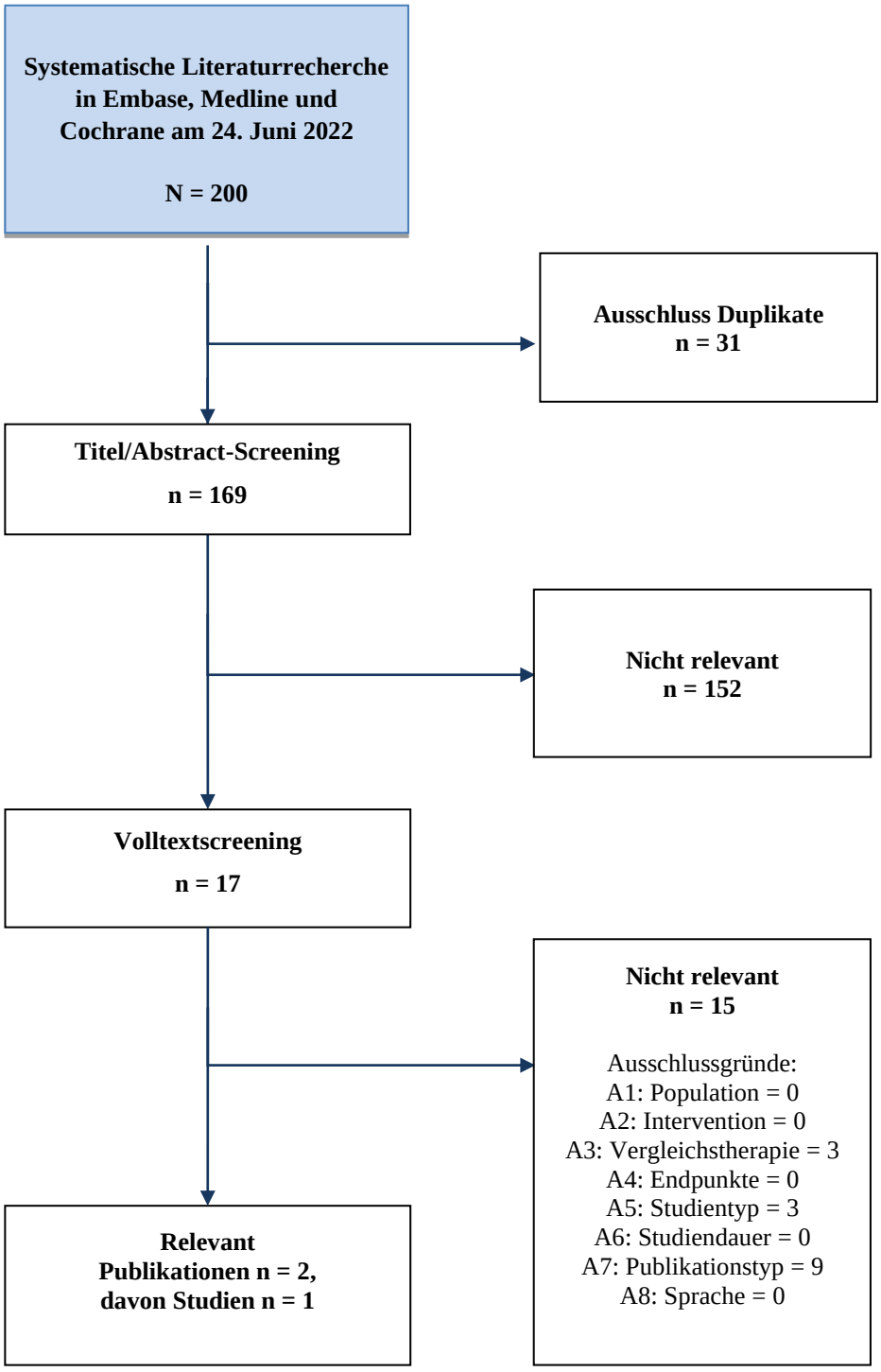


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd

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 4-12) 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 4-14: 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)**
DESTINY-Breast03	ClinicalTrials.gov, NCT03529110 (113) EU Clinical Trials Register, 2018-000222-61 (114) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), JPRN-JapicCTI-183976 (115) NCT03529110 (116)	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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken erfolgte für RCT zwischen dem 28. Juni und 06. Juli 2022. Es konnte zusammenfassend eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) identifiziert werden. Dabei handelte es sich um die in diesem Dossier dargelegten Studie DESTINY-Breast03.

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 eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, identifiziert. Davon wurden 20 Treffer aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen, z.B. aufgrund der fehlenden Behandlung mit mindestens einer gegen HER2 gerichteten Vortherapie (Ausschlussgrund A1). Weitere 11 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Bei 4 Treffern lag keine Vergleichsintervention mit T-DM1 vor (Ausschlussgrund A3) und bei einem Treffer wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben (Ausschlussgrund A4). 16 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um RCT handelte (Ausschlussgrund A5). Weiterhin wurden 2 Treffer ausgeschlossen, da keine ausführlichen Studienergebnisse vorlagen (Ausschlussgrund A7). Der übrige Treffer bzgl. der DESTINY-Breast03 Studie wurde als relevant 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 eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, 27 Treffer identifiziert. Davon wurden 12 Treffer aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). 2 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention (Ausschlussgrund A2). Bei 5 Treffern lag keine Vergleichsintervention mit T-DM1 vor (Ausschlussgrund A3) und bei 6 Treffern handelte es sich nicht um RCT (Ausschlussgrund A5). Bei einem Treffer waren keine ausführlichen Studienergebnisse verfügbar (Ausschlussgrund A7). Ein Treffer wurde als relevante Studie identifiziert. Dabei handelt es sich um die in diesem Dossier dargelegte Studie DESTINY-Breast03.

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden für T-DXd im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, 212 Einträge aus 109 Studien gefunden. Davon wurden 43 Studien aufgrund einer abweichenden Studienpopulation ausgeschlossen, z.B. aufgrund einer anderen Indikation (Ausschlussgrund A1). Weitere 13 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Bei 15 Treffern lag keine Vergleichsintervention mit T-DM1 vor (Ausschlussgrund A3) und bei 34 Studien handelte es sich nicht um eine RCT (Ausschlussgrund A5). Außerdem wurden 2 Treffer ausgeschlossen, da keine ausführlichen Studienergebnisse vorlagen (Ausschlussgrund A7). Zwei Treffer wurden als die in diesem Dossier dargelegte Studie DESTINY-Breast03 identifiziert.

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 kein Treffer erzielt.

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 4-12*) 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 4-15: 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 / Studien-ergebnisdaten-banken 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 4-15 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 06. Juli 2022 durchgeführt. Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung 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 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-16: 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)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge** [c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen** [d] **(ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DESTINY-Breast03	ja	ja	nein	ja (4)	ja (113-116)	ja (7)

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.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie DESTINY-Breast03 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) vergleicht. In die Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die einen HER2-positiven inoperablen und/oder metastasierten Brustkrebs aufwiesen und zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden.

Die im Folgenden gemachten Angaben zum Studiendesign, der Studienpopulation und den Ergebnissen der RCT DESTINY-Breast03 wurden dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analysenplan sowie dem Studienbericht und den Angaben aus post-hoc durchgeführten Analysen entnommen (4-6, 117-121). Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Tabelle 4-17), der Intervention (Tabelle 4-18) und der Studienpopulation (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21) wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-17: 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**
DESTINY-Breast03 (DS8201-A-U302; IND/EudraCT NUMBERS 127553/2018-000222-61; NCT03529110)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre), mit nicht-operierbarem und/oder metastatischem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden	T-DXd (n = 261) T-DM1 (n = 263)	**Screeningphase:** Bis zu 28 Tage vor Randomisierung **Behandlungs-zyklen:** Jeder Zyklus dauert 21 Tage (±2 Tage) **Dauer der Studien-teilnahme:** Die Anzahl der Behandlungs-zyklen ist offen (Behandlung bis Krankheits-progression, Tod oder Studienabbruch jeglicher Ursache) **Ende der Studie:** Wenn ungefähr 250 [a] OS Events beobachtet	**Studienorte:** Die Studie wurde in 172 Zentren in 14 Ländern initiiert: Australien (6), Belgien (6), Brasilien (8), Kanada (3), China/Taiwan (17), Frankreich (22), Deutschland (8), Hong Kong (2), Italien (16), Japan (17), Republik Korea (7), Spanien (17), Vereinigtes Königreich (10), Vereinigte Staaten (33) Es wurden Patient*innen aus 118 Studienzentren in 14 Ländern randomisiert **Studienzeitraum:** Studienbeginn am 09.08.2018 (Studie	**Primärer Endpunkt:** Progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Beurteilung des verblindeten, unabhängigen zentralen Komitees (BICR) **Sekundäre Endpunkte:** [b] • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrate (ORR) basierend auf BICR, definiert als vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) • Dauer des Ansprechens (DoR) basierend auf BICR • Progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Beurteilung des Prüfarztes **Explorative Endpunkte:** [c] • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) basierend auf BICR und Beurteilung des Prüfarztes • Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) basierend auf BICR und Beurteilung des

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**
				wurden **Nachunter-suchung:** • Bis 40 Tage (+7 Tage) nach Verabreichung der letzten Dosis • Zum Langzeitüber-leben alle 3 Monate (±14 Tage) ab dem 40-tägigen Follow-up bis zum Tod oder Studienab-bruch jeglicher Ursache **Behandlungs-dauer (Median):** T-DXd: 14,3 Monate T-DM1: 6,9 Monate **Studiendauer (Median):**	laufend, Rekrutierung beendet)	Prüfarztes • Rate der Krankheitskontrolle (CBR) basierend auf BICR • Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (PFS2) [d] **Endpunkte zu Health Economic and Outcomes Research (HEOR):** • European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ)-C30 • EORTC QLQ-BR45 • EuroQol 5 dimensions 5 levels of severity (EQ-5D-5L) • Krankenhausaufenthalts-bezogene Endpunkte **Endpunkte zur Pharmakokinetik:** • Serumkonzentration von T-DXd, totale anti-HER2 Antikörper und MAAA-1181a **Biomarkerendpunkte:** • Serumbiomarker (z.B. HER2ECD)

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**
				T-DXd: Median: 16,2 Monate T-DM1: Median: 15,3 Monate **1.Datenschnitt:** 21.05.2021		• Andere potenzielle Biomarker (z.B. cell free deoxyribonucleic acid [cfDNA], RNA profiling) **Sicherheitsendpunkte:** • Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) • Schwerwiegende UE • UE von besonderem Interesse (AESI) • UE in Verbindung mit dem Abbruch der Studienbehandlung bzw. Tod • Körperliche Untersuchungsergebnisse (einschließlich Eastern Cooperative Oncology Group Performanzstatus [ECOG PS]) • Messung der Vitalparameter • Klinische Standard-Laborparameter • Elektrokardiogramm (ECG)-Parameter • Echokardiogramm (Echo)/Multigated Acquisition Scan (MUGA)-

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**
						Befunde • Anti-drug Antikörper (ADA)

a: In Protokoll Version 4.0 (26. April 2019) und früher 331 OS Events.

b: Endpunkt Rate der Krankheitskontrolle (CBR) definiert als die Summe von CR, PR und mehr als 6 Monaten stabile Erkrankung (SD) ab Protokoll Version 3.0 (08. März 2019) kein sekundärer Endpunkt.

c: Endpunkte Dauer der stabilen Erkrankung und Zeit bis zur Hospitalisierung ab Protokoll Version 5.0 (23. April 2020) nicht mehr vorhanden.

d: Endpunkt PFS2 wurde ab Protokoll Version 6.0 (25. Sep 2020) hinzugefügt.

Abkürzungen: ADA: engl. anti-drug antibodies, Anti-drug Antikörper; AESI: engl. adverse events of special interest, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; BICR: engl. blinded independent central review; CBR: engl. clinical benefit rate, Rate der Krankheitskontrolle; cfDNA: engl. cell free deoxyribonucleic acid; CR: engl. complete response, vollständiges Ansprechen; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; ECG: Electrokardiogram; Echo: Echokardiogram; ECOG PS: engl. Eastern cooperative oncology group Performanzstatus; EORTC: engl. European organization for research and treatment of cancer; HER2: engl. human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; HER2ECD: engl. HER2 extracellular domain; HEOR: engl. health economic and outcomes research; MUGA: engl. multigated acquisition (scan); ORR: engl. objective response rate, Gesamtansprechrate; OS: engl. overall survival, Gesamtüberleben; PFS: engl. progression-free survival, progressionsfreies Überleben; PR: engl. partial response, partielles Ansprechen; QLQ: engl. quality of life questionnaire; RCT: engl. randomized controlled trial; SAE: engl. serious adverse event; SD: engl. stable disease; TEAE: engl. treatment-emergent adverse event.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Interventionsarm** T-DXd	**Kontrollarm** T-DM1	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
DESTINY-Breast03 (DS8201-A-U302; IND/EudraCT NUMBERS 127553/2018-000222-61; NCT03529110)	Intravenöse Verabreichung einmal pro Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage (±2 Tage) Körpergewichts-abhängige Dosierung mit Anfangsdosis: 5,4 mg/kg [a] **Dosisveränderungen** basierend auf dem Zustand der Patient*innen nach Absprache mit Prüfarzt und medizinischem Monitoring 1. Dosisreduzierung: 4,4 mg/kg 2. Dosisreduzierung: 3,2 mg/kg	Intravenöse Verabreichung einmal pro Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage (±2 Tage) Körpergewichtsabhängige Dosierung mit Anfangsdosis: 3,6 mg/kg **Dosisveränderungen** basierend auf dem Zustand der Patient*innen nach Absprache mit Prüfarzt und medizinischem Monitoring 1. Dosisreduzierung: 3,0 mg/kg 2. Dosisreduzierung: 2,4 mg/kg	Die Studienpopulation musste mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sein **Begleitende Therapien nach Ermessen des Prüfarztes:** • Prophylaxe bzw. Indikation gegen Übelkeit und Erbrechen/Antiemese • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren • Weitere Begleittherapien **Untersagte begleitenden Therapien:** • Andere anti-Krebstherapien • Behandlung mit (Hydro-) Chloroquin • Andere experimentelle Therapien • Radiotherapie • Chronische systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva
a: Im initialen Protokoll Version 1.0 (23. März 2018) wurden drei verschiedene Dosen basierend auf vorherigen Studien vorgeschlagen. Ab Protokoll Version 2.0 (20. Juni 2018) wurde die Anfangsdosis auf 5,4 mg/kg festgelegt.			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie **DESTINY-Breast03** **Eigenschaft**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**	**Gesamtpopulation** **(N = 524)**
Geschlecht, n (%)			
Männlich	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Weiblich	260 (99,6)	262 (99,6)	522 (99,6)
Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung			
n	261	263	524
Mittelwert (STD)	54,5 (11,11)	54,2 (11,84)	54,4 (11,47)

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Median	54,3	54,2	54,3
Min; Max	27,9; 83,1	20,2; 83,0	20,2; 83,1
Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Kategorien), n (%)			
< 18	0	0	0
≥ 18, < 40	30 (11,5)	30 (11,4)	60 (11,5)
≥ 40, < 65	182 (69,7)	176 (66,9)	358 (68,3)
≥ 65, < 75	41 (15,7)	49 (18,6)	90 (17,2)
< 65	212 (81,2)	206 (78,3)	418 (79,8)
≥ 65	49 (18,8)	57 (21,7)	106 (20,2)
< 75	253 (96,9)	255 (97,0)	508 (96,9)
≥ 75	8 (3,1)	8 (3,0)	16 (3,1)
Region			
Asien	149 (57,1)	160 (60,8)	309 (59,0)
Nordamerika	17 (6,5)	17 (6,5)	34 (6,5)
Europa	54 (20,7)	50 (19,0)	104 (19,8)
Rest der Welt	41 (15,7)	36 (13,7)	77 (14,7)
Ethnischer Hintergrund, n (%)			
Weiß	71 (27,2)	72 (27,4)	143 (27,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	10 (3,8)	9 (3,4)	19 (3,6)
Asiatisch	152 (58,2)	162 (61,6)	314 (59,9)
Amerikanisch-indianisch oder Alaskischer Ureinwohner	0	0	0
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0
Mehrere	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Sonstige	26 (10,0)	20 (7,6)	46 (8,8)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder Latino	29 (11,1)	29 (11,0)	58 (11,1)
Nicht hispanisch oder Latino	203 (77,8)	209 (79,5)	412 (78,6)
Unbekannt	5 (1,9)	6 (2,3)	11 (2,1)
Nicht zutreffend	24 (9,2)	19 (7,2)	43 (8,2)
Körpergröße (cm)			
n	257	258	515

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Mittelwert (STD)	158,6 (6,29)	158,8 (6,31)	158,7 (6,29)
Median	159,0	159,0	159,0
Min; Max	142,4; 179,0	138,0; 180,0	138,0; 180,0
Gewicht (kg)			
n	257	261	518
Mittelwert (STD)	62,8 (14,05)	62,0 (12,53)	62,4 (13,30)
Median	59,3	60,7	60,0
Min; Max	39,7; 120,7	32,1; 103,0	32,1; 120,7
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	257	258	515
Mittelwert (STD)	24,9 (5,15)	24,5 (4,65)	24,7 (4,90)
Median	24,0	23,6	23,9
Min; Max	15,5; 44,3	16,5; 42,9	15,5; 44,3
Raucherstatus			
Nie	191 (73,2)	229 (87,1)	420 (80,2)
Früher	50 (19,2)	20 (7,6)	70 (13,4)
Derzeit	18 (6,9)	11 (4,2)	29 (5,5)
Fehlend	2 (0,8)	3 (1,1)	5 (1,0)
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; kg: Kilogramm; STD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum.			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Hormonrezeptorstatus [a] (Stratifizierungsfaktor nach IxRS), n (%)			
Positiv	131 (50,2)	134 (51,0)	265 (50,6)
Negativ	130 (49,8)	129 (49,0)	259 (49,4)
Estrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	129 (49,4)	132 (50,2)	261 (49,8)
Negativ	130 (49,8)	128 (48,7)	258 (49,2)
Unbestimmt	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Positiv	81 (31,0)	92 (35,0)	173 (33,0)
Negativ	177 (67,8)	168 (63,9)	345 (65,8)
Unbestimmt	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
Fehlend	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)
Vorherige Behandlung mit Pertuzumab (Stratifizierungsfaktor nach IxRS), n (%)			
Ja	156 (59,8)	158 (60,1)	314 (59,9)
Nein	105 (40,2)	105 (39,9)	210 (40,1)
Viszerale Erkrankung zur Baseline [b]			
Ja	195 (74,7)	189 (71,9)	384 (73,3)
Nein	66 (25,3)	74 (28,1)	140 (26,7)
Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (Stratifizierungsfaktor nach IxRS), n (%)			
Ja	184 (70,5)	185 (70,3)	369 (70,4)
Nein	77 (29,5)	78 (29,7)	155 (29,6)
Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen, n (%)			
Ja	62 (23,8)	52 (19,8)	114 (21,8)
Nein	199 (76,2)	211 (80,2)	410 (78,2)
ZNS-Metastasen zur Baseline			
Ja	43 (16,5)	39 (14,8)	82 (15,6)
Nein	218 (83,5)	224 (85,2)	442 (84,4)
Lebermetastasen zur Baseline, n (%)			
Ja	91 (34,9)	76 (28,9)	167 (31,9)
Lungenmetastasen zur Baseline, n (%)			
Ja	113 (43,3)	130 (49,4)	243 (46,4)
HER2 Expression (IHC), n (%)			
0	0	0	0
1+	1 (0,4)	0	1 (0,2)
2+	25 (9,6)	30 (11,4)	55 (10,5)
3+	234 (89,7)	232 (88,2)	466 (88,9)
Nicht auswertbar	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Nicht geprüft	0	0	0
HER2 Genamplifikation (ISH), n (%)			
Amplifiziert	24 (9,2)	29 (11,0)	53 (10,1)
Nicht amplifiziert	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)
Nicht auswertbar	0	0	0

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Fehlend	235 (90,0)	232 (88,2)	467 (89,1)
Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien), n (%)			
< 3	188 (72,0)	191 (72,6)	379 (72,3)
≥ 3	73 (28,0)	72 (27,4)	145 (27,7)
Linien der vorherigen HER2-Therapie im metastasierten Stadium n (%)			
≤ 1	215 (82,4)	211 (80,2)	426 (81,3)
≥ 2	46 (17,6)	52 (20,9)	98 (18,7)
Linien der Vorbehandlung mit Pertuzumab, n (%)			
< 3	156 (59,8)	152 (57,8)	308 (58,8)
≥ 3	6 (2,3)	6 (2,3)	12 (2,3)
Beeinträchtigung der Nierenfunktion zur Baseline, n (%)			
Im normalen Bereich (Kreatinin-Clearance ≥ 90 mL/min)	130 (49,8)	130 (49,4)	260 (49,6)
Leichte Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance ≥ 60, < 90 mL/min)	92 (35,2)	104 (39,5)	196 (37,4)
Mäßige Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance ≥ 30, < 60 mL/min)	30 (11,5)	22 (8,4)	52 (9,9)
Schwere Beeinträchtigung der Nieren (Kreatinin-Clearance ≥ 15, < 30 mL/min)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 mL/min)	0	0	0
Fehlend	8 (3,1)	7 (2,7)	15 (2,9)
Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Baseline, n (%)			
Im normalen Bereich	208 (79,7)	212 (80,6)	420 (80,2)
Leichte Beeinträchtigung	49 (18,8)	49 (18,6)	98 (18,7)
Mäßige Beeinträchtigung	0	0	0
Schwere Beeinträchtigung	0	0	0
Fehlend	4 (1,5)	2 (0,8)	6 (1,1)
ECOG Performanzstatus, n (%)			
0	154 (59,0)	175 (66,5)	329 (62,8)
1	106 (40,6)	87 (33,1)	193 (36,8)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Zeit von der ersten, histologischen Diagnose bis zur Studienbehandlung (Monate)			
n	257	261	518

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Mittelwert (STD)	59,5 (56,52)	57,3 (55,79)	58,4 (56,11)
Median	38,8	40,7	39,6
Min; Max	4; 346	5; 325	4; 346

a: Hormonrezeptorstatus: Positiv: Estrogenrezeptoren positiv und/oder Progesteronrezeptoren positiv; negativ: Estrogenrezeptoren negativ und Progesteronrezeptoren negativ auf Grundlage der im EDC gemeldeten Estrogen- und Progesteronrezeptoren.

b: Die viszerale Grunderkrankung wurde mit jedem Ziel- oder Nicht-Zieltumor an den entsprechenden Läsionsorten bestimmt.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; EDC: engl. electronic data capture; HER2: engl. human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; ECOG PS: engl. Eastern cooperative oncology group Performanzstatus; IHC: engl. Immunohistochemistry; ISH: In-situ Hydridisierung; IxRS: Interactive Web/Voice Response System, ZNS: zentrales Nervensystem, STD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (behandlungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
Patient*innen im Screening (Einverständniserklärung unterschrieben)	–	–	699
Screening fehlgeschlagen	–	–	175
Randomisiert	261	263	524
Randomisiert, aber nicht behandelt, n (%)	4 (1,5)	2 (0,8)	6 (1,1)
Behandlungsstatus [a], n (%)			
Laufend	132 (51,4)	47 (18,0)	179 (34,6)
Abgebrochen	125 (48,6)	214 (82,0)	339 (65,4)
Hauptgrund für Behandlungsabbruch, n (%)			
Tod	3 (1,2)	3 (1,1)	6 (1,2)
Unerwünschtes Ereignis (UE)	35 (13,6)	17 (6,5)	52 (10,0)
Progressive Erkrankung per RECIST v1.1	66 (25,7)	158 (60,5)	224 (43,2)
Klinische Krankheitsprogression festgestellt durch den Prüfarzt	4 (1,6)	12 (4,6)	6 (3,1)
Zurückziehen der Einverständniserklärung durch Patient*innen	13 (5,1)	11 (4,2)	24 (4,6)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,8)	8 (3,1)	10 (1,9)
Andere	2 (0,8)	5 (1,9)	7 (1,4)
Behandlungsdauer (Monate)			

Studie DESTINY-Breast03 Eigenschaft	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Gesamtpopulation (N = 524)**
n	257	261	–
Mittelwert (STD)	13,68 (6,293)	8,02 (6,025)	–
Median	14,30	6,90	–
Min; Max	0,7; 29,8	0,7; 25,1	–
Exposition nach Patientenjahren (Jahre) [b]	292,86	174,48	–
Gesamtanzahl an erhaltenen Behandlungsdosen (mg/kg)			
n	257	261	–
Mittelwert (STD)	97,4 (44,53)	39,5 (29,33)	–
Median	101,7	33,5	–
Min; Max	5,4; 216,8	3,6; 136,2	–

a: Anzahl basierend auf der Anzahl der Patient*innen im Safety Analysis Set (SAS).

b: Exposition nach Patientenjahren (Jahre) = Summe Behandlungsdauer aller Patient*innen ihrer jeweiligen Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; STD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum.

Demografische Charakteristika

Eine Übersicht zu demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-19 dargestellt. Die demografischen Charakteristika der Patient*innen im Full Analysis Set (FAS; entspricht der ITT-Population) waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Das mittlere Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung betrug im Verumarm mit T-DXd 54,5 Jahre (Median = 54,3) und im Kontrollarm mit T-DM1 54,2 Jahre (Median = 54,2). In beiden Studienarmen waren 99,6 % der Patient*innen weiblich. Der ethnische Hintergrund war bei den Patient*innen des Verumarms mit T-DXd zu 27,2 % weiß, 3,8 % schwarz oder afroamerikanisch und 58,2 % asiatisch, wobei 0,8 % bzw. 10,0 % mehrere bzw. sonstige ethnische Hintergründe aufwiesen. Im Kontrollarm mit T-DM1 war die Verteilung des ethnischen Hintergrundes 27,4 % weiß, 3,4 % schwarz oder afroamerikanisch, 61,6 % asiatisch und 7,6 % wiesen sonstige ethnische Hintergründe auf. Von den Patient*innen im Verumarm hatten 73,2 % noch nie geraucht, 19,2 % hatten in der Vergangenheit geraucht und 6,9 % waren aktive Raucher, während im Kontrollarm 87,1 % der Patient*innen nie geraucht hatten, 7,6 % in der Vergangenheit geraucht hatten und 4,2 % aktiv rauchten.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-20 dargestellt. Im Verumarm mit T-DXd wiesen 16,5 % der Patient*innen ZNS-Metastasen, 34,9 % Lebermetastasen und 43,3 % Lungenmetastasen jeweils zur Baseline auf. Im Kontrollarm unter Behandlung mit T-DM1 traten bei 14,8 % der Patient*innen ZNS-Metastasen, bei 28,9 % Lebermetastasen und bei 49,4 % Lungenmetastasen jeweils zur

Baseline auf. Der ECOG-Performanzstatus (ECOG-PS) lag im Verumarm bei 59,0 % der Patient*innen und im Kontrollarm bei 66,5 % der Patient*innen bei 0. Im Mittel verstrichen im Verumarm mit T-DXd 59,5 Monate (Median = 38,8) zwischen erstmaliger, histologischer Brustkrebsdiagnose und dem Beginn der Studienbehandlung und im Kontrollarm mit T-DM1 57,3 Monate (Median = 40,7).

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

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

Studiendesign

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) vergleicht. In die Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die einen HER2-positiven inoperablen und/oder metastasierten Brustkrebs aufwiesen und zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden.

Die Patient*innen wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert einer Behandlung mit T-DXd (Verumarm) oder T-DM1 (Kontrollarm) zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen.

Die Studie besteht aus einer bis zu 28 Tage langen Screeningphase und der anschließenden Behandlungsphase. Wurde die Behandlung einer Patientin aus jeglicher Ursache beendet, folgte eine 40-tägige (+7 Tage) Nachuntersuchung nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation sowie Nachuntersuchungen zum Langzeitüberleben alle 3 Monate (±14 Tage). Das Studienende wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem ungefähr 250 Todesereignisse (OS Events) beobachtet wurden.

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patient*innen mit einen HER2-positiven inoperablen und/oder metastasierten Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt

wurden, eingeschlossen. Zudem hatten die eingeschlossenen Patient*innen einen pathologisch dokumentierten Brustkrebs, eine nachgewiesene radiologische Progression (während oder nach der letzten Behandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie, Läsionen wurden zudem per RECIST-Kriterien v1.1 festgestellt) sowie eine bestätigte HER2-positive Expression. Zudem hatten sie einen ECOG-Performanzstatus von 0 oder 1.

Sofern Patient*innen zuvor mit einem anti-HER2 gerichteten ADC (wie z.B. T-DM1) im metastasierten Setting behandelt wurden oder eine unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung bzw. eine ungelöste Toxizität einer vorangegangenen Krebstherapie aufwiesen, wurden sie in die Studie nicht inkludiert. Auch Patient*innen mit einer Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen), einer derzeitige oder einer vermuteten ILD/Pneumonitis wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der DESTINY-Breast03 findet sich im Anhang 4-E und im Studienprotokoll. Der Patientenfluss der Studien DESTINY-Breast03 ist in Tabelle 4-21 und Abbildung 4-2 dargestellt.

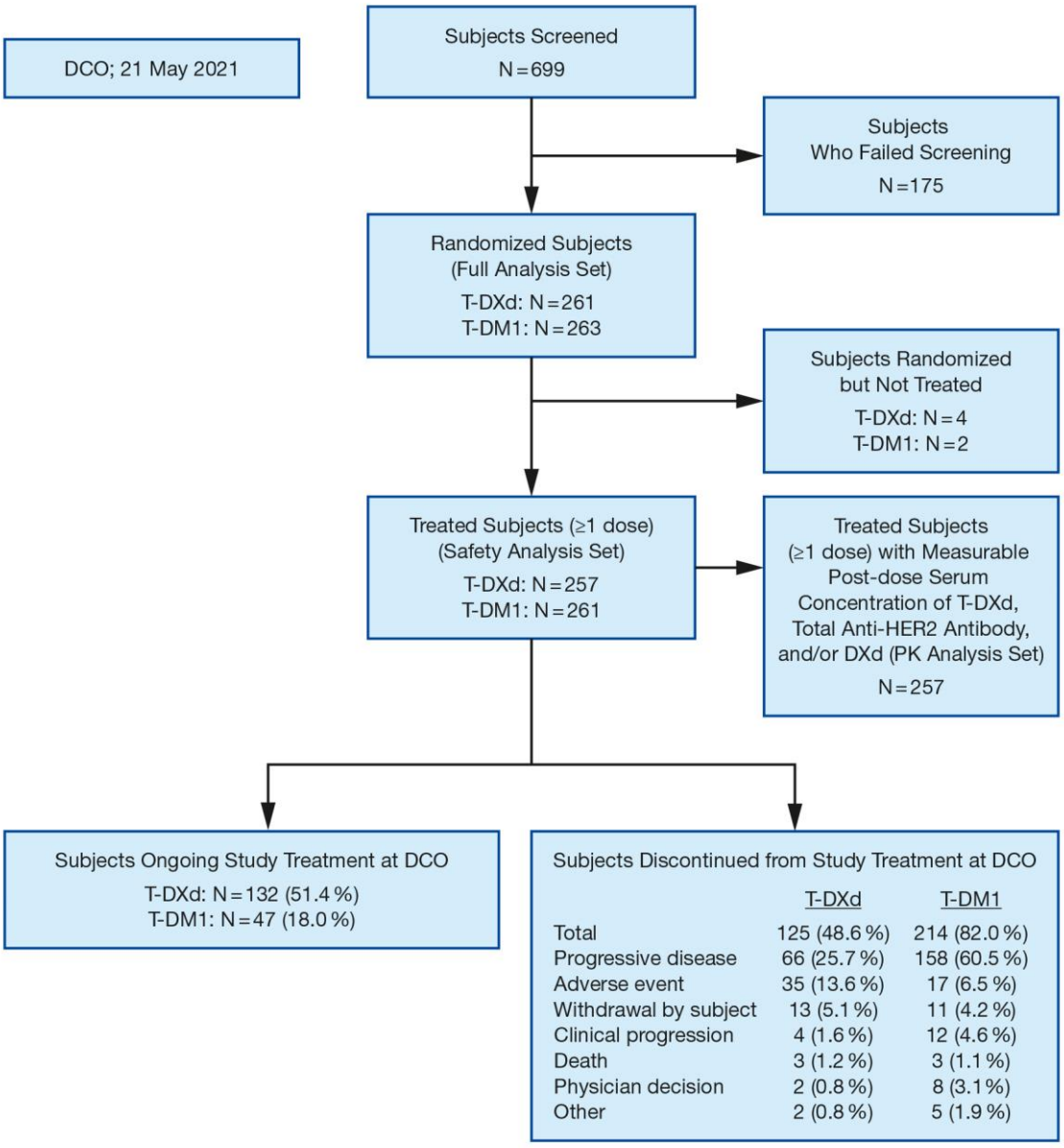


Abbildung 4-2: Patientenfluss in der Studie DESTINY-Breast03. DCO: engl. data cut-off, Datenschnitt; DXd: Deruxtecan; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; PK: Pharmakokinetik.

Intervention und Vergleichstherapie

Alle in der Studie untersuchten Patient*innen wurden gemäß der Produktinformationen für T-DXd (Verumarm) bzw. T-DM1 (Kontrollarm) in körpergewichtsabhängiger Dosierung behandelt. Von T-DXd wurden 5,4 mg/kg und von T-DM1 wurden 3,6 mg/kg jeweils als Dosen in einem 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. Die Dosierung durfte bei Auftreten von Toxizität reduziert werden. Das Ende der Behandlung war patientenindividuell und richtete sich nach der Entscheidung des Prüfarztes bzw. anderen Gründen, die Studienbehandlung

abzubrechen oder dem Tod der Patient*in. Patient*innen deren Behandlung abgesetzt wurde, verblieben dennoch in der Studie zur Erfassung des Gesamtüberlebens.

Die Studienteilnehmer*innen erhielten Begleitmedikationen nach Ermessen des Prüfarztes. Begleittherapien wie andere anti-Krebstherapien, Behandlung mit (Hydro-) Chloroquin sowie andere experimentelle Therapien waren hingegen untersagt (Tabelle 4-18). Fast alle Proband*innen (99,6 % im Verumarm mit T-DXd bzw. 97,7 % im Kontrollarm mit T-DM1) erhielten Begleitmedikationen.

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (engl. blinded independent central review, BICR) gemäß RECIST-Kriterien v1.1. Weiterhin wurden gemäß Studienprotokoll die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Tumoransprechen als Operationalisierungen Gesamtansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Rate der Krankheitskontrolle (CBR) und beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) sowie das PFS auf der nächsten Therapielinie (PFS2) erhoben. Hinzukommend wurden die Sicherheit, die Gesamthospitalisierung und patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Instrumente EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR45 in der Studie untersucht. Außerdem wurden die Pharmakokinetik von T-DXd und spezifische Biomarker ermittelt (Tabelle 4-17).

Datenschnitte, Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Am 09. August 2018 wurde die erste Einwilligungserklärung einer Patient*in unterzeichnet. Am 16. August 2018 erfolgte dann die erste Randomisierung von Studienteilnehmer*innen. Der erste und bisher einzige Datenschnitt wurde am 21. Mai 2021 durchgeführt, wobei die Studie noch laufend ist. Laut Studienprotokoll war der erste Datenschnitt nach 234 PFS-Ereignissen geplant. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch insgesamt 179/524 Patient*innen (34,2 %) in Behandlung mit einem der Studienmedikamente (T-DXd: 132/261 Patient*innen; 50,6 % bzw. T-DM1: 47/263 Patient*innen; 17,9 %). Die übrigen Teilnehmer hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes die Behandlung der Studien aus jeglichem Grund abgebrochen oder waren verstorben (Tabelle 4-21). Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war eine progressive Erkrankung per RECIST v1.1 (T-DXd: 66/261 Patient*innen; 25,7 % bzw. T-DM1: 158/263 Patient*innen; 60,5 %). Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Verumarm mit T-DXd 16,2 Monate und im Kontrollarm mit T-DM1 15,3 Monate. Die mediane Behandlungsdauer war 14,3 Monate für mit T-DXd behandelte Patient*innen und 6,9 Monate für mit T-DM1 therapierte Patient*innen.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer*innen. Gemäß dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip wurden die Studienteilnehmer*innen nach der Behandlung und Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren.

Safety Analysis Set (SAS)

Das SAS bezeichnet die Population für die Sicherheitsanalysen und umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Studienteilnehmer*innen wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhielten, zusammengefasst.

Per Protokoll Analysis Set (PPS)

Das PPS umfasste alle Patient*innen aus dem FAS, die sich ausreichend an das Protokoll hielten in Bezug auf die Exposition gegenüber der Studienbehandlung, die Verfügbarkeit von Tumorbeurteilungen und das Fehlen größerer Protokollabweichungen, die das Ergebnis der Wirksamkeit beeinflussen könnten. Weitere Einzelheiten zur Definition des PPS können dem Statistischen Analyseplan entnommen werden (6).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie DESTINY-Breast03 wurden 596 Patient*innen in 118 Studienzentren in 14 verschiedenen Ländern aus 4 Regionen randomisiert ihrer Studienmedikation zugeteilt. 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 (122-125).

Die eingeschlossenen Patient*innen der Studie DESTINY-Breast03 hatten im Mittel mit 54,4 Jahren (STD = 11,47) etwa das gleiche Durchschnittsalter wie die entsprechende deutsche Patientenpopulation (126-128). Die Studienpopulation umfasste zwei Männer (2/524 Patient*innen; 0,4 %). 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 (127).

Es gibt keine Besonderheiten in der medizinisch notwendigen Versorgung von Brustkrebspatient*innen einzelner Ethnizitäten oder Regionen. Gemäß deutschen Leitlinien wurden die Patient*innen in der vorliegenden Indikation nach einer vorhergehenden, gegen HER2 gerichteten Therapie im metastasierten Setting eingeschlossen (12, 27, 29). Dabei wurde ausschließlich Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab oder Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie als Vortherapie bei Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom akzeptiert, wie dies auch im deutschen Versorgungskontext der Fall ist (129, 130). Der bisherige deutsche Therapiestandard T-DM1 für Brustkrebspatientinnen der zweiten Therapielinie wurde gemäß der Produktinformation als Medikation im Kontrollarm der Studie DESTINY-Breast03 verwendet (26). 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-Breast03 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-22: 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			
DESTINY-Breast03	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“).

Patient*innen, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) oder Trastuzumab Emtansin (T-DM1) zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die Patient*innen wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das interaktive Web/Voice Response System (engl. interactive web/response system, IxRS) verwendet, das jeder Patientin einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd vs. T-DM1) zuwies.

Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch die Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

Weder die Studienteilnehmer*innen noch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich einerseits auf den Unterschieden der Verabreichungsprotokolle. So muss T-DXd in Dextrose rekonstituiert werden (Kochsalzlösung ist kontraindiziert) und T-DM1 muss in Kochsalzlösung rekonstituiert (Dextrose ist kontraindiziert) werden. Andererseits begründet sich die Wahl eines offenen Labels aufgrund der unterschiedlichen Richtlinien für das Toxizitätsmanagement und des Schemas zur Dosisreduzierung der Studienmedikamente. Um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, wurde der Sponsor für die aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet, obwohl die Studienteilnehmer*in und die behandelnden Personen wissen konnten, welches Studienmedikament verabreicht wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

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 4-23: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast03
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Zeit bis zum Tod	X[2]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod	X
	gemäß BICR		X[1]
	gemäß Prüfarzt-beurteilung		X[2]
	Tumoransprechen	Gesamtansprechrate (ORR); Zeit bis zum Ansprechen (TTR); Dauer des Ansprechens (DoR)	X
	gemäß BICR		X[2, E]
		Beste prozentuale Veränderung des Tumordurchmessers (BPC; *supportive Analyse*)	X[E]
	Gesamt-hospitalisierung	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung	X[2]

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	DESTINY-Breast03
	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	X^2
	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45 [b])	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	X^2
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitszustand und Funktionalität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR45 [b])	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert [a] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Skalenwert (*supportive Analyse*) [a]	X^2
Sicherheit	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	Zeit bis zum ersten entsprechenden UE/SUE	X^2

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^E: explorativer Endpunkt.

a: Die Zusatzanalysen für EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

b: Der EORTC QLQ-BR45 ist die Erweiterung des validierten, brustkrebsspezifischen Instruments QLQ-BR23. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.

Abkürzungen: OS: engl. overall survival, Gesamtüberleben; PFS: engl. progression-free survival, progressionsfreies Überleben; BICR: blinded independent central review; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate; BPC: engl. best percentage change in the sum of the diameter of measurable tumors, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L VAS: engl. European quality of life 5 dimension 5 level visual analogue scale; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; MID: engl. minimal important difference; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events.

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 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.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – RCT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache einer Patientin. Wenn bis zum Datenschnitts kein Todesfall dokumentiert worden war, wurde das OS am letzten Kontaktdatum zensiert, an dem die entsprechende Proband*in bekanntermaßen noch am Leben war. Das letzte Kontaktdatum wurde durch das letzte in der klinischen Datenerhebung erfasste Datum bestimmt. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln für OS finden sich im Abschnitt 8.2.1.2 des SAP V1.3. *Datenerhebung* Die Wirksamkeitsanalyse des Endpunkts OS basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Der Überlebensstatus wurde kontinuierlich für die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 erfasst. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die Überlebensverteilung der Studienteilnehmer*innen wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit Ereignis („Todesfälle“) wurden zusammengefasst und Patient*innen ohne Ereignis sind zudem unter Angabe der Gründe für die Zensierung „Lebend“ und „Lost-to-follow-up“ beschrieben. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das OS beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Darüber hinaus sind Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensrate zu den festgelegten Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten mit dem zweiseitigen 95 %-KI angegeben.

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Das Versterben einer Patientin, das als Ereignis dem Endpunkt Gesamtüberleben zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens sind daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des Full Analysis Sets (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamtüberleben adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Da demnach beim Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

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

Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
Patient*innen mit Ereignis („Todesfälle“), n (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a] Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	 0,5546 [0,3587; 0,8576] 0,007172	
Patient*innen ohne Ereignis (zensiert), n (%) „Lebend“ „Lost-to-follow-up“	228 (87,4) 215 (82,4) 13 (5,0)	210 (79,8) 192 (73,0) 18 (6,8)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95 %-KI] [b]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
KM-Schätzer des Anteils überlebender Patient*innen zu festen Zeitpunkten [c]		
Überlebensrate (%) nach 3 Monaten [95 %-KI]	99,2 [96,9;99,8]	96,9 [93,9; 98,4]
Überlebensrate (%) nach 6 Monaten [95 %-KI]	98,4 [95,9; 99,4]	94,5 [90,9; 96,7]
Überlebensrate (%) nach 9 Monaten [95 %-KI]	96,1 [92,8; 97,9]	91,3 [87,1; 94,2]
Überlebensrate (%) nach 12 Monaten [95 %-KI]	94,1 [90,3; 96,4]	85,9 [80,9; 89,7]
Überlebensrate (%) nach 18 Monaten [95 %-KI]	85,7 [79,8; 90,0]	76,5 [69,8; 81,8]
Überlebensrate (%) nach 24 Monaten [95 %-KI]	80,8 [73,0; 86,6]	73,7 [66,1; 79,9]

a: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

b: Der Median des OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

c: KM-Schätzer aus der KM-Analyse mit zweiseitigem 95 %-KI für die Überlebensrate zum angegebenen Zeitpunkt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; OS: Gesamtüberleben; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier.

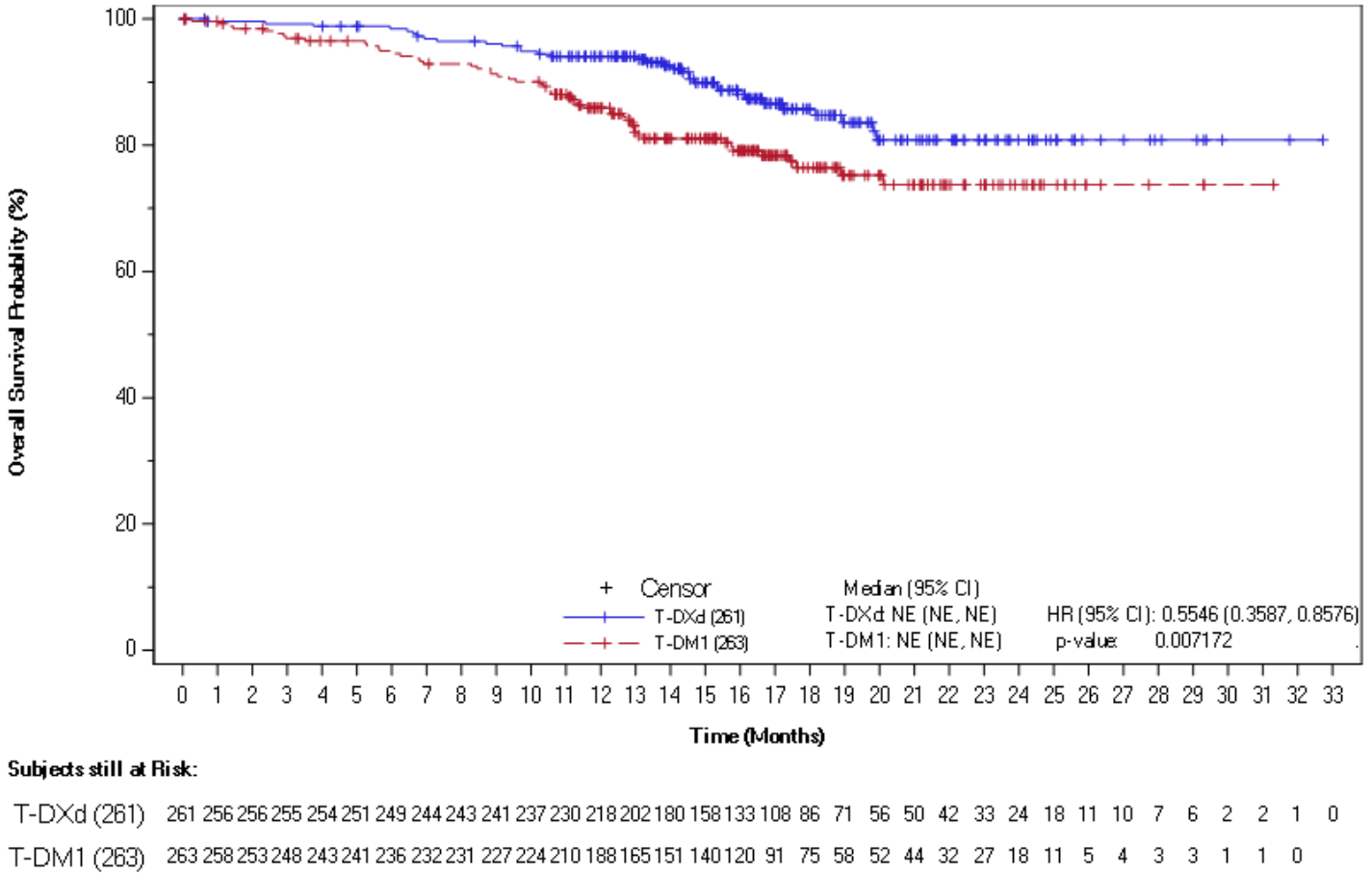


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberlebens (OS) aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) sind in Tabelle 4-26 dargestellt. Im Beobachtungszeitraum wurden im Verumarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd 33/261 Todesfälle (12,6 %) verzeichnet, während die Anzahl der Todesfälle in der Kontrollgruppe (T-DM1) mit 53/263 verstorbenen Patient*innen (20,2 %) deutlich höher lag. Von den insgesamt 228/261 Patient*innen (87,4 %) ohne Ereignisse unter T-DXd-Therapie wurden 215/261 Patient*innen (82,4 %) als noch lebend zensiert. Bei Behandlung mit T-DM1 betrug die Anzahl an Patient*innen ohne Ereignis insgesamt 210/263 Studienteilnehmer*innen (79,8 %), davon noch lebend 192/263 Studienteilnehmer*innen (73,0 %). Im Verumarm lässt sich anhand dieser Ergebnisse somit ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten von T-DXd erkennen. Das Risiko zu versterben, konnte bei Brustkrebspatientinnen durch die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 statistisch signifikant um 45 % reduziert werden (HR = 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,86]; p = 0,007172). Für Betroffene stellt dieser Überlebensvorteil einen erheblichen Therapieerfolg gegenüber T-DM1 dar.

In Abbildung 4-3 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) grafisch dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme trennen sich frühzeitig voneinander und separieren sich im weiteren Verlauf noch stärker.

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (Tabelle 4-26). Im Verlauf der anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmten Überlebensraten zu festen Zeitpunkten zeigte sich nach 12 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 94,1 % (95 %-KI [90,3; 96,4]) für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, während die entsprechende geschätzte Überlebensrate mit der Kontrollbehandlung T-DM1 85,9 % (95 %-KI [80,9; 89,7]) betrug. Aufgrund der deutlich besseren Wirksamkeit von T-DXd unterschied sich die mediane Behandlungsdauer für Patient*innen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd 14,3 Monaten behandelt wurden im Vergleich zu Patient*innen, die eine Kontrolltherapie mit T-DM1 6,9 Monate lang erhielten.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition PFS* Das progressionsfreie Überleben (engl. progression-free survival, PFS) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder Tod des Patient*innen aus beliebiger Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis gemäß den RECIST Kriterien Version 1.1 eines radiologischen Fortschreitens des Tumors vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln für PFS finden sich im Abschnitt 8.2.1.1 des SAP V1.3. *Datenerhebung* Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) von Brust, Unterleib, Becken, Gehirn und allen weiteren Tumorherden zur Baseline, d.h. zum Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung für die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd sowie des Kontrollarms mit T-DM1, unabhängig vom Behandlungszyklus. Die Tumorbeurteilungen basierten dabei auf den zur Baseline identifizierten Tumoren sowie allen, zusätzlich auftretenden Tumoren. Bei Verdacht auf das Fortschreiten der Erkrankung wurde eine außerplanmäßige Untersuchung durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalyse des Endpunkts PFS basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. ***PFS gemäß BICR:*** Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurde PFS durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) ausgewertet. Alle während der klinischen Studie erhobenen Daten wurde hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern an eine zentrale Stelle übermittelt. ***PFS gemäß Prüfarztbeurteilung:*** PFS wurde ebenfalls durch die Beurteilung der radiologischen Bilder vom Prüfarztes ausgewertet. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die Zeit bis zur Krankheitsprogression der Studienteilnehmer*innen wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit Ereignis („progressive Erkrankung“, Tod“) wurden zusammengefasst. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis einer radiologischen Tumorprogression vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung unter Angabe der Gründe wie „fortlaufend ohne Ereignis“ zensiert. Patient*innen, die keine Tumorbeurteilung zur Baseline bzw. post-Baseline hatten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Für die weiteren Zensierungsgründe „adäquate Tumorbeurteilung nicht mehr verfügbar“, „Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumorbeurteilungen“, „zurückgezogene Einverständniserklärung“, und „Lost-to-follow-up“ wurden Patient*innen zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Das Hazard Ratio (HR) des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das PFS beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response Systems (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Das mediane PFS für jede Behandlungsgruppe wurde

Studie	Operationalisierung
	anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Darüber hinaus sind Kaplan-Meier-Schätzer des PFS zu den festgelegten Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten mit dem zweiseitigen 95 %-KI angegeben.

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 progressionsfreies Überleben (PFS) 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
BESTINY-Breast03	niedrig	ja (BICR)	ja	ja	ja	niedrig (BICR)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Bewertung gemäß BICR

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Die Tumorprogression wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet. Der Endpunkt PFS wurde anhand des Full Analysis Sets (FAS) erhoben, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Studienteilnehmer*innen nach der Behandlung und der Strata analysiert wurden, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig einzuschätzen.

Bewertung gemäß Prüfarztbeurteilung (ergänzende Darstellung)

Der Endpunkt PFS gemäß Prüfarztbeurteilung wurde unverblindet ergänzend zum BICR durch den behandelnden Prüfarzt erhoben, der aufgrund des unverblindeten Studiendesigns wissen konnte, welches Studienmedikament verabreicht wurde. Die Tumorprogression wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet. Der Endpunkt PFS wurde anhand des FAS erhoben, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Studienteilnehmer*innen nach der Behandlung und der Strata analysiert wurden, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gemäß Prüfarztbeurteilung ist als hoch zu bewerten.

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie **DESTINY-Breast03**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**
Patient*innen mit Ereignissen, n (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
„Progressive Erkrankung“	80 (30,7)	152 (57,8)
„Tod“	7 (2,7)	6 (2,3)
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a] Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	 0,2840 [0,2165; 0,3727] < 0,000001	
Patient*innen ohne Ereignisse (zensiert), n (%)	174 (66,7)	105 (39,9)
„Fortlaufend ohne Ereignis“	128 (49,0)	49 (18,6)
„Adäquate Tumorbeurteilung nicht mehr verfügbar“	27 (10,3)	31 (11,8)
„Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumorbeurteilungen“	8 (3,1)	12 (4,6)
„Zurückgezogene Einverständniserklärung“	7 (2,7)	6 (2,3)
„Keine Tumorbeurteilung zur post-Baseline“	3 (1,1)	7 (2,7)
„Keine Tumorbeurteilung zur Baseline“	1 (0,4)	0
„Lost-to-follow-up“	0	0

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
Medianes PFS (Monate) [95 %-KI] [b]	n.b. [18,5; n.b.]	6,8 [5,6; 8,2]
KM-Schätzer des Anteils progressionsfreier, überlebender Patient*innen zu festen Zeitpunkten [c]		
PFS-Rate (%) nach 3 Monaten [95 %-KI]	96,1 [92,8; 97,9]	69,5 [63,3; 74,9]
PFS-Rate (%) nach 6 Monaten [95 %-KI]	88,4 [83,7; 91,8]	51,7 [45,1; 57,9]
PFS-Rate (%) nach 9 Monaten [95 %-KI]	79,9 [74,3; 84,4]	41,4 [34,9; 47,8]
PFS-Rate (%) nach 12 Monaten [95 %-KI]	75,8 [69,8; 80,7]	34,1 [27,7; 40,5]
PFS-Rate (%) nach 18 Monaten [95 %-KI]	60,1 [52,5; 67,0]	27,3 [20,7; 34,2]
PFS-Rate (%) nach 24 Monaten [95 %-KI]	50,5 [39,9; 60,2]	25,3 [18,4; 32,9]

a: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS. Ein Hazard Ratio von < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres progressionsfreies Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

b: Der Median des PFS wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

c: KM-Schätzer aus der KM-Analyse mit zweiseitigem 95 %-KI für die PFS-Rate zum angegebenen Zeitpunkt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; PFS: progressionsfreies Gesamtüberleben; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier.

Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
Patient*innen mit Ereignissen, n (%)	78 (29,9)	168 (63,9)
„Progressive Erkrankung“	71 (27,2)	161 (61,2)
„Tod“	7 (2,7)	7 (2,7)
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a] Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	 0,2649 [0,2011; 0,3489] < 0,000001	
Patient*innen ohne Ereignisse (zensiert), n (%)	183 (70,1)	95 (36,1)
„Fortlaufend ohne Ereignis“	139 (53,3)	56 (21,3)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
„Adäquate Tumorbeurteilung nicht mehr verfügbar“	24 (9,2)	21 (8,0)
„Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumorbeurteilungen“	9 (3,4)	6 (2,3)
„Zurückgezogene Einverständniserklärung“	7 (2,7)	7 (2,7)
„Keine Tumorbeurteilung zur post-Baseline“	3 (1,1)	4 (1,5)
„Keine Tumorbeurteilung zur Baseline“	1 (0,4)	1 (0,4)
„Lost-to-follow-up“	0	0
Medianes PFS (Monate) [95 %-KI] [b]	25,1 [22,1; n.b.]	7,2 [6,8; 8,3]

a: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS). Ein Hazard Ratio von < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres progressionsfreies Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

b: Der Median des PFS wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; PFS: progressionsfreies Gesamtüberleben; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier.

Eine Krankheitsprogression geht mit einer verstärkten Symptomlast einher, aus der sich negative Konsequenzen für die Lebensqualität und eine insgesamt schlechtere Prognose ergeben (11). Hieraus erschließt sich eindrücklich die Bedeutsamkeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzgl. der Vermeidung einer sich verschlechternden Morbidität und damit dem Erhalt der Lebensqualität, was für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz ist.

Die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR-Beurteilung aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Im Beobachtungszeitraum wurden im Verumarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd insgesamt 87/261 Patient*innen (33,3 %) mit Ereignissen verzeichnet, aufgegliedert in 80/261 Patient*innen (30,7 %) mit progressiver Erkrankung sowie 7/261 Todesfällen (2,7 %). In der Kontrollgruppe wurden bei 158/263 Patient*innen (60,1 %) entsprechende Ereignisse festgestellt, wobei 152/263 Patient*innen (57,8 %) eine progressive Erkrankung und 6/263 Patient*innen (2,3 %) einen Todesfall erlitten. Gemäß BICR-Beurteilung zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS in Folge einer Therapie mit T-DXd (HR = 0,2840; 95 %-KI [0,2165; 0,3727]; p < 0,000001), sodass das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, gegenüber der Kontrollgruppe mit T-DM1-behandelten Patient*innen um 72 % erheblich reduziert war.

Die entsprechende mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) wurde im Verumarm unter Behandlung mit T-DXd nicht erreicht (95 %-KI [18,5; n.b.]). Im Kontrollarm betrug das mediane PFS 6,8 Monate (95 %-KI [5,6; 8,2]). Im Hinblick auf die derzeitige Therapiesituation der Patient*innen ist eine solche, dreifache Verlängerung des PFS im höchsten Maße relevant. Im Verlauf der anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmten progressionsfreien Überlebensraten zu festen Zeitpunkten zeigte sich nach 12 Monaten eine geschätzte PFS-Rate von 75,8 % (95 %-KI [69,8; 80,7]) für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, während die entsprechende geschätzte PFS-Rate mit der Kontrollbehandlung T-DM1 34,1 % (95 %-KI [27,7; 40,5]) betrug.

Die Robustheit der Ergebnisse zeigt das progressionsfreie Überleben nach Beurteilung durch den Prüfarzt, welches sich mit der BICR Auswertung deckt. Die Ergebnisse des Endpunkts PFS gemäß Prüfarztbeurteilung aus der Studie DESTINY-Breast03 für das FAS sind in der Tabelle 4-30 dargestellt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) betrug im Behandlungsarm unter T-DXd-Therapie 25,1 Monate (95 %-KI [22,1; n.b.]), während das mediane PFS bei der Kontrollbehandlung mit T-DM1 bei 7,2 Monaten (95 %-KI [6,8; 8,3]) lag. Auch diese Studienergebnisse gemäß Prüfarztbeurteilung zeigen eine statistisch signifikante und erhebliche Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden (HR = 0,2649; 95 %-KI [0,2011; 0,3489]; p < 0,000001).

In der Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt PFS grafisch aufbereitet. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme trennen sich bereits im zweiten Behandlungsmonat deutlich voneinander und verlaufen über den gesamten Beobachtungszeitraum weiterhin deutlich separiert voneinander.

Insgesamt zeigt sich somit konsistent sowohl bei der Bestimmung des PFS gemäß Beurteilung nach BICR als auch gemäß Prüfarztbeurteilung ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit T-DXd. Für Brustkrebspatient*innen ergibt sich somit ein um 72 % (BICR-Beurteilung) bzw. 74 % (Prüfarztbeurteilung) reduziertes Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden. Für die Betroffenen stellt dies einen klinisch sehr bedeutsamen und erheblichen Therapieerfolg im Hinblick auf eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des PFS und der damit einhergehenden langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

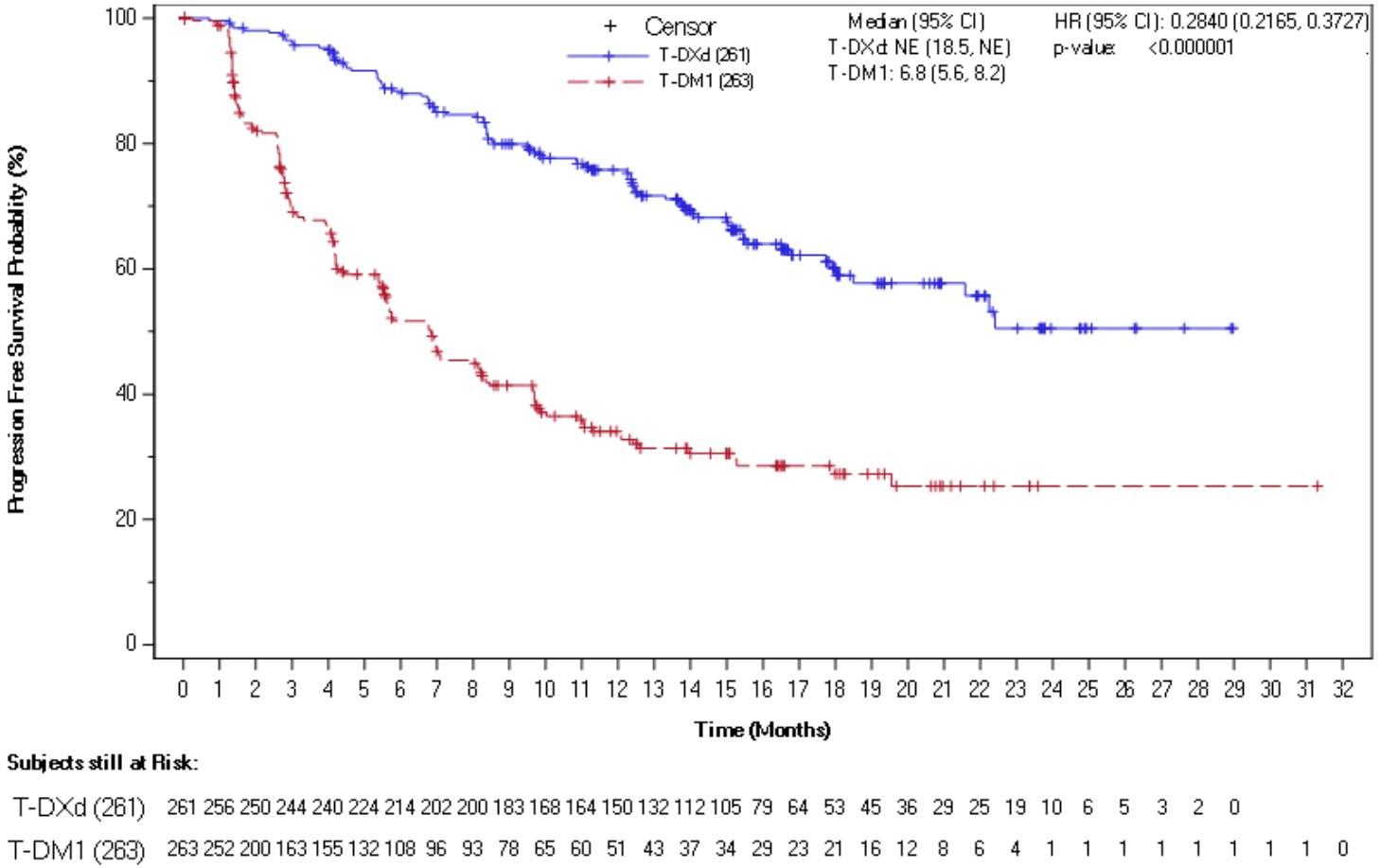


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03 gemäß BICR (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

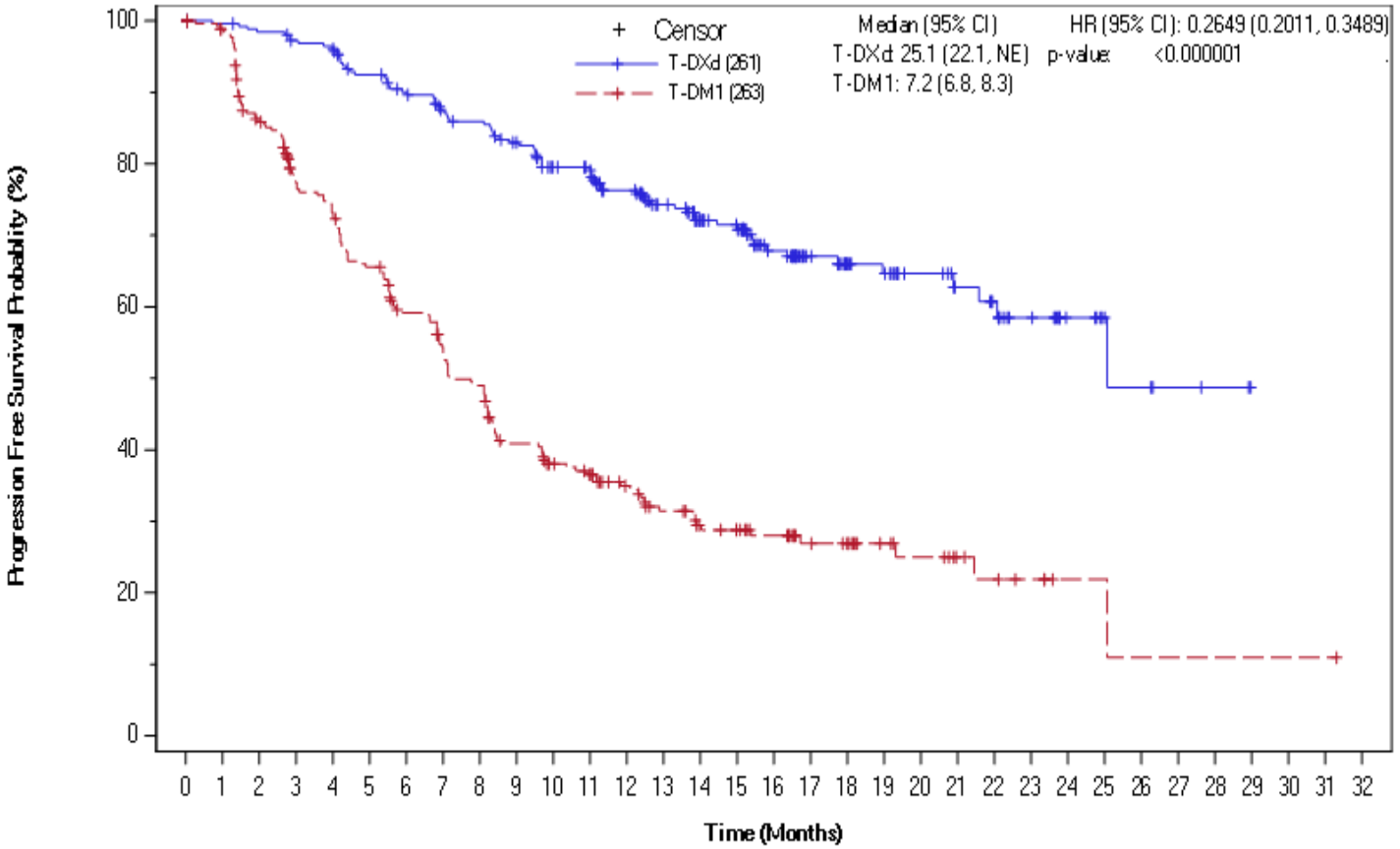


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03 gemäß Prüfarztbeurteilung (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.3 Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Tumoransprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	Für den Endpunkt Tumoransprechen wurden folgende Operationalisierungen gewählt: bestätigte Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR), beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percent change in the sum of the diameter of measurbale tumors, BPC), Zeit bis zum Ansprechen (engl. time to response, TTR) und Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR). *Datenerhebung* Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) von Brust, Unterleib, Becken, Gehirn und allen weiteren Tumorherden zur Baseline, d.h. zum Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung für die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd sowie des Kontrollarms mit T-DM1, unabhängig vom Behandlungszyklus. Die Tumorbeurteilungen basierten dabei auf den zur Baseline identifizierten Tumoren sowie allen, zusätzlich auftretenden Tumoren. Bei Verdacht auf das Fortschreiten der Erkrankung wurde eine außerplanmäßige Untersuchung durchgeführt. Die Erhebung des Endpunktes Tumoransprechen basiert auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurden die Daten durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.1 bewertet. Alle während der klinischen Studie erhobenen Daten wurde hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern an eine zentrale Stelle übermittelt. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Zur Stratifizierung wurde in den entsprechenden Analysen gemäß dem Interactive Voice/Web Response System (IxRS) anhand der Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen adjustiert. ***Gesamtansprechrate*** *Definition* Die bestätigte Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR) ist definiert als der Anteil an Patient*innen in den Kategorien des besten Gesamtansprechens (engl. best overall response, BOR) bestätigtes „vollständiges Ansprechen“ (engl. complete response, CR) oder „partielles Ansprechen“ (engl. partial response, PR). BOR ist das beste bestätigte Ansprechen, das vom

Studie	Operationalisierung
	Beginn der Studienmedikation bis zum Auftreten von Krankheitsprogression, Tod oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, festgestellt wurde. Die Spezifizierung und Details der Erhebung des BOR sind im Abschnitt 8.2.1.3 des SAP V1.3 erläutert. Patient*innen, bei denen zur Baseline ein nicht bestimmbarer Tumorstatus vorlag, wurden nur dann in die Analyse eingeschlossen, wenn später eine CR beobachtet wurde. *Datenanalyse* Die Anzahl und der Anteil der Patient*innen in jeder Kategorie des BOR, d.h. CR, PR, „stabile Erkrankung“ (engl. stable disease, SD), „progressive Erkrankung“ (engl. progressive disease, PD) und „nicht bestimmbares Ansprechen“ (engl. not evaluable, NE), sind nach Behandlungsgruppen angegeben. Die ORR (CR + PR) mit dem zweiseitigen 95 %-KI, berechnet anhand der Clopper-Pearson-Methode für einzelne Anteile, ist dargestellt. Das Odds Ratio (OR) und das entsprechende 95 %-KI wurden anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodels bestimmt. Das Relative Risiko (RR) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Absolute Risikoreduktion (ARR) wurde von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. Der p-Wert wurde anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. ***Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers*** *Definition* Es wurde die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change of sum of the diameter of measurable tumors, BPC) als minimaler post-Baseline-Wert des Tumordurchmessers relativ zur Baseline je Behandlungsgruppe bestimmt. Die Tumorbeurteilung zum Screening wurde als Baseline verwendet. *Datenanalyse* Die deskriptive Statistik sowie ein entsprechendes Wasserfalldiagramm sind je Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wurden die Mittelwertdifferenz, das 95 %-KI und der p-Wert anhand eines linearen Models bestimmt, welches für Behandlung und Baseline-Wert adjustiert. Hedges’g wurde definiert als die standardisierte Mittelwertdifferenz. Es wurden ausschließlich Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zur Baseline in die Analyse einbezogen. Zudem wurden alle verfügbaren Bewertungen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung berücksichtigt. ***Zeit bis zum Ansprechen*** *Definition* Die Zeit bis zum Tumoransprechen (engl. time to response, TTR) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR). TTR wurde nur für Patient*innen mit bestätigter CR oder PR erhoben. Studienteilnehmer*innen, die bis zum Datenschnitt keine CR oder PR erreichten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln für TTR finden sich im Abschnitt 8.2.1.4 des SAP V1.3. *Datenanalyse* Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse zur TTR sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt (Ereigniszeitanalyse). Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit Ereignis (bestätigte CR oder PR) wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test angewendet. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitigen 95 %-KI wurde mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. ***Dauer des Ansprechens*** *Definition* Die Dauer des Tumoransprechens (engl. duration of response, DoR) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) und dem

Studie	Operationalisierung
	Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patient*innen aus beliebiger Ursache. DoR wurde nur für Patient*innen mit bestätigter CR oder PR erhoben. Studienteilnehmer*innen, die bis zum Datenschnitt progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln für DoR finden sich im Abschnitt 8.2.1.4 des SAP V1.3. *Datenanalyse* Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse zur DoR sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt (Ereigniszeitanalyse). Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit Ereignis („progressive Erkrankung“, Tod“) wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test angewendet. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitigen 95 %-KI wurde mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen 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
DESTINY-Breast03	niedrig	ja (BICR)	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Operationalisierungen des Endpunkts Tumoransprechen wurden durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben. Der

Endpunkt Tumoransprechen wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Studienteilnehmer*innen nach der Behandlung und der Strata analysiert wurden, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzuschätzen.

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

Gesamtansprechrate

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Gesamtansprechrate (ORR) gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie **DESTINY-Breast03**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**
„Vollständiges Ansprechen“ (CR), n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
„Partielles Ansprechen“ (PR), n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
„Stabile Erkrankung“ (SD), n (%)	44 (16,9)	112 (42,6)
„Progressive Erkrankung“ (PD), n (%)	3 (1,1)	46 (17,5)
„Nicht bestimmbares Ansprechen“, n (%)	6 (2,3)	15 (5,7)
Bestätigte Gesamtansprechrate (ORR = PR + CR)		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95 %-KI [a]	[74,3; 84,4]	[28,5; 40,3]
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1		
OR [95 %-KI] [b]	7,54 [5,08; 11,20]	
RR [95 %-KI] [c]	2,33 [1,95; 2,78]	
ARR [95 %-KI] [d]	0,455 [0,376; 0,534]	
p-Wert [e]	< 0,0001	

a: Zweiseitiges 95 %-KI berechnet anhand der Clopper-Pearson-Methode für einzelne Anteile.

b: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodels.

c: RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert.

e: p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS.

Studie **DESTINY-Breast03**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; BOR: engl. best overall response, bestes Gesamtansprechen; CR: engl. complete response, vollständiges Ansprechen; PR: engl. partial response, partielles Ansprechen; SD: engl. stable disease, stabile Erkrankung; PD: engl. progressive disease, progressive Erkrankung; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate; KI: Konfidenzintervall; OR: engl. odds ratio; RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion; BICR: engl. blinded independent central review.		

Die Ergebnisse der bestätigten Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR) gemäß BICR aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Von den fünf Ansprechkategorien deuten „Vollständiges Ansprechen (CR)“ und „Partielles Ansprechen (PR)“ auf eine Verbesserung des Zustandes der Patient*in hin, da sie mit einer deutlichen Abnahme der Tumorlast einhergehen. In beiden Ansprechkategorien ist die T-DXd-Behandlung dem Kontrollarm numerisch überlegen. Die meisten Patient*innen des Kontrollarmes T-DM1 befanden sich in der Kategorie „Stabile Erkrankung (SD)“. In den Kategorien „Progressive Erkrankung (PD)“ und „Nicht bestimmbares Ansprechen“ befindet sich ein vergleichsweise größerer Anteil von Patient*innen mit T-DM1-Therapie gegenüber der T-DXd-Therapie.

Daher wurde nach der BICR-Beurteilung im Verumarm eine bestätigte Gesamtansprechrate (ORR = CR + PR) von 79,7 % (95 %-KI [74,3; 84,4]; 208/261 Patient*innen) erreicht, während die ORR im Kontrollarm nur 34,2 % (95 %-KI [28,5; 40,3]; 90/263 Patient*innen) betrug. Die ORR lag somit unter T-DXd-Therapie um 45,5 %-Punkte höher als bei T-DM1-behandelten Patient*innen. Somit ergab sich für das Gesamtansprechen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit T-DXd (OR = 7,54; 95 %-KI [5,08; 11,20]; RR = 2,33; 95 %-KI [1,95; 2,78]; ARR = 0,455; 95 %-KI [0,376; 0,534]; $p < 0,0001$).

Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) relativ zur Baseline gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) (%) (Minimaler post-Baseline-Wert)		
n	245	228
Mittelwert (STD)	-67,6 (30,10)	-31,5 (43,05)
Median (Min; Max)	-70,0 (-100; 24)	-27,0 (-100; 97)
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a]		
Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	-36,21 [-42,78; -29,64]	
p-Wert	< 0,0001	
Hedges'g [95 %-KI]	-0,9778 [-1,1686; -0,7870]	

a: Mittelwertdifferenz, 95 %-KI und p-Wert bestimmt anhand eines linearen Models, welches für Behandlung und Baseline-Wert adjustiert. Hedges'g ist definiert als die standardisierte Mittelwertdifferenz.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: in die Analyse einbezogene Patient*innen; Min: Minimum; Max: Maximum; STD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; BICR: engl. blinded independent central review.

Die Ergebnisse für die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change of sum of the diameters of measurable tumors, BPC) aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) sind in Tabelle 4-34 aufgeführt. Basierend auf der Tumorbeurteilung nach BICR wurde die prozentuale Änderung des minimalen post-Baseline-Wertes relativ zur Baseline ermittelt. Im Verumarm mit T-DXd-Therapie konnte im Durchschnitt eine beste prozentuale Verringerung des Tumordurchmessers um -67,6 %-Punkte (STD: 30,10; Median = -70,0) erreicht werden. Unter der Kontrollbehandlung mit T-DM1 wurde im Durchschnitt eine beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers um -31,5 %-Punkte (STD: 43,05; Median = -27,0) erlangt. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen fiel die beste prozentuale Verringerung des Tumordurchmesser bei Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, statistisch signifikant höher aus als unter der Therapie mit T-DM1 (Mittelwertdifferenz: -36,21; 95 %-KI [-42,78; -29,64]; Hedges'g: -0,9778; 95 %-KI [-1,1686; -0,7870]; $p < 0,0001$).

In Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 sind die beste prozentuale Veränderung des Tumordurchmessers als Wasserfalldiagramme der jeweiligen Behandlungsgruppe dargestellt. Je Behandlungsgruppe wird die beste prozentuale Veränderung, d.h. der minimale post-Baseline-Wert relativ zur Baseline, für jeden einzelnen Patient*innen gezeigt, wobei die vertikalen Linien die sortierten Werte der prozentualen Veränderungen angeben. Die rote Linie

bei 20 % zeigt eine progressive Erkrankung an, während die schwarze Linie bei -30 % ein partielles Ansprechen anzeigt. Im Vergleich der beiden Abbildungen wird deutlich, dass unter T-DXd-Therapie nahezu alle Patient*innen eine Verringerung ihres Tumordurchmessers erfuhren und somit von der Behandlung profitierten, wobei bei etwa einem Viertel der Patient*innen, welche T-DM1 erhielten, gegenteilig eine Vergrößerung des Tumordurchmessers festzustellen war.

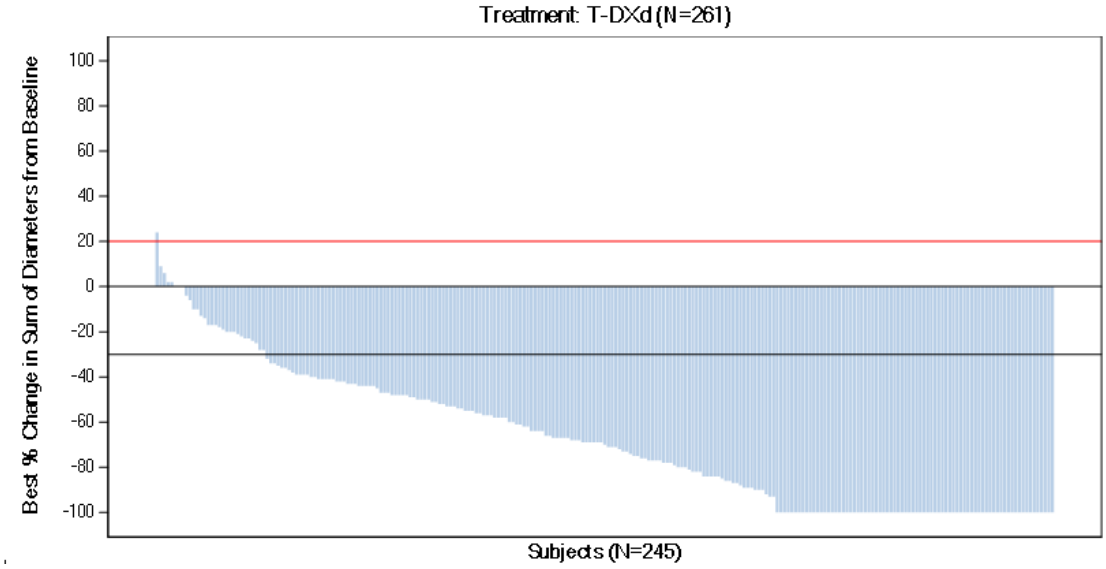


Abbildung 4-6: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 im Verumarm mit T-DXd (FAS)

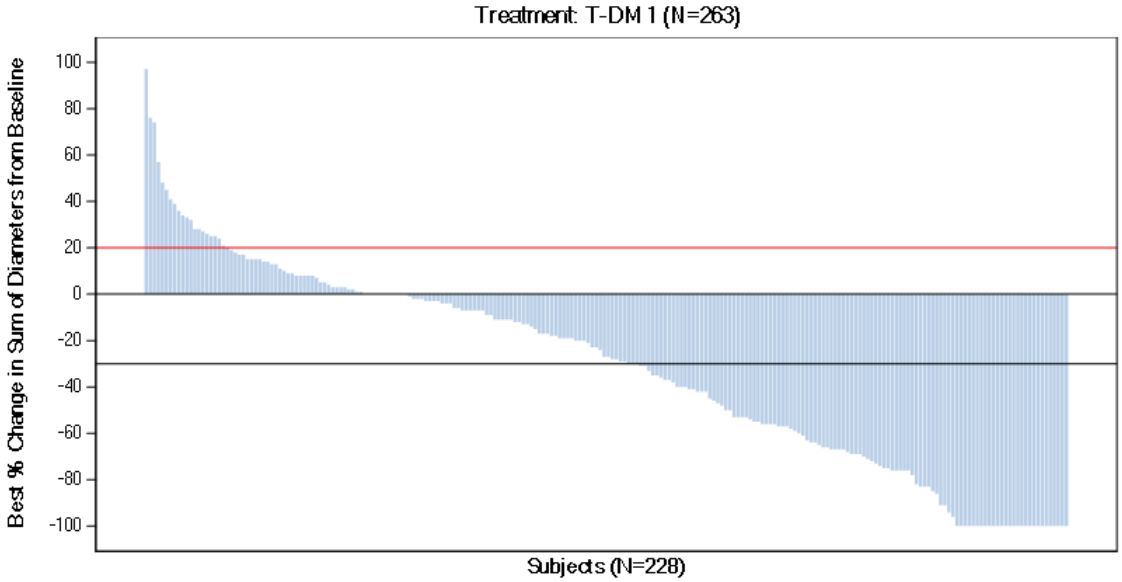


Abbildung 4-7: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers gemäß BICR der Studie DESTINY-Breast03 in der Kontrollgruppe mit T-DM1 (FAS)

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) als bestätigte CR oder PR gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie **DESTINY-Breast03**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**
Patient*innen mit Ereignis, n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a] Hazard Ratio p-Wert	 2,6378 [2,0556; 3,3848] < 0,0001	
Median (Monate) [95 %-KI] [b]	2,7 [2,0; 2,8]	n.b. [8,1; n.b.]

a: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS. Ein Hazard Ratio von > 1,0 weist auf eine höhere Ereignisrate und ein schnelleres Ansprechen unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

Abkürzungen: N: Anzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; CR: engl. complete response, vollständiges Ansprechen; n.b.: nicht bestimmbar; PR: engl. partial response, partielles Ansprechen; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; BICR: engl. blinded independent central review.

Die Ergebnisse der Zeit bis zum Tumoransprechen (engl. time to response, TTR) gemäß BICR aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 208/261 Patient*innen (79,7 %) unter T-DXd-Therapie und 90/263 Patient*innen (34,2 %) unter T-DM1-Behandlung ein Tumoransprechen erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen für mit T-DXd-behandelte Patient*innen betrug 2,7 Monate (95 %-KI [2,0; 2,8]), wobei dies mit einer T-DM1-Therapie nicht bestimmbar war (95 %-KI [8,1; n.b.]). Es zeigte sich somit ein statistisch signifikant schnelleres Ansprechen auf die Behandlung mit T-DXd (HR = 2,6378; 95 %-KI [2,0556; 3,3848]; p < 0,0001). Patient*innen, welche mit T-DXd behandelt wurden, erfuhren ein wesentlich schnelleres Ansprechen auf die Therapie. In Abbildung 4-8 sind die Kaplan-Meier-Analysen der Analyse der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) grafisch aufbereitet.

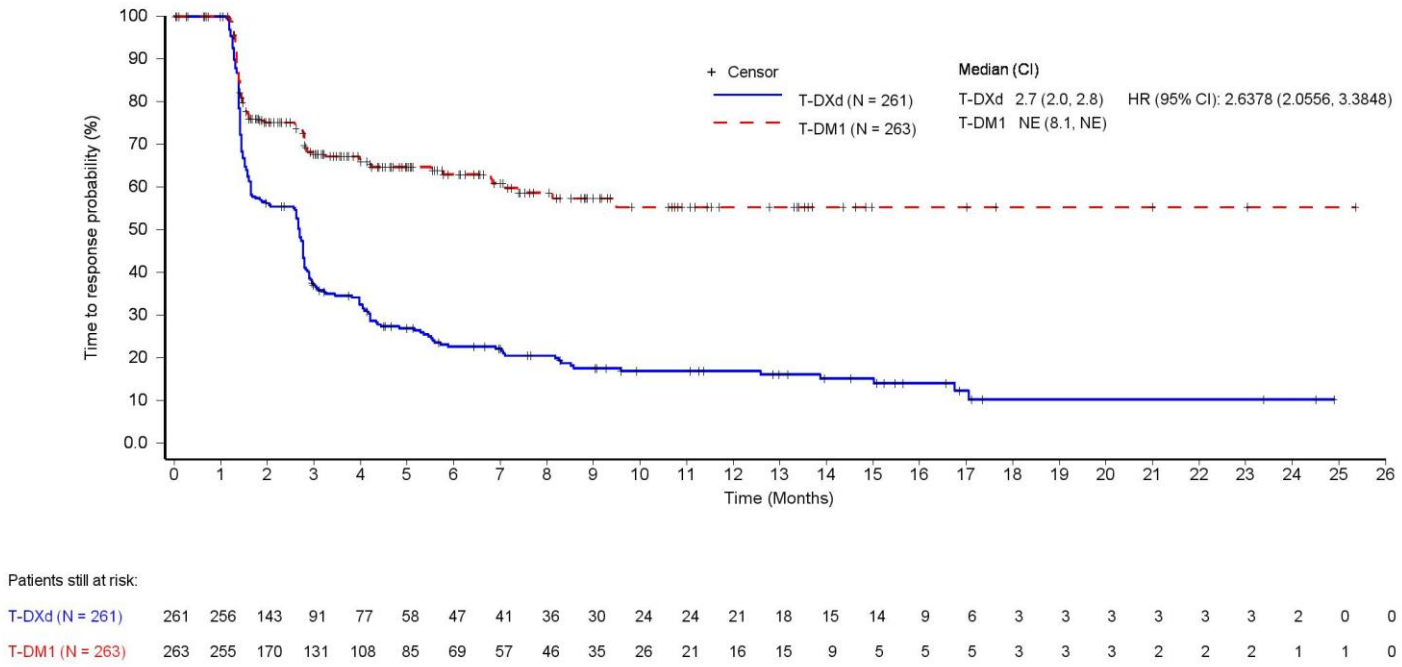


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) mit bestätigter CR oder PR gemäß BICR aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**
Patient*innen mit CR/PR	208	90
Patient*innen mit Ereignis, n (%)	58 (27,9)	31 (34,4)
„Progressive Erkrankung“	55 (26,4)	31 (34,4)
„Tod“	3 (1,4)	0
Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1 [a]		
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,6076 [0,3877; 0,9523]	
p-Wert	0,0289	
Patient*innen ohne Ereignis (zensiert), n (%)	150 (72,1)	59 (65,6)
„Fortlaufend ohne Ereignis“	119 (57,2)	39 (43,3)
„Adäquate Tumorbeurteilung nicht mehr verfügbar“	19 (9,1)	14 (15,6)
„Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumorbeurteilungen“	6 (2,9)	4 (4,4)
„Zurückgezogene Einverständniserklärung“	6 (2,9)	2 (2,2)
„Lost-to-follow-up“	0	0
Median (Monate) [95 %-KI] [b]	n.b. [20,3; n.b.]	n.b. [12,6; n.b.]

a: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS. Ein Hazard Ratio von < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres Ansprechen unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

b: Median der ersten Verschlechterung berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset gegenüber den in die Analyse einbezogenen Patient*innen; CR: engl. complete response, vollständiges Ansprechen; PR: engl. partial response, partielles Ansprechen; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens, BICR: engl. blinded independent central review; n.b.: nicht bestimmbar; KI: Konfidenzintervall.

In Tabelle 4-36 sind die Ergebnisse der Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR) aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Full Analysis Set (FAS) dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten 208/261 Patient*innen unter Therapie mit T-DXd und 90/263 Patient*innen unter T-DM1-Behandlung ein Tumoransprechen erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (T-DXd: 95 %-KI [20,3; n.b.] bzw. T-DM1: 95 %-KI [12,6; n.b.]). Die Dauer des Tumoransprechens, d.h. die Dauer zwischen dem ersten Ansprechen (bestätigte CR oder PR) bis zum Zeitpunkt des

Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aus beliebiger Ursache war unter T-DXd-Therapie statistisch signifikant verlängert gegenüber Patient*innen, die mit T-DM1 behandelt wurden (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3877; 0,9523]; p = 0,0289). In Abbildung 4-9 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen der Analyse der Dauer des Ansprechens (DoR) grafisch aufbereitet.

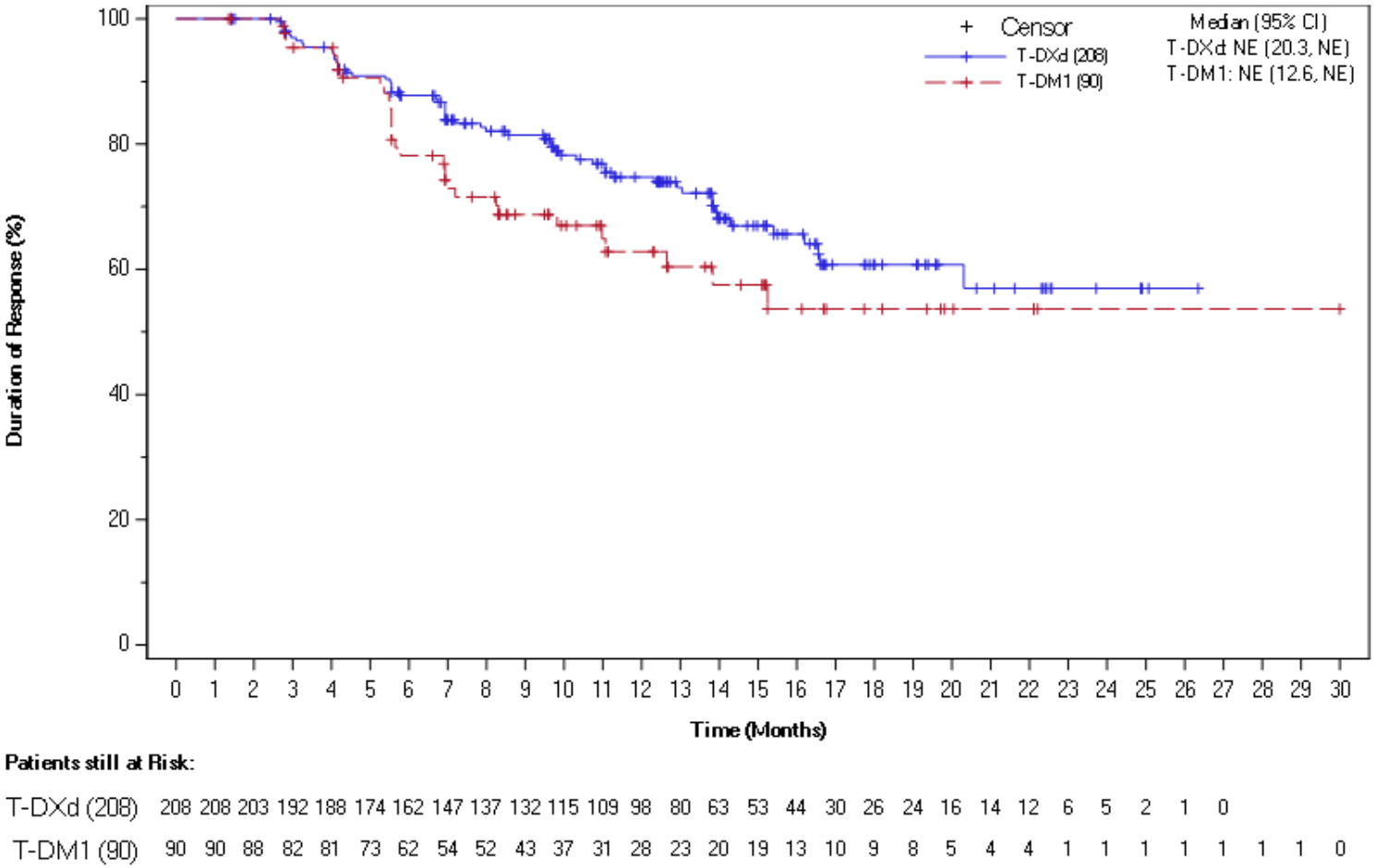


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) mit bestätigter CR oder PR gemäß BICR der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). NE: nicht bestimmbar; CI: Konfidenzintervall.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bei dem Tumoransprechen gemäß BICR-Beurteilung handelt es sich um einen klinisch bedeutsamen und für die Brustkrebspatient*innen höchst relevanten Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit ihrer Krebstherapie. Die vorliegenden Daten zeigen eine insgesamt fast doppelt so hohe Ansprechrate (ORR) bei der Behandlung mit T-DXd als unter T-DM1 mit 79,7 % gegenüber 34,2 % (OR = 7,54; 95 %-KI [5,08; 11,20]; RR = 2,33; 95 %-KI [1,95; 2,78]; ARR = 0,455; 95 %-KI [0,376; 0,534]; p < 0,0001). Dabei ist bei den mit T-DXd behandelten Patient*innen sowohl der Anteil mit einem vollständigen Ansprechen (CR) als auch mit einem partiellen Ansprechen (PR) deutlich höher. Auch die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist bei T-DXd deutlich kürzer (HR = 2,6378; 95 %-KI [2,0556; 3,3848]; p < 0,0001), wobei die Dauer des Ansprechens dagegen statistisch signifikant verlängert ist (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3877; 0,9523]; p = 0,0289).

Wie anhand sämtlicher Operationalisierungen gezeigt wurde, wird die Tumormasse mit T-DXd-Therapie somit deutlich und rasch reduziert bzw. stabilisiert, was zu einer Verminderung oder Stabilisierung der Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, führen kann (41). Demnach steht eine Verkleinerung der Tumore durch T-DXd auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von schwerwiegenden Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumorlast verursacht werden. Anhand der gewählten Operationalisierungen wird das Tumoransprechen mehrdimensional betrachtet, indem neben den Ansprechraten und der Qualität des Ansprechens auch die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) sowie die Dauer des Ansprechens (DoR) erhoben wurden. Der Endpunkt Tumoransprechen besitzt eine hohe klinische Aussagekraft sowie Patientenrelevanz zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Insgesamt belegen die Ergebnisse des Endpunkts Tumoransprechen gemäß BICR-Bewertung in der Gesamtschau der Operationalisierungen gleichgerichtet einen Behandlungsvorteil der Therapie mit T-DXd, welcher auch aus klinischer Sicht von hoher Relevanz für die Brustkrebspatient*innen ist.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.4 Gesamthospitalisierung – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Die Gesamthospitalisierung wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung. *Datenerhebung* Die Analyse des Endpunkts Gesamthospitalisierung basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Der Hospitalisierungsstatus wurde kontinuierlich für die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 erfasst. Der Hospitalisierungsstauts erfolgte anhand der Komponenten Zeitpunkt der Aufnahme, Zeitpunkt der Entlassung, Hauptgrund für den Aufenthalt und Entlassungsstatus. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Es wurden Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode post-hoc durchgeführt, um die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung festzustellen. Die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt und die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit Ereignis „Hospitalisierung“ sind angegeben. Der Behandlungszeitraum der Studie war definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der ersten Dosis bis zu 47 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Es wurden lediglich Hospitalisierungen während des definierten Behandlungszeitraums in die Analyse einbezogen. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurden die Hospitalisierungsereignisse beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response Systems (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Daten zur Gesamthospitalisierung wurden unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamthospitalisierung adäquat umgesetzt. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung spielt das offene Studiendesign eine untergeordnete Rolle. Regionale Unterschiede im Versorgungskontext können allerdings ein gewisses Verzerrungspotenzial bergen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
Gesamthospitalisierung	18 (6,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	19 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,9303 [0,4880; 1,7733] 0,8261

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse für die Gesamthospitalisierung aus der Studie DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd basieren auf dem Full Analysis Set (FAS) und sind in Tabelle 4-39 dargestellt. Dieser patientenrelevante Endpunkt wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Eine Hospitalisierung ist mit direkten Auswirkungen für die Patient*innen verbunden. Insbesondere Patient*innen mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung erfahren durch Krankenhausaufenthalte eine höhere Symptombelastung und intensivere funktionelle Beeinträchtigungen, sodass die Gesamthospitalisierung von direkter Relevanz für die Patient*innen ist (47, 48).

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung wurden im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede verzeichnet (HR = 0,9303; 95 %-KI [0,4880; 1,7733]; p = 0,8261). Während im Verumarm mit T-DXd 18/261 Hospitalisierungen (6,9 %) auftraten, war die Anzahl der Hospitalisierungen in der Kontrollgruppe mit 19/263 Patient*innen (7,2 %) vergleichbar. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). In der Abbildung 4-10 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamthospitalisierung grafisch aufbereitet.

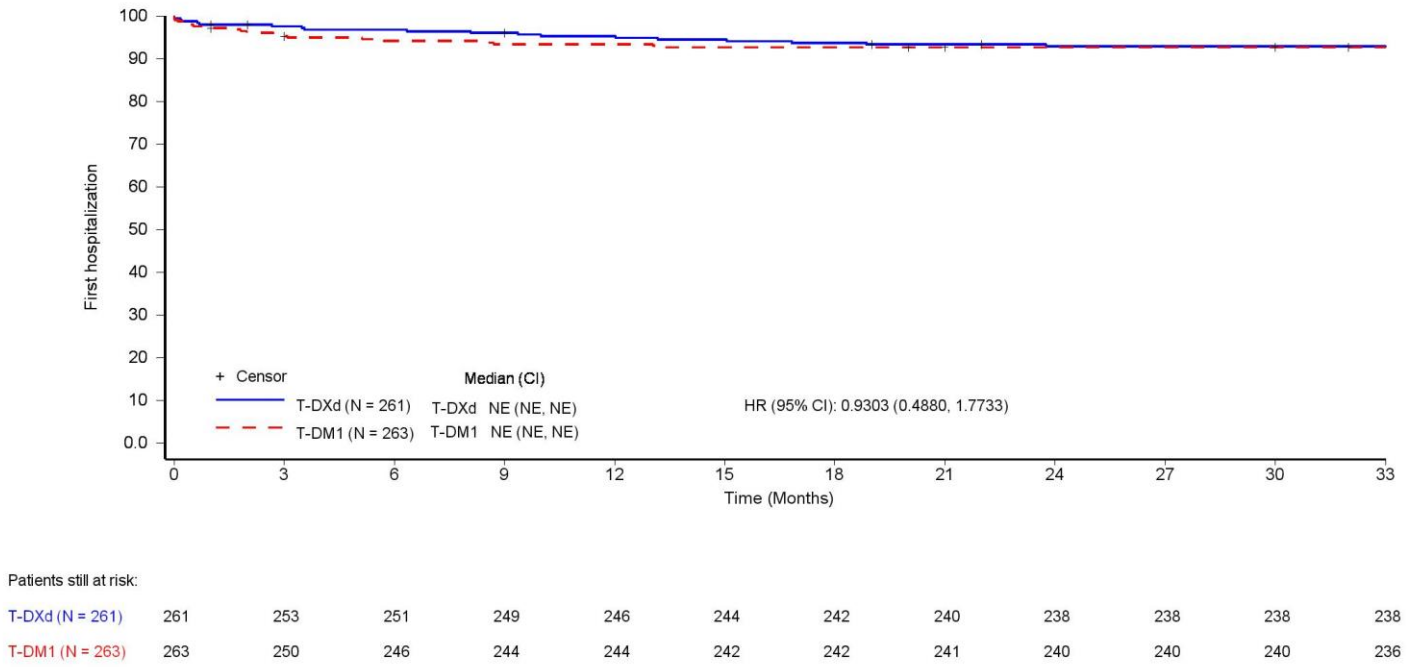


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Der allgemeine Gesundheitszustand der Brustkrebspatient*innen wurde mithilfe des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) gemessen. Der EQ-5D-5L ist ein aus zwei Komponenten bestehendes generisches Instrument zur Beschreibung und Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einem Fragebogen mit fünf Dimensionen und je fünf Antwortmöglichkeiten, sowie aus einer visuellen Analogskala (VAS). Die VAS ist eine 20 cm lange, vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die EQ-5D VAS wurde als quantitatives Maß für den gegenwärtigen allgemeinen Gesundheitszustand durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellt somit einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Morbidität dar. *Datenerhebung* Die Erhebung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+ 7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/Überlebenskontrolle 3 Monate (± 14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. EOT war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Prüfarzt entschied, die Studienbehandlung abzubrechen (+ 7 Tage). Die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten ihren Gesundheitszustand am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die beobachteten EQ-5D VAS Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden je Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst (siehe Anhang 4-G). Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im Skalenwert der EQ-5D VAS post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung des allgemeinen

Studie	Operationalisierung
	Gesundheitszustandes, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten sein musste. Zudem sind im Anhang 4-G die entsprechenden Analysen mit einer Verschlechterung im EQ-5D VAS Skalenwert um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) ergänzend dargestellt. Patient*innen, deren Gesundheitszustand keine klinisch bedeutsame Verschlechterung zeigte, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren Daten zensiert. Patient*innen ohne auswertbare post-Baseline-Werte wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln finden sich im Abschnitt 8.2.3.4 des SAP V1.3. Dabei wurde das Ereignis „Tod“ in diesen post-hoc Analysen nicht als Verschlechterung des Gesundheitszustandes in die Analysen einbezogen. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem Ereignis wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der

VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesundheitszustand adäquat umgesetzt. Bei dem generisch anzuwendenden EQ-5D handelt es sich um ein validiertes und standardisiertes Instrument, das in klinischen Studien regelhaft zum Einsatz kommt. Bei diesem Endpunkt, der auf der Selbsteinschätzung der Patient*innen beruht (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die EQ-5D VAS von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Die entsprechenden Angaben zu vorhandenen Datensätzen für den EQ-5D-5L zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-42 dargelegt. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsalternativen erreicht wurde.

Tabelle 4-42: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite für den EQ-5D-5L aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite**	
	T-DXd (N = 261)	**T-DM1 (N = 263)**
	n (%)	**n (%)**
EQ-5D-5L	251 (96,2)	249 (94,7)

Die Rücklaufquoten des Instruments EQ-5D-5L zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-43 dargelegt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patient*innen. Die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L lagen zur Baseline unter der Behandlung mit T-DXd bei 97,3 % und unter der Therapie mit T-DM1 bei 99,2 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Rücklaufquote von stets deutlich über 70 %. Geringfügige

Unterschiede können sich aufgrund der differierenden medianen Behandlungsdauer von 14,3 Monaten unter der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu 6,9 Monaten unter T-DM1-Behandlung begründen.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des Instruments EQ-5D-5L aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EQ-5D-5L				
Baseline	260	253 (97,3)	262	260 (99,2)
C2D1	251	96 (38,2)	249	110 (44,2)
C3D1	251	245 (97,6)	224	220 (98,2)
C5D1	247	230 (93,1)	194	169 (87,1)
C7D1	232	209 (90,1)	170	152 (89,4)
C9D1	214	195 (91,1)	142	129 (90,8)
C11D1	207	192 (92,8)	123	113 (91,9)
C13D1	196	180 (91,8)	96	92 (95,8)
C15D1	179	166 (92,7)	78	76 (97,4)
C17D1	170	157 (92,4)	68	65 (95,6)
C19D1	151	145 (96,0)	55	51 (92,7)
C21D1	128	113 (88,3)	43	41 (95,3)
C23D1	106	100 (94,3)	35	32 (91,4)
C25D1	82	74 (90,2)	32	28 (87,5)
C27D1	58	48 (82,8)	22	21 (95,5)
C29D1	41	40 (97,6)	16	14 (87,5)
C31D1	29	27 (93,1)	9	7 (77,8)
C33D1	24	20 (83,3)	5	5 (100,0)
C35D1	17	15 (88,2)	3	3 (100,0)
C37D1	10	9 (90,0)	1	1 (100,0)
C39D1	5	3 (60,0)	0	0
C41D1	2	2 (100,0)	0	0
EOT	107	99 (92,5)	189	175 (92,6)
40 Tage Follow-up	33	30 (90,9)	82	79 (96,3)
Langzeit-/ Überlebenskontrolle	60	60 (100,0)	111	111 (100,0)

Studie DESTINY-Breast03	Rücklaufquoten			
	T-DXd (N = 261)		T-DM1 (N = 263)	
	Erwartet n	Erhalten n (%) [a]	Erwartet n	Erhalten n (%) [a]
EQ-5D-5L				
nach weiteren 3 Monaten				

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient*innen unter Behandlung zu jeder Visite.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; C: Zyklus; D: Tag; EOT: engl. end of treatment, Ende der Behandlung; EQ-5D-5L: engl. European quality of life 5 dimensions 5 levels.

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

Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte anhand der EQ-5D VAS aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	T-DXd (N = 261)		T-DM1 (N = 263)		Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]
EQ-5D VAS *(Hauptanalyse)*					
Bestätigte Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	59 (22,6)	n.b. [24,6; n.b.]	67 (25,5)	n.b. [19,6; n.b.]	0,6438 [0,4495; 0,9221] 0,0153
EQ-5D VAS *(supportive Analyse)*					
Erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	91 (34,9)	24,6 [19,4; n.b.]	93 (35,4)	14,4 [12.0; n.b.]	0,7549 [0,5617; 1,0146] 0,0608

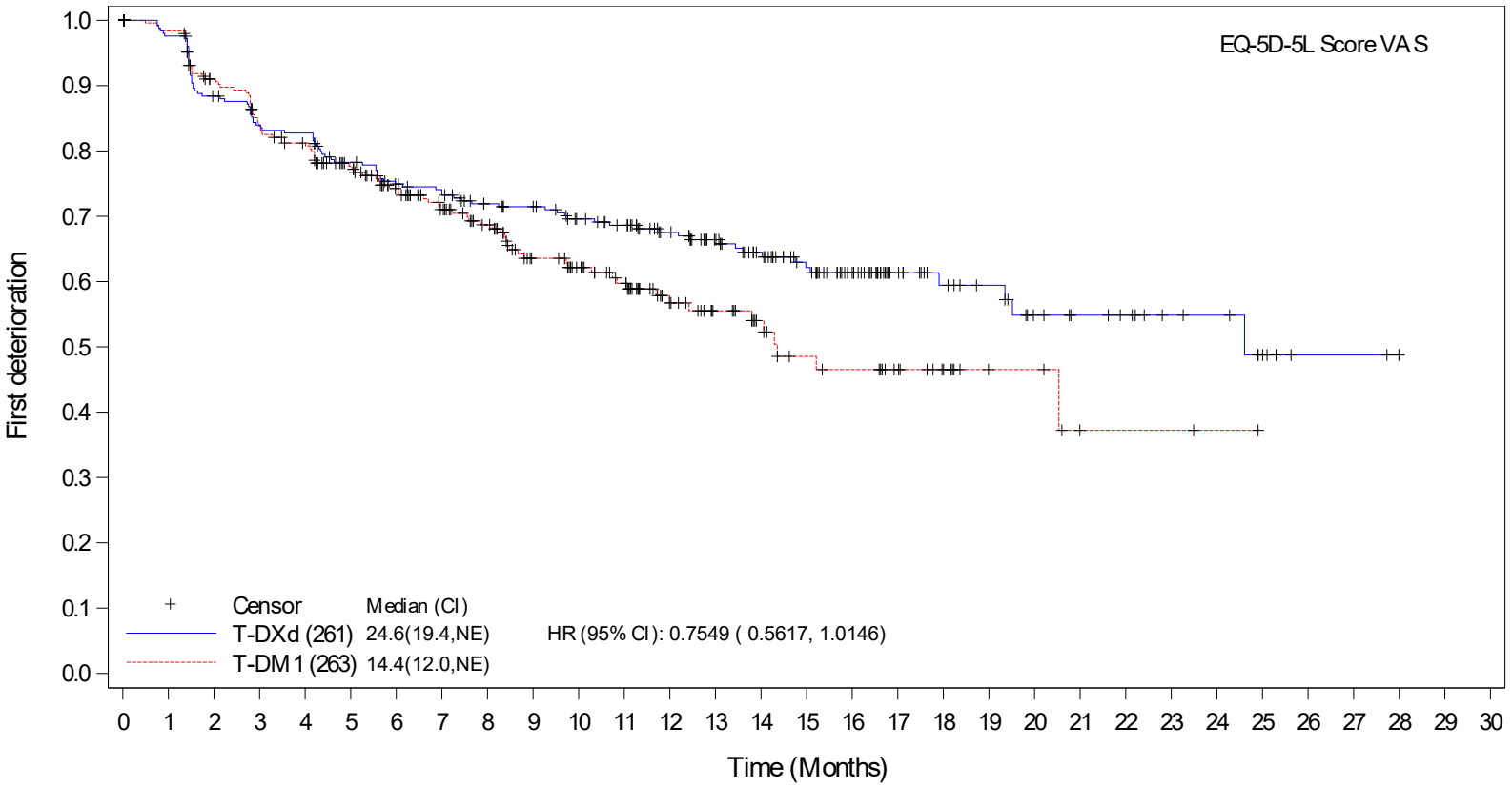
Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Die beobachteten EQ-5D VAS Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels KM-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EQ-5D: engl. European quality of life 5 dimensions; VAS: visuelle Analogskala.					



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	244	220	208	205	190	177	171	160	156	145	138	122	106	92	77	61	39	31	27	20	17	15	11	10	6	2	2	0
T-DM1 (263)	263	244	216	195	185	165	144	128	114	92	83	72	50	40	31	24	22	17	12	6	6	2	2	2	1	0			

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

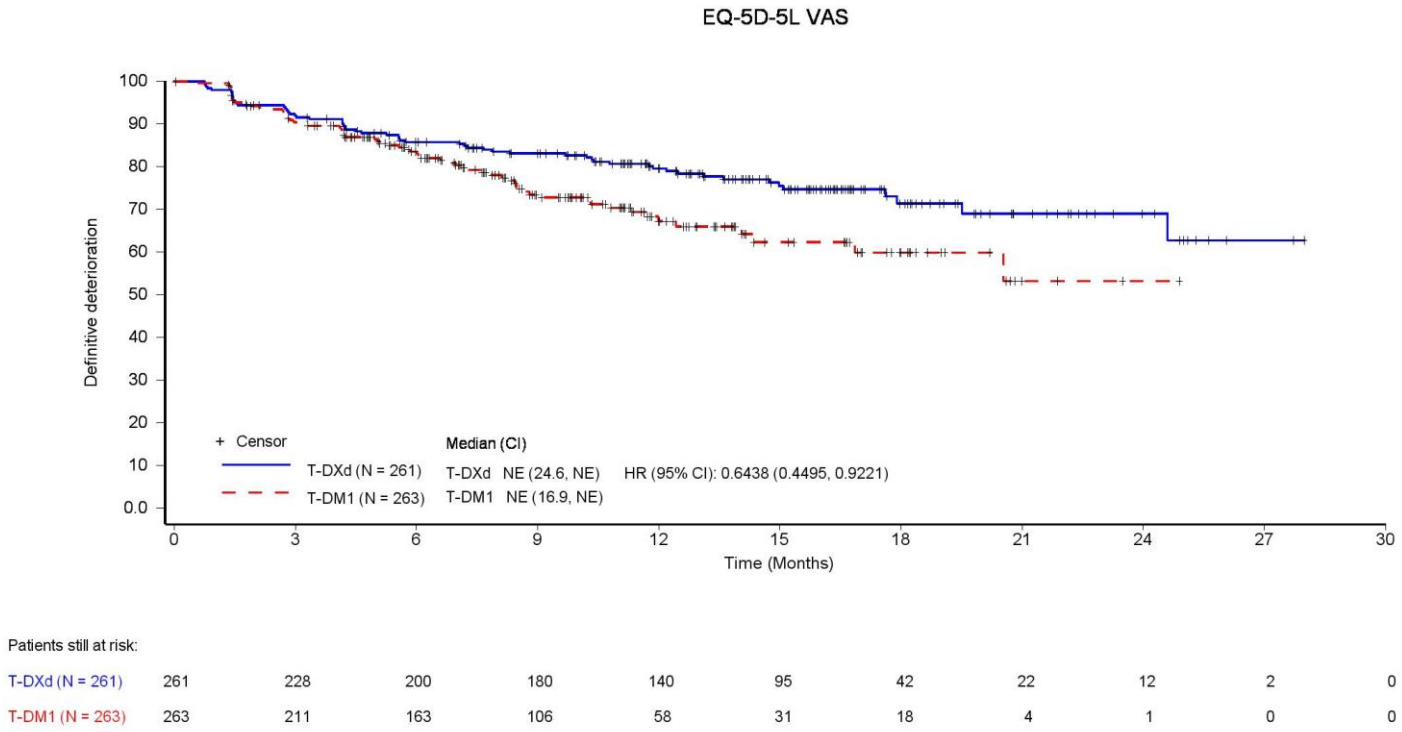


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

Die Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer*innen aus der Studie DESTINY-Breast03, erfasst anhand der EQ-5D VAS, sind in Tabelle 4-44 dargestellt und basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Der patientenberichtete Endpunkt wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. In Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 sind die Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS grafisch dargestellt. Unter der Therapie mit T-DXd wurden 59/261 Patient*innen (22,6 %) mit dem Ereignis einer bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte verzeichnet. In der Kontrollgruppe unter Behandlung mit T-DM1 wurde bei 67/263 Patient*innen (25,5 %) eine entsprechende bestätigte Verschlechterung festgestellt. Der Median für die Hauptanalyse wurde nicht erreicht.

Für die bestätigte Verschlechterung kann ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von mit T-DXd behandelten Patient*innen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 festgestellt werden (HR = 0,6438; 95 %-KI [0,4495; 0,9221]; p = 0,0153). Für die erstmalige Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigt sich ein statistischer Trend zugunsten einer T-DXd-Behandlung im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 (HR = 0,7549; 95 %-KI [0,5617; 1,0146]; p = 0,0608).

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.6 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Das Instrument EORTC QLQ-C30 (engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires), Version 3.0 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Neben fünf funktionalen Skalen und einer Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand, umfasst das Instrument drei Multi-Item-Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
	(Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Einzel-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten). Alle Skalen werden in der Auswertung auf Werte zwischen 0 und 100 Punkte bezogen. Eine hohe Punktzahl auf einer Symptomskala steht für eine hohe Ausprägung der Symptomatik. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden als quantitatives Maß für den gegenwärtigen Zustand krebsbezogener Symptome durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellen somit einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Morbidität dar. *Datenerhebung* Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/ Überlebenskontrolle 3 Monate (±14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. EOT war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Prüfarzt entschied, die Studienbehandlung abzubrechen (+7 Tage). Die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten die Symptomskalen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte der Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö sowie finanzielle Schwierigkeiten zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden je Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst (siehe Anhang 4-G). Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten sein musste. Zudem sind im Anhang 4-G die entsprechenden Analysen mit einer Verschlechterung im Skalenwert des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) ergänzend dargestellt. Patient*innen, deren Symptomatik keine klinisch bedeutsame Verschlechterung zeigte, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren Daten zensiert. Patient*innen ohne auswertbare post-Baseline-Werte wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln finden sich im Abschnitt 8.2.3.4 des SAP V1.3. Dabei wurde das Ereignis „Tod“ in diesen post-hoc-Analysen nicht als Ereignis einer Verschlechterung in die Analysen einbezogen. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem Ereignis wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Der Endpunkt der Symptomskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 erlaubt eine adäquate und valide Bewertung der gegenwärtigen Symptomatik und somit der Morbidität der Patient*innen. Bei diesem Endpunkt, der auf der Selbsteinschätzung des Patient*innen beruht (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Die entsprechenden Angaben zu vorhandenen Datensätzen für das Instrument EORTC QLQ-C30 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-47 dargelegt. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsalternativen erreicht wurde.

Tabelle 4-47: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite**	
	T-DXd (N = 261)	**T-DM1 (N = 263)**
	n (%)	**n (%)**
EORTC QLQ-C30	251 (96,2)	249 (94,7)

Die Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-48 dargelegt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patient*innen. Die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 lagen zur Baseline unter der Behandlung mit T-DXd bei 97,3 % und unter der Therapie mit T-DM1 bei 99,2 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Rücklaufquote von stets deutlich über 70 %. In der Kontrollbehandlung mit T-DM1 lagen die Rücklaufquoten ebenso deutlich über 70 %. Damit sind die Rücklaufquoten der beiden Studienarme ausreichend hoch sowie miteinander vergleichbar. Geringfügige Unterschiede können sich aufgrund der differierenden medianen Behandlungsdauer von 14,3 Monaten unter der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu 6,9 Monaten unter T-DM1-Behandlung begründen.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-C30				
Baseline	260	253 (97,3)	262	260 (99,2)
C2D1	251	96 (38,2)	249	109 (43,8)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-C30				
C3D1	251	246 (98,0)	224	220 (98,2)
C5D1	247	230 (93,1)	194	169 (87,1)
C7D1	232	210 (90,5)	170	152 (89,4)
C9D1	214	196 (91,6)	142	129 (90,8)
C11D1	207	192 (92,8)	123	114 (92,7)
C13D1	196	180 (91,8)	96	93 (96,9)
C15D1	179	166 (92,7)	78	76 (97,4)
C17D1	170	157 (92,4)	68	65 (95,6)
C19D1	151	145 (96,0)	55	51 (92,7)
C21D1	128	113 (88,3)	43	41 (95,3)
C23D1	106	100 (94,3)	35	32 (91,4)
C25D1	82	72 (87,8)	32	29 (90,6)
C27D1	58	48 (82,8)	22	21 (95,5)
C29D1	41	41 (100,0)	16	14 (87,5)
C31D1	29	27 (93,1)	9	7 (77,8)
C33D1	24	20 (83,3)	5	5 (100,0)
C35D1	17	15 (88,2)	3	3 (100,0)
C37D1	10	9 (90,0)	1	1 (100,0)
C39D1	5	3 (60,0)	0	0
C41D1	2	2 (100,0)	0	0
EOT	107	100 (93,5)	189	175 (92,6)
40 Tage Follow-up	33	30 (90,9)	82	79 (96,3)
Langzeit-/ Überlebenskontrolle nach weiteren 3 Monaten	60	60 (100,0)	111	111 (100,0)

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient*innen unter Behandlung zu jeder Visite.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; C: Zyklus; D: Tag; EOT: engl. end of treatment, Ende der Behandlung; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-49: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen [c]					
Fatigue	80 (30,7)	n.b. [24,0; n.b.]	70 (26,6)	n.b. [16,7; n.b.]	0,8858 [0,6388; 1,2283] 0,4620
Übelkeit und Erbrechen	145 (55,6)	7,9 [4,4; 12,5]	72 (27,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,2169 [1,6684; 2,9458] < 0,0001
Schmerz	103 (39,5)	18,5 [16,4; n.b.]	93 [35,4]	21,0 [10,7; n.b.]	0,8811 [0,6631; 1,1708] 0,3762
Dyspnoe	69 (26,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	64 (24,3)	20,5 [16,1; n.b.]	0,7881 [0,5545; 1,1201] 0,1822
Insomnie	70 (26,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	77 (29,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,6545 [0,4693; 0,9129] 0,0116
Appetitlosigkeit	119 (45,6)	16,4 [9,8; n.b.]	78 (29,7)	19,1 [13,8; n.b.]	1,4637 [1,0963; 1,9542] 0,0100
Obstipation	114 (43,7)	16,5 [13,1; 22,6]	84 (31,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1457 [0,8613; 1,5240] 0,3462
Diarrhö	49 (18,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	36 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1080 [0,7170; 1,7121] 0,6458
Finanzielle Schwierigkeiten	58 (22,2)	n.b. [24,0; n.b.]	64 (24,3)	n.b. [17,8; n.b.]	0,6552 [0,4553; 0,9428] 0,0214

Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurde die bestätigte Verschlechterung in der jeweiligen Symptomskala um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) analysiert. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.					

Für Patient*innen mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch den Krankheitsverlauf und die Therapieadhärenz auswirken können. Aufgrund des aggressiven, progredienten Charakters einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung stellen allein der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Verzögern einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar (78).

Die Ergebnisse für die jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 der Studienteilnehmer*innen aus der Studie DESTINY-Breast03 basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Der patientenberichtete Endpunkt wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) sind in Tabelle 4-49 dargestellt, während in Tabelle 4-50 die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ergänzend aufgeführt sind (*supportive Analysen*). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. In Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-33 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 grafisch dargestellt.

In den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zu **„Übelkeit und Erbrechen“** (HR = 2,2169; 95 %-KI [1,6684; 2,9458]; p < 0,001) und **„Appetitlosigkeit“** (HR = 1,4637; 95 %-KI [1,0963; 1,9542]; p = 0,0100) zeigte sich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd. Diese von den Patient*innen berichteten Symptome decken sich mit den von den Ärzten berichteten Nebenwirkungen des CTCAE Grades 1 oder 2 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11). Kein Behandlungseffekt wurde in den Symptomskalen **„Fatigue“** (HR = 0,8858; 95 %-KI [0,6388; 1,2283]; p = 0,4620). **„Schmerz“** (HR = 0,8811; 95 %-KI [0,6631; 1,1708]; p = 0,3762), **„Dyspnoe“** (HR = 0,7881; 95 %-KI [0,5545; 1,1201]; p = 0,1822), **„Obstipation“** (HR = 1,1457; 95 %-KI [0,8613; 1,5240]; p = 0,3462) und **„Diarrhö“** (HR = 1,1080; 95 %-KI [0,7170; 1,7121]; p = 0,6458) festgestellt.

Bei **„Insomnie“** (HR = 0,6545; 95 %-KI [0,4693; 0,9129]; p = 0,0116) und **„Finanzielle Schwierigkeiten“** (HR = 0,6552; 95 %-KI [0,4553; 0,9428]; p = 0,0214) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bei der bestätigten Verschlechterung zugunsten von T-DXd.

Tabelle 4-50: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

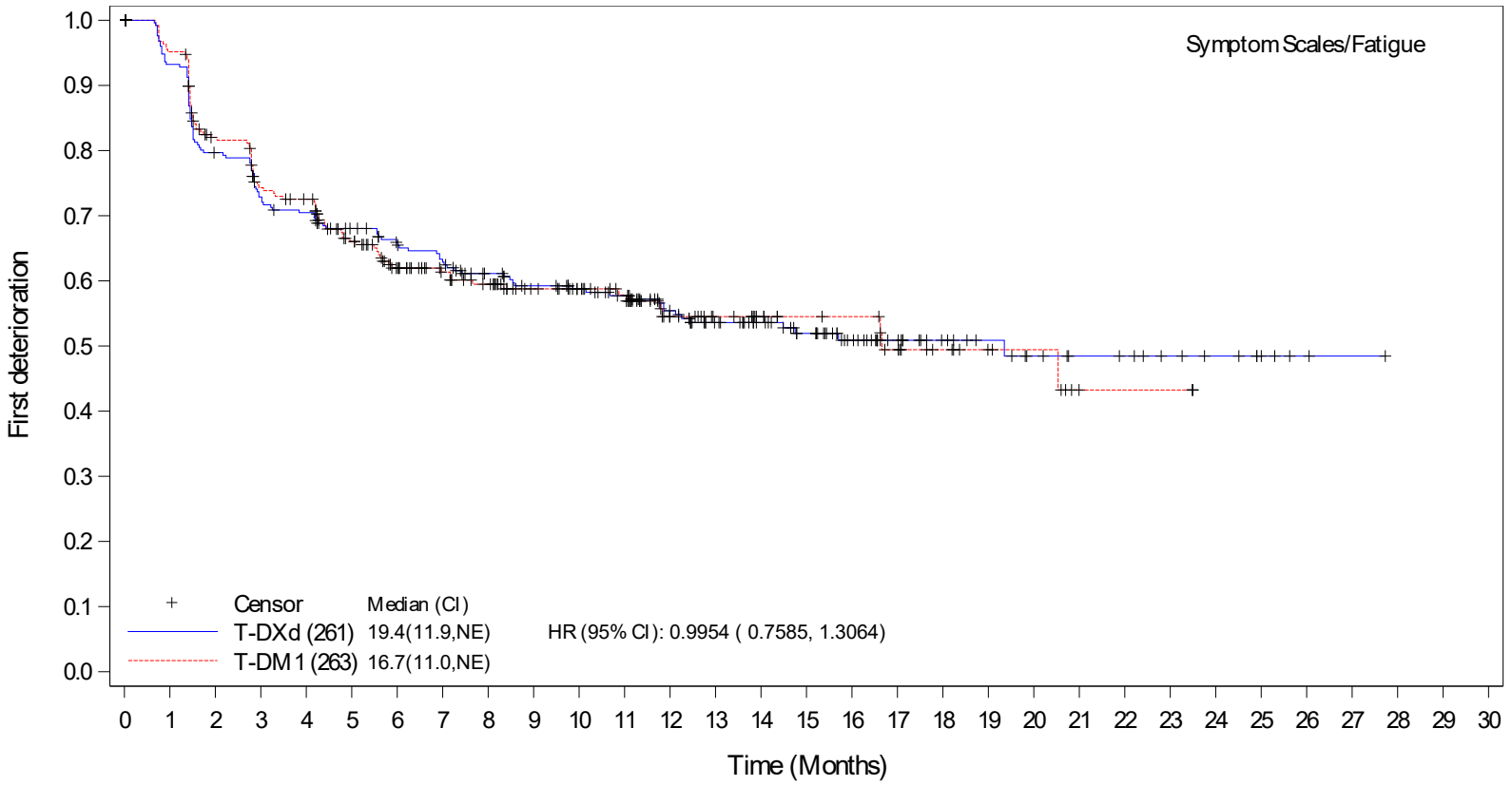
Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Fatigue	114 (43,7)	19.4 [11.9; n.b.]	100 (38,0)	16.7 [11,0; n.b.]	0,9954 [0,7585; 1,3064] 0,9701
Übelkeit und Erbrechen	191 (73,2)	2.8 [1,6; 3,0]	116 (44,1)	9.7 [8,3; 13,9]	1,9759 [1,5649; 2,4948] < 0,0001
Schmerz	142 (54,4)	8,5 [5,6; 14,5]	137 (52,1)	6.9 [5,3; 9,8]	0,8691 [0,6855; 1,1020] 0,2381
Dyspnoe	101 (38,7)	n.b. [15,8; n.b.]	98 (37,3)	15,2 [11,7; n.b.]	0,8352 [0,6294; 1,1082] 0,2100
Insomnie	115 (44,1)	19,4 [10,7; n.b.]	112 (42,6)	12,7 [7,2; n.b.]	0,8567 (0,6584; 1,1147) 0,2434
Appetitlosigkeit	160 (61,3)	4.2 [2,9; 5,6]	115 (43,7)	10,3 [6,6; 20,5]	1.4397 [1,1302; 1,8339] 0,0034
Obstipation	154 (59,0)	5,6 [4,2; 8,3]	122 (46,4)	8.5 [5,7; 12,6]	1,2398 [0,9747; 1,5770] 0,0826
Diarrhö	106 (40,6)	n.b. [17,1; n.b.]	62 (23,6)	n.b. [17,8; n.b.]	1,7317 [1,2619; 2,3763] 0,0006
Finanzielle Schwierigkeiten	87 (33,3)	n.b. [19,7; n.b.]	84 (31,9)	n.b. [12,7; n.b.]	0,7964 [0,5865; 1,0813] 0,1413

Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	234	199	182	175	163	153	145	132	124	117	110	93	79	69	59	45	33	25	21	17	14	13	10	8	5	2	1	0
T-DM1 (263)	263	236	193	169	162	137	115	100	91	76	69	62	41	34	28	24	23	18	13	9	8	3	3	3	0				

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Fatigue“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

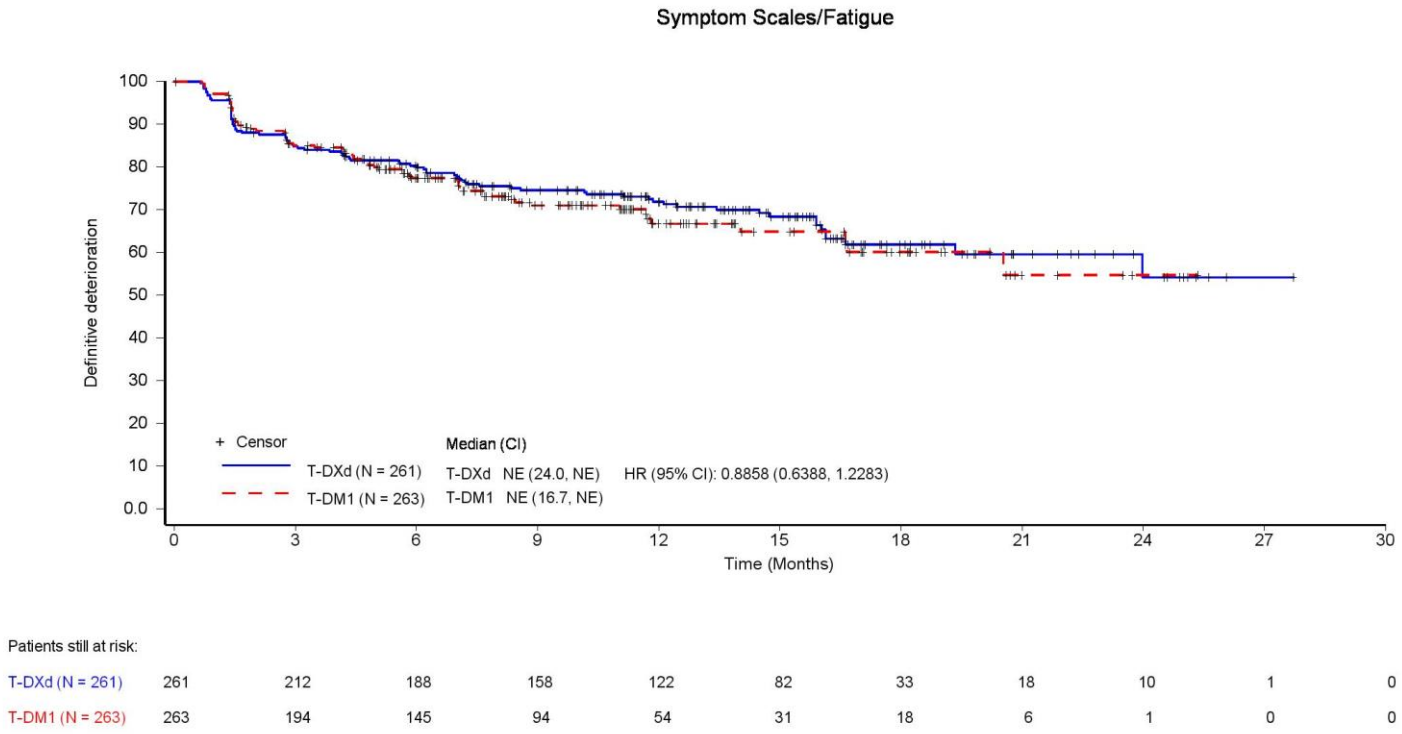
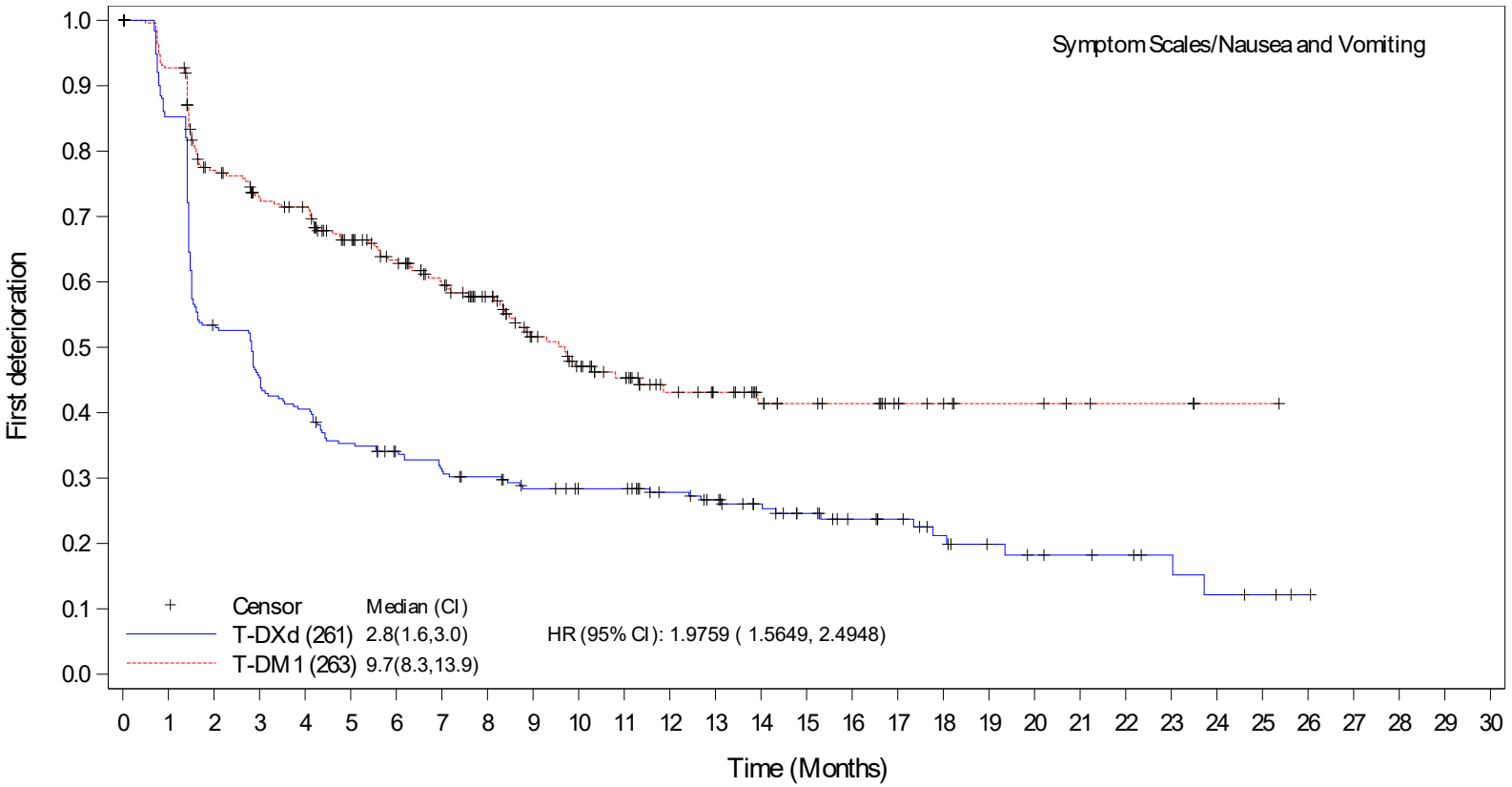


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Fatigue“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	214	133	113	101	87	79	72	68	61	57	57	49	44	36	30	24	21	16	12	10	9	8	6	4	3	1	0
T-DM1 (263)	263	230	182	165	159	137	122	105	91	70	59	50	37	32	24	20	18	13	10	7	7	5	4	4	1	1	0	

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

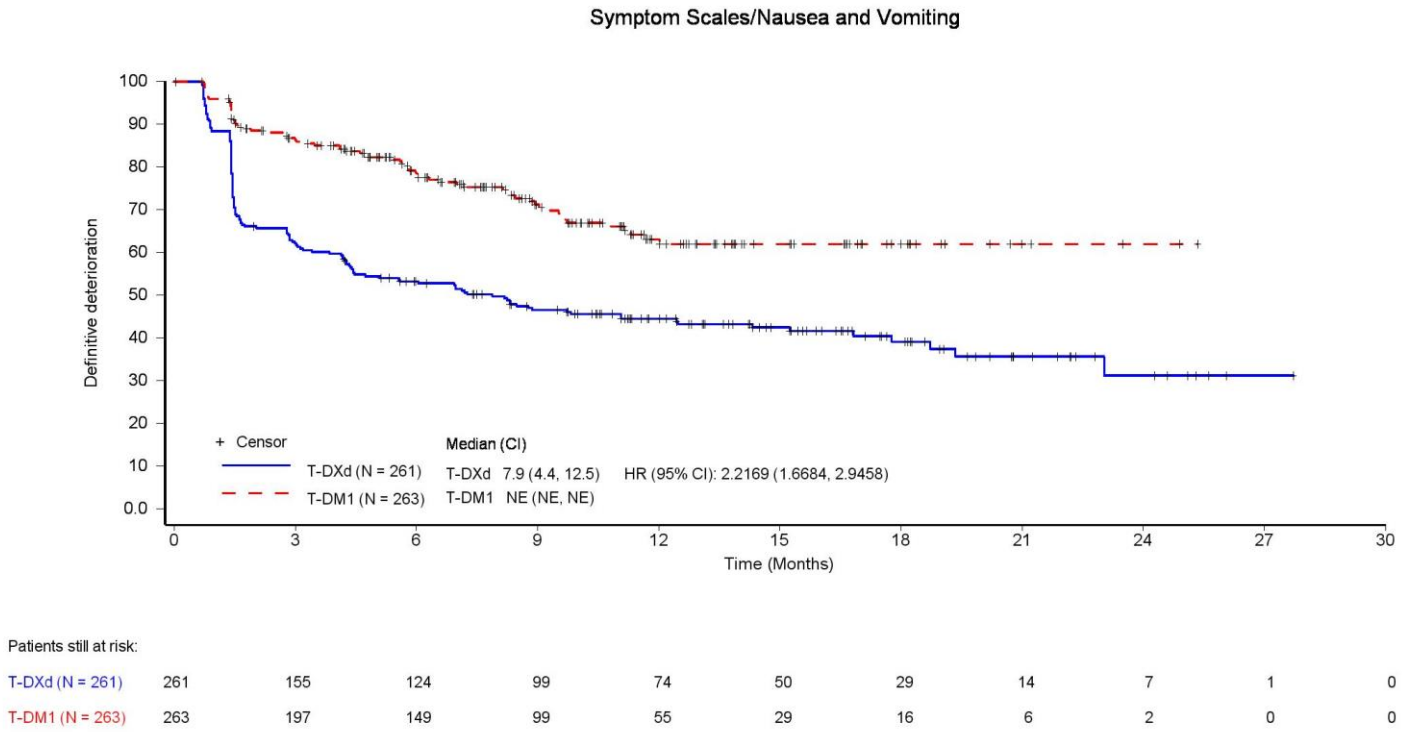
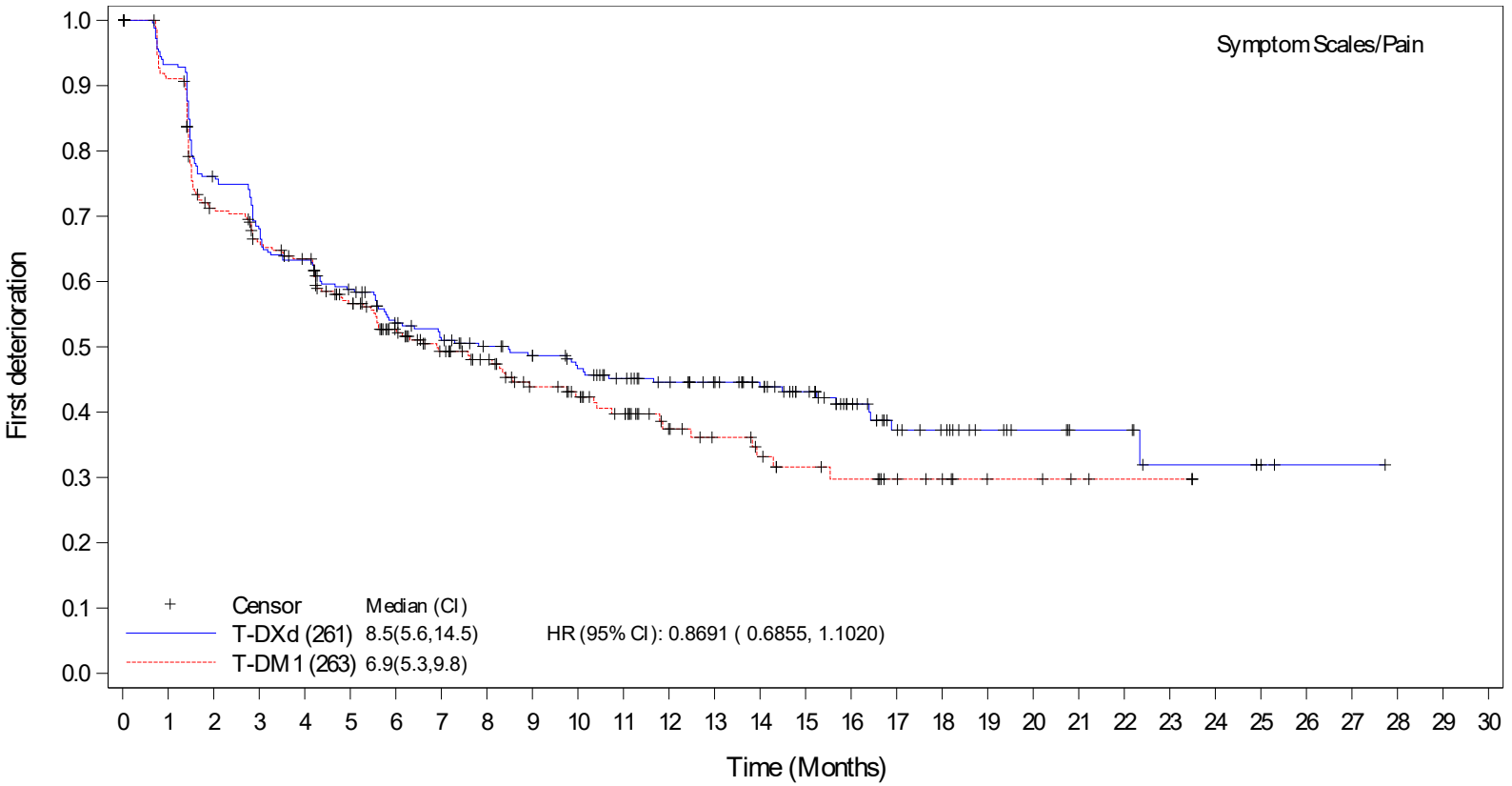


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	234	190	170	158	141	123	115	107	102	94	85	78	71	62	52	37	25	21	15	12	9	9	5	5	3	1	1	0
T-DM1 (263)	263	224	168	152	142	120	99	83	73	59	53	45	31	26	22	18	16	12	10	6	6	4	3	3	0				

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Schmerz“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

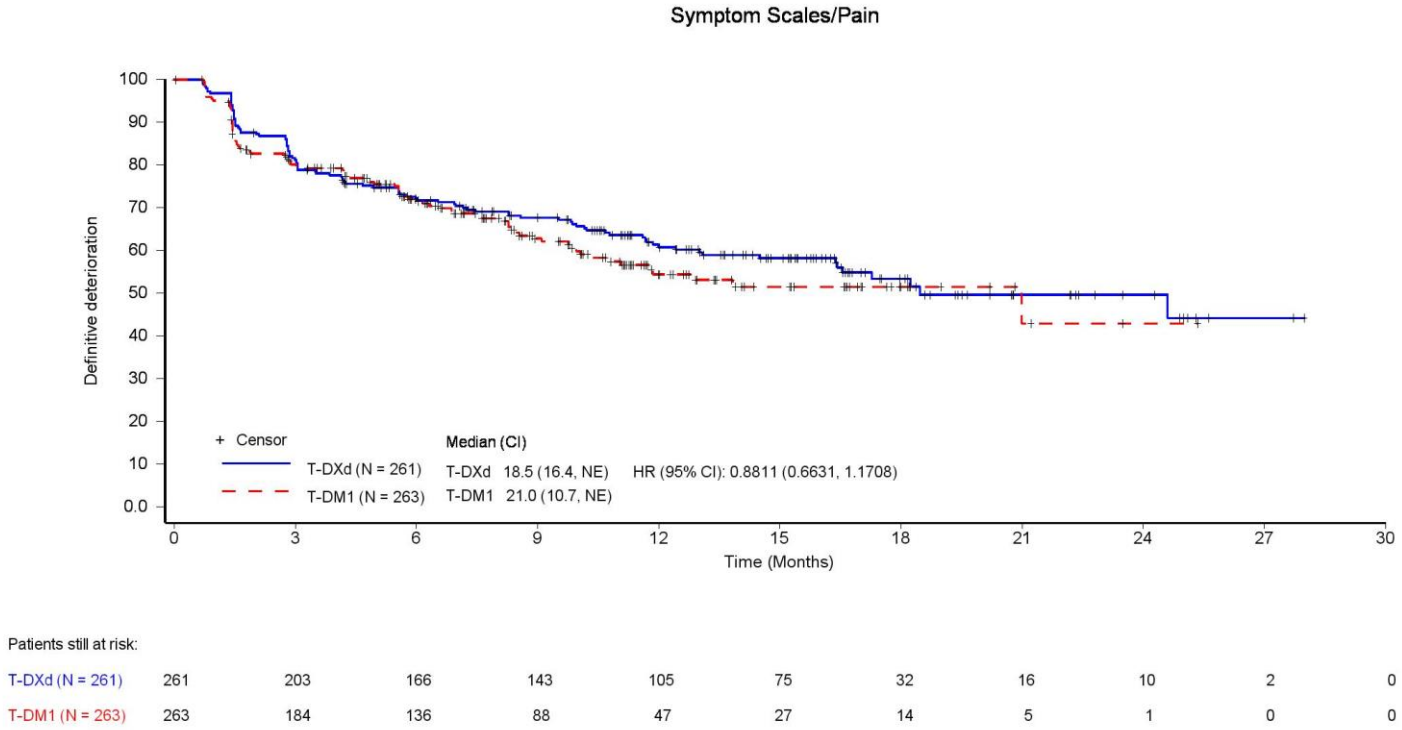
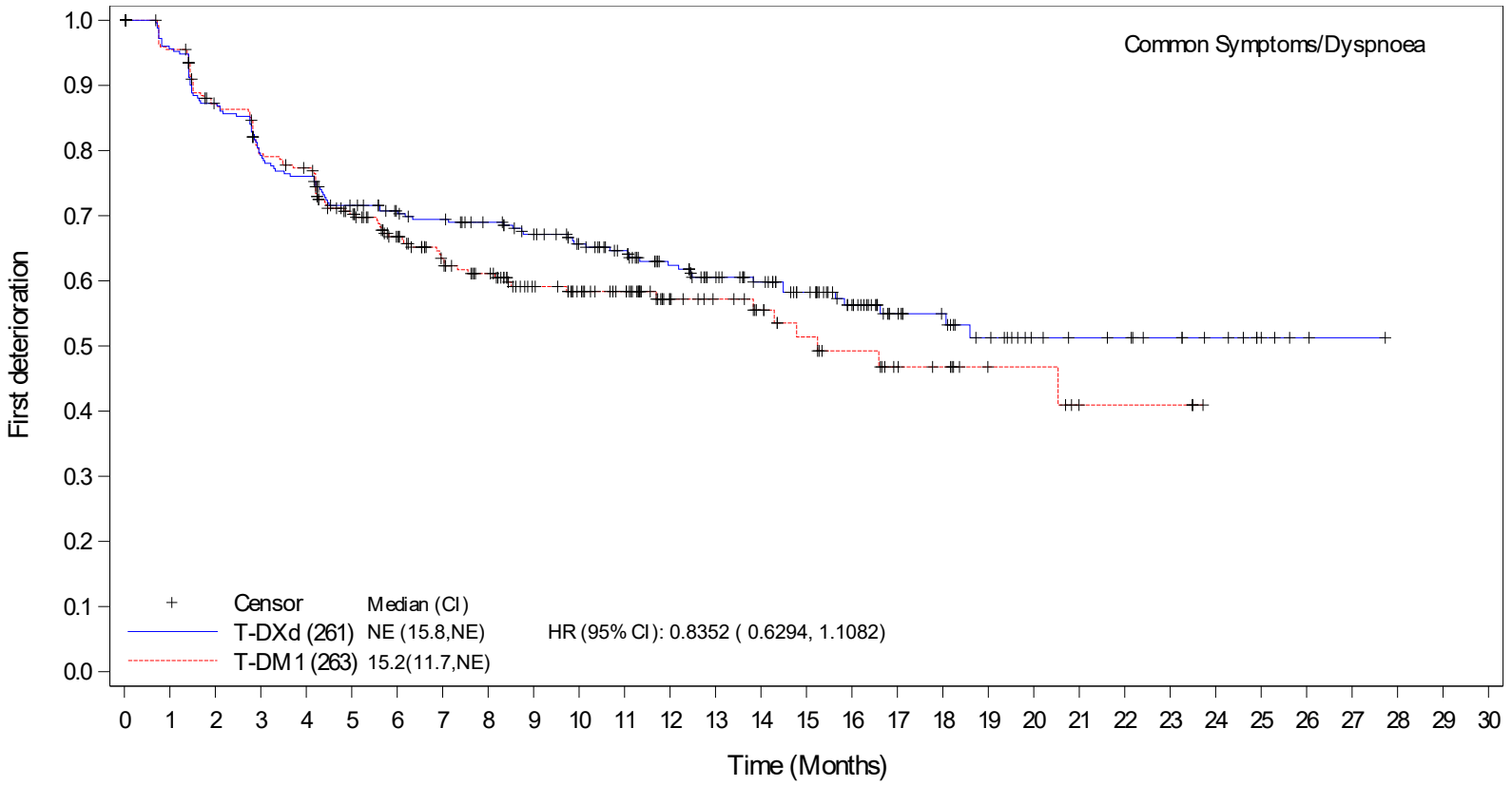


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Schmerz“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	240	218	198	190	173	164	159	152	143	131	121	105	91	82	70	55	37	32	25	18	16	15	12	9	5	2	1	0
T-DM1 (263)	263	234	206	184	177	151	129	110	99	80	71	63	41	36	30	24	20	15	13	8	8	4	4	4	0				

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Dyspnoe“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

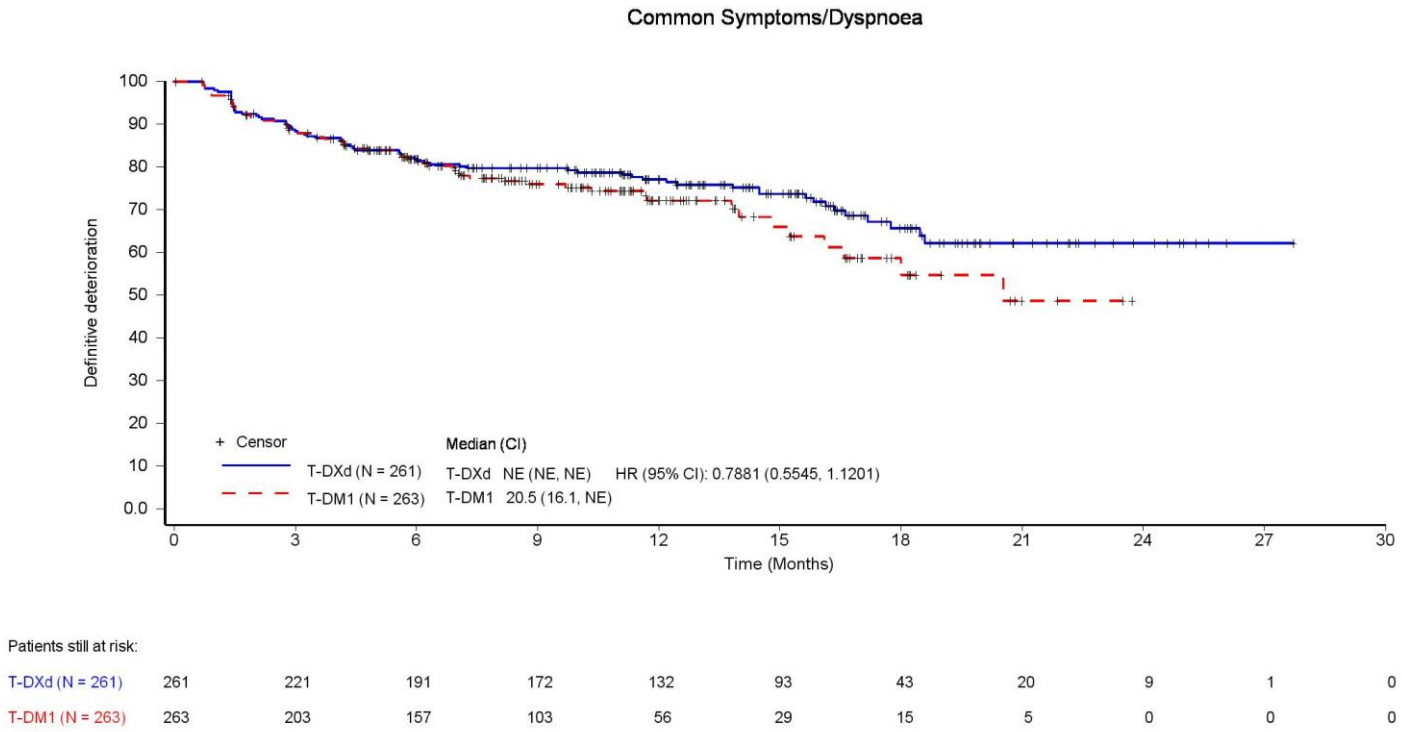
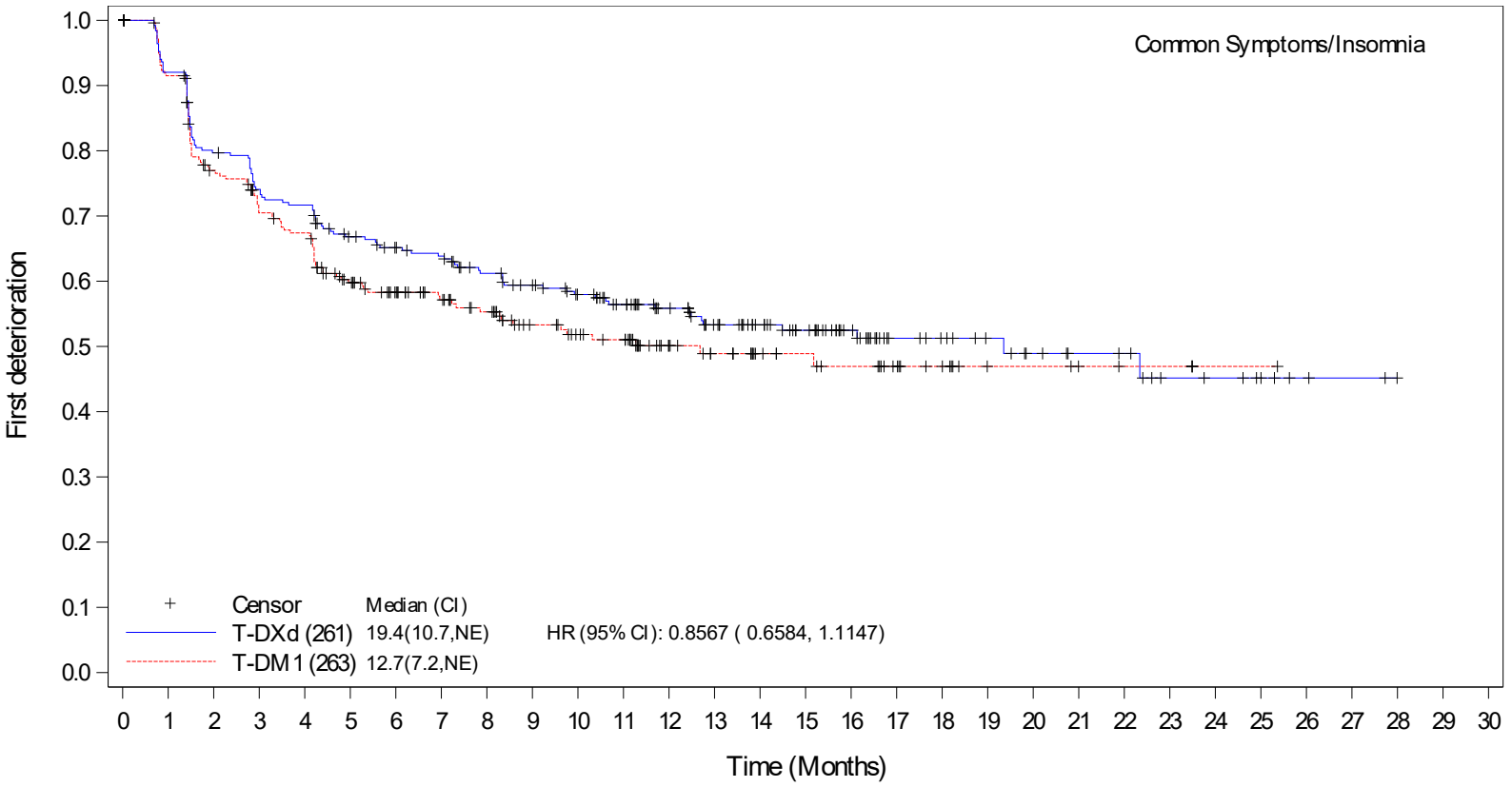


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Dyspnoe“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	231	200	185	179	161	153	148	136	128	118	107	94	79	68	58	44	29	26	22	18	15	14	9	8	6	3	2	0
T-DM1 (263)	263	226	181	161	153	126	112	99	89	74	67	63	43	37	28	25	22	17	13	7	7	5	4	4	1	1	0		

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Insomnie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

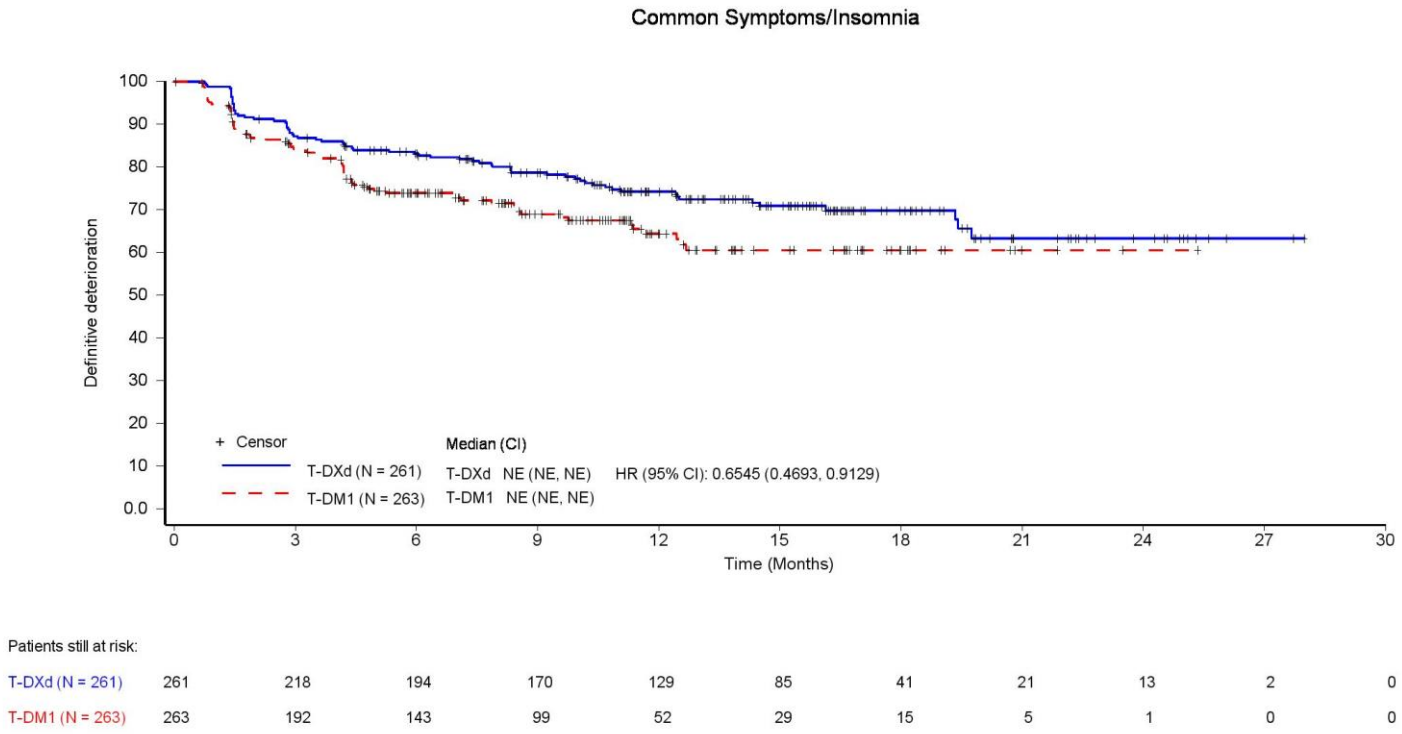
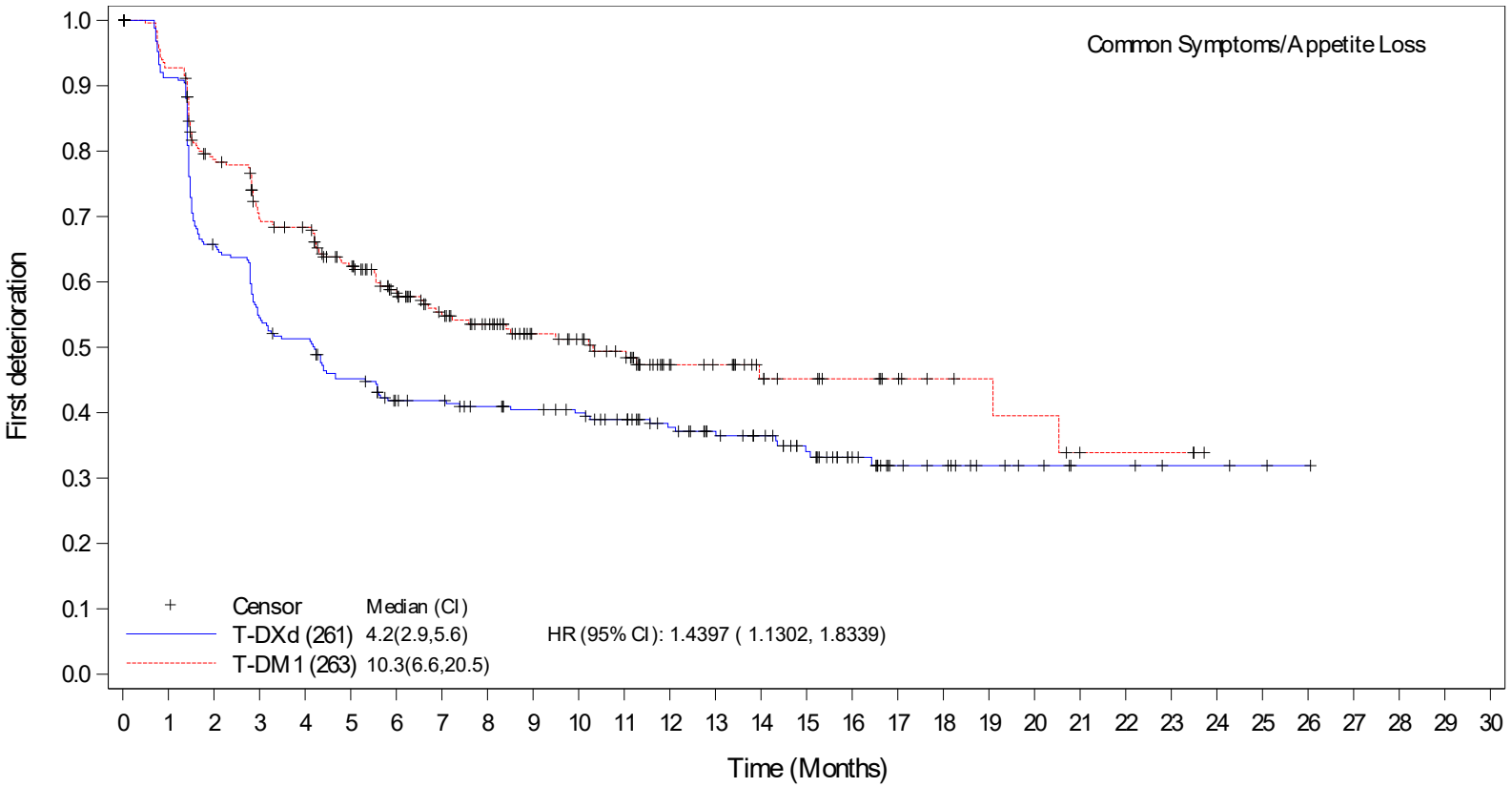


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Insomnie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	229	164	136	127	110	96	94	88	84	80	73	62	55	49	39	28	17	15	10	8	5	5	3	3	2	1	0
T-DM1 (263)	263	230	186	159	153	131	110	91	80	63	58	50	32	29	21	18	15	12	9	8	7	4	4	4	0			

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Appetitlosigkeit“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

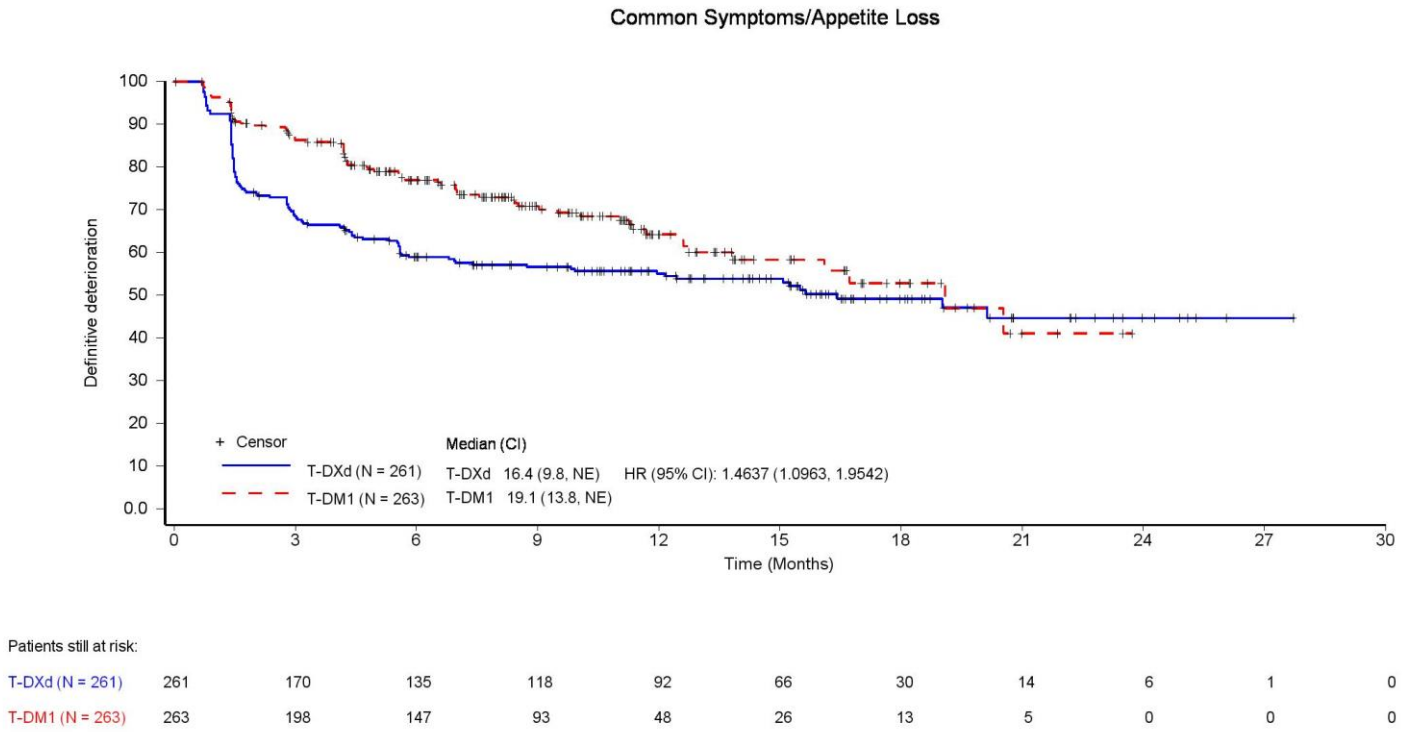
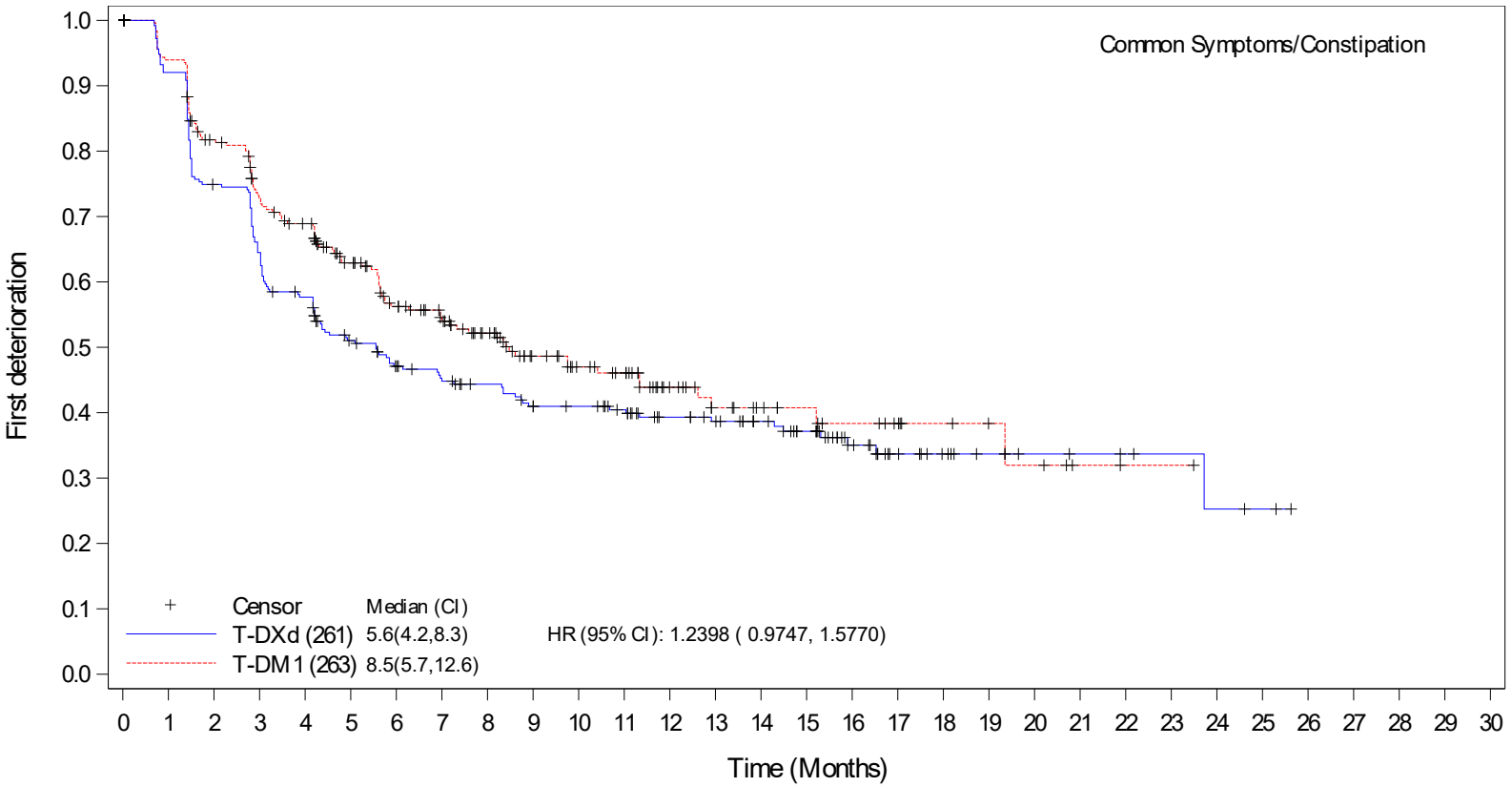


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Appetitlosigkeit“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	231	187	161	142	119	106	98	92	84	81	75	64	60	52	44	29	19	14	10	7	6	5	4	3	2	0
T-DM1 (263)	263	233	195	169	156	129	107	94	80	62	53	48	32	24	20	17	14	11	8	6	5	2	1	1	0		

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Obstipation“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

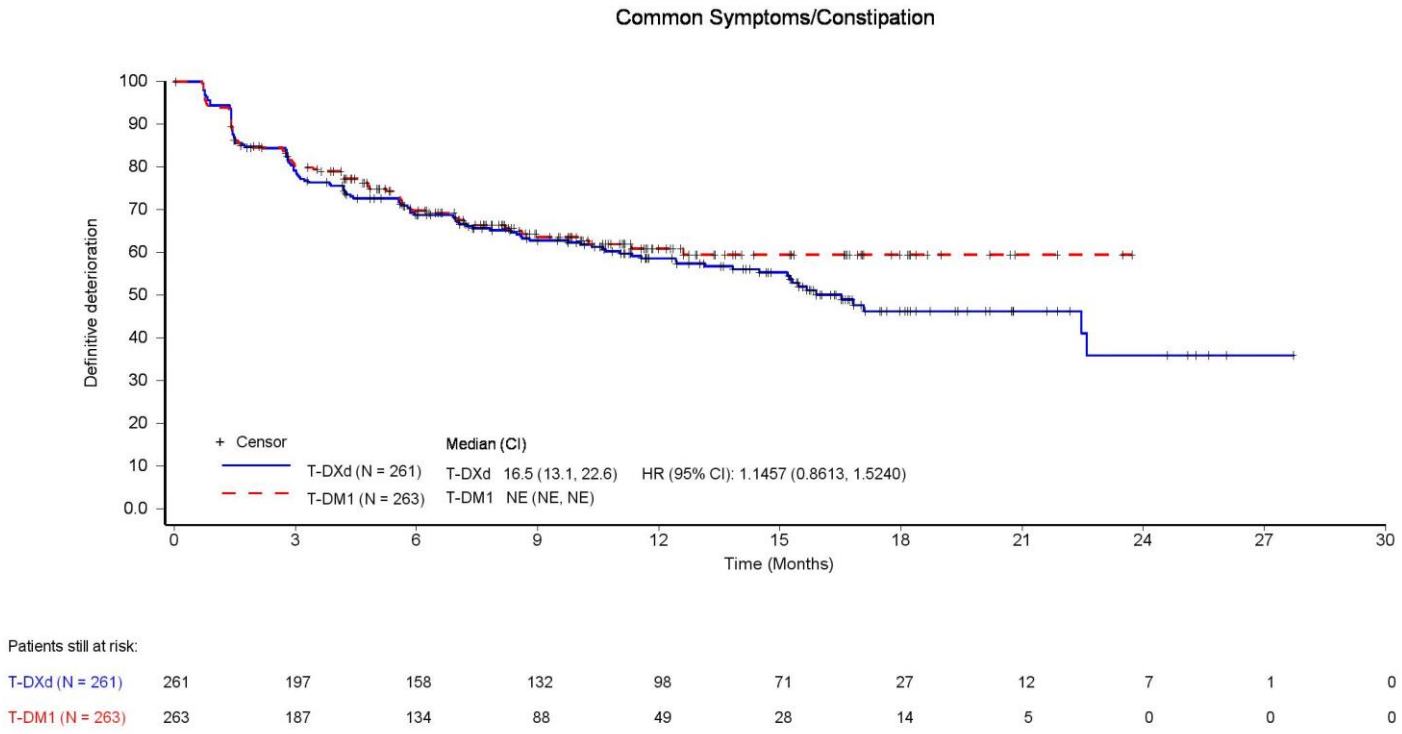
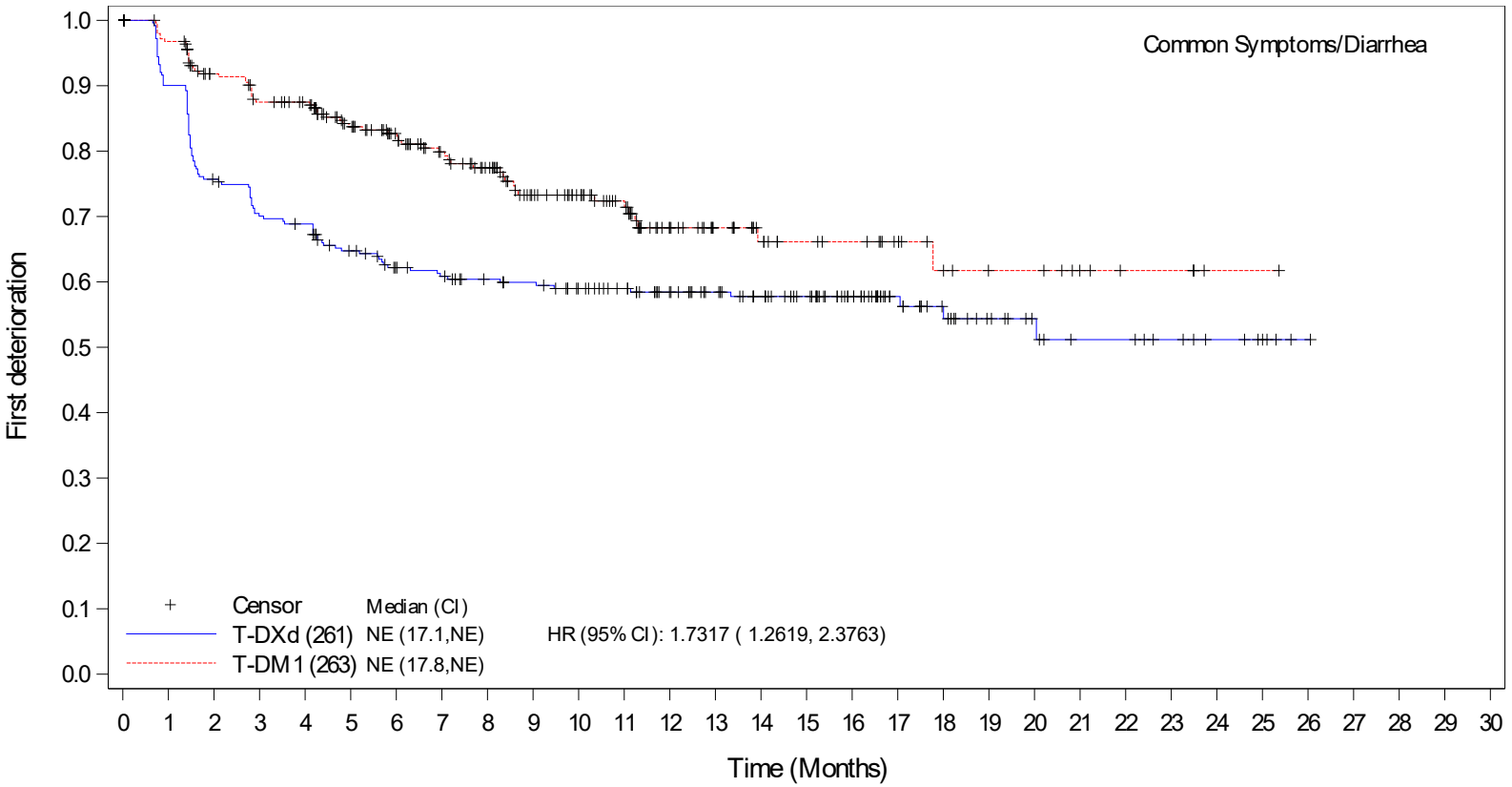


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Obstipation“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	226	189	174	170	154	142	137	130	126	117	110	99	90	81	72	57	38	30	22	17	13	13	10	7	5	1	0
T-DM1 (263)	263	240	214	201	195	170	152	133	120	98	88	75	51	41	31	26	24	19	14	11	11	7	5	5	1	1	0	

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Diarrhö“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

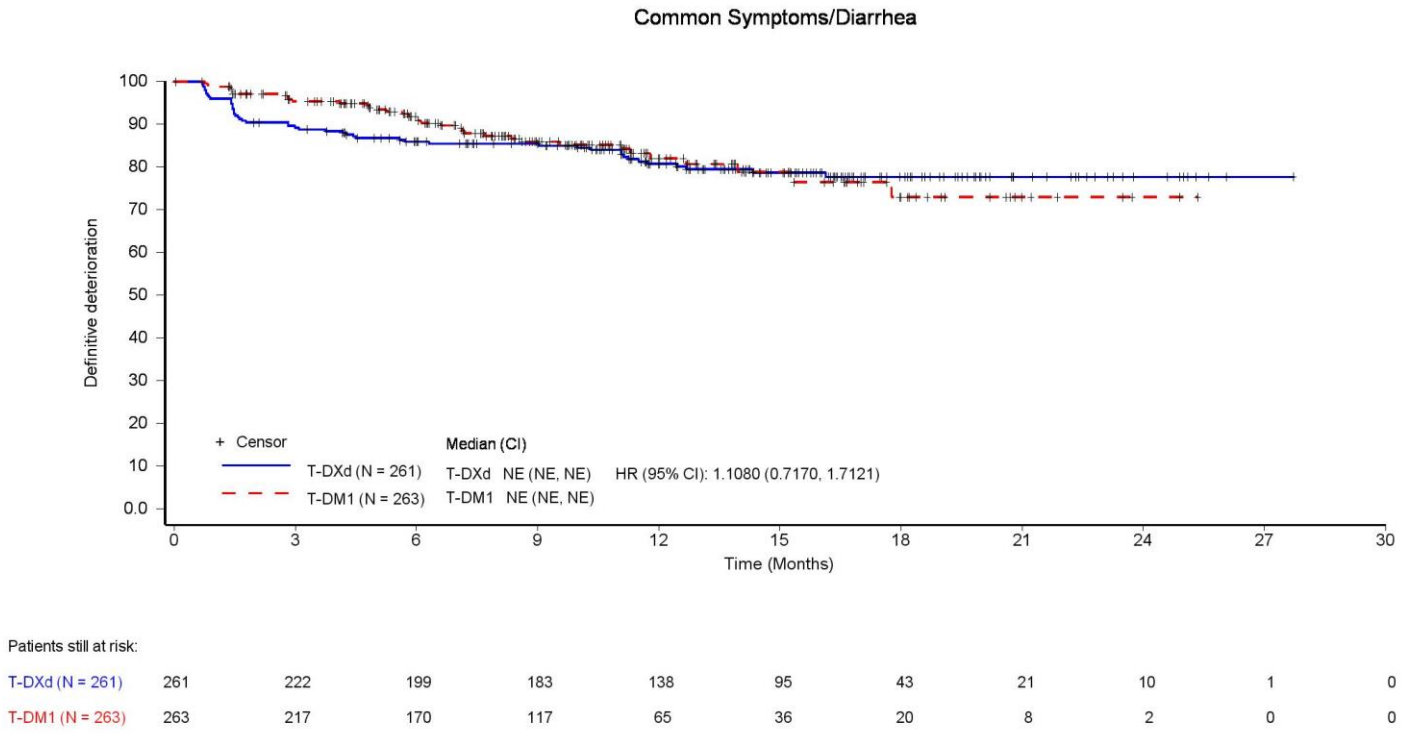
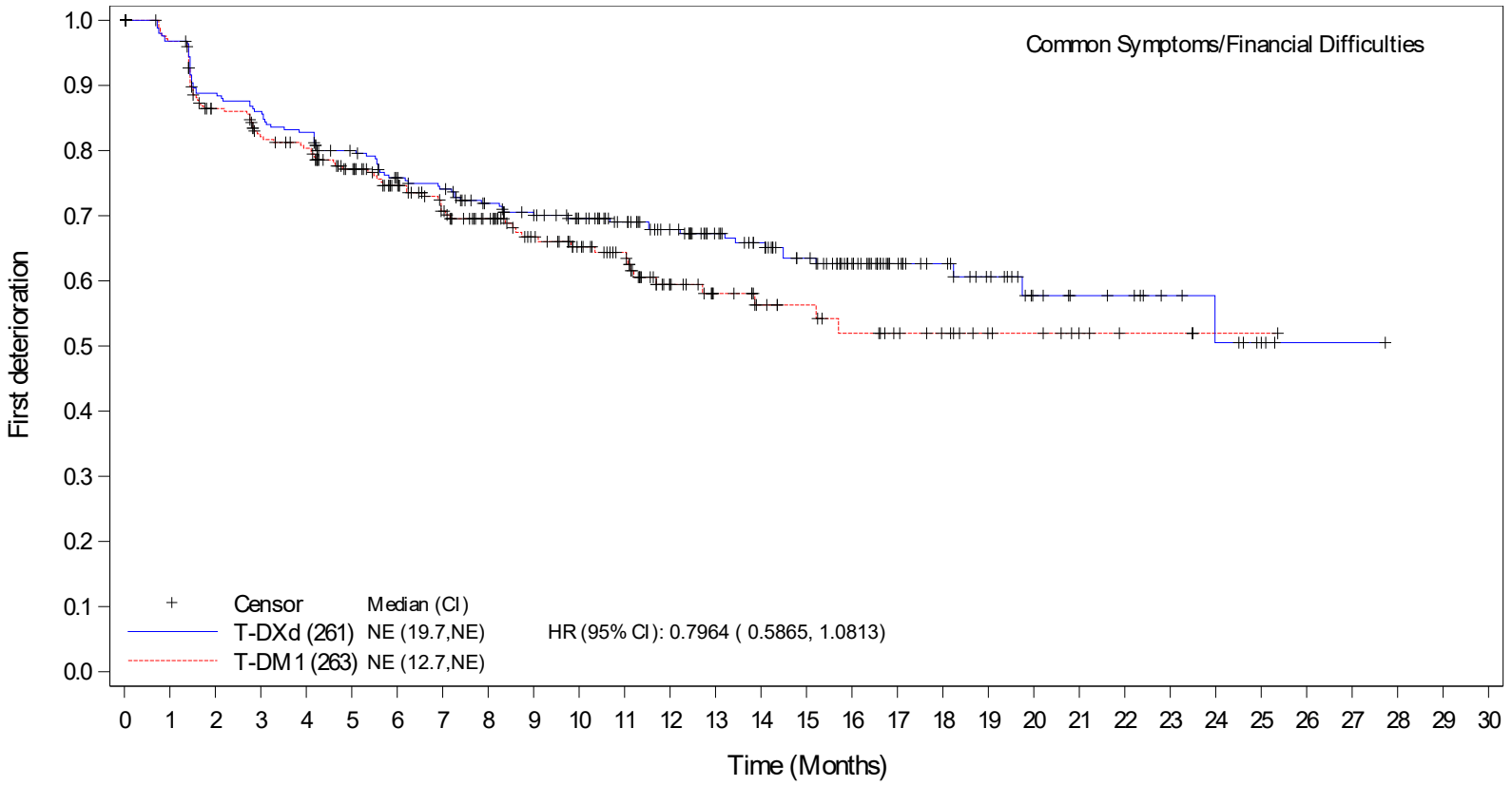


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Diarrhö“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	242	222	215	207	193	178	172	158	150	139	127	112	98	89	76	60	40	33	26	17	14	13	9	7	4	1	1	0
T-DM1 (263)	263	239	202	187	180	160	141	123	109	92	80	70	47	37	30	27	23	19	16	11	10	6	4	4	1	1	0		

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

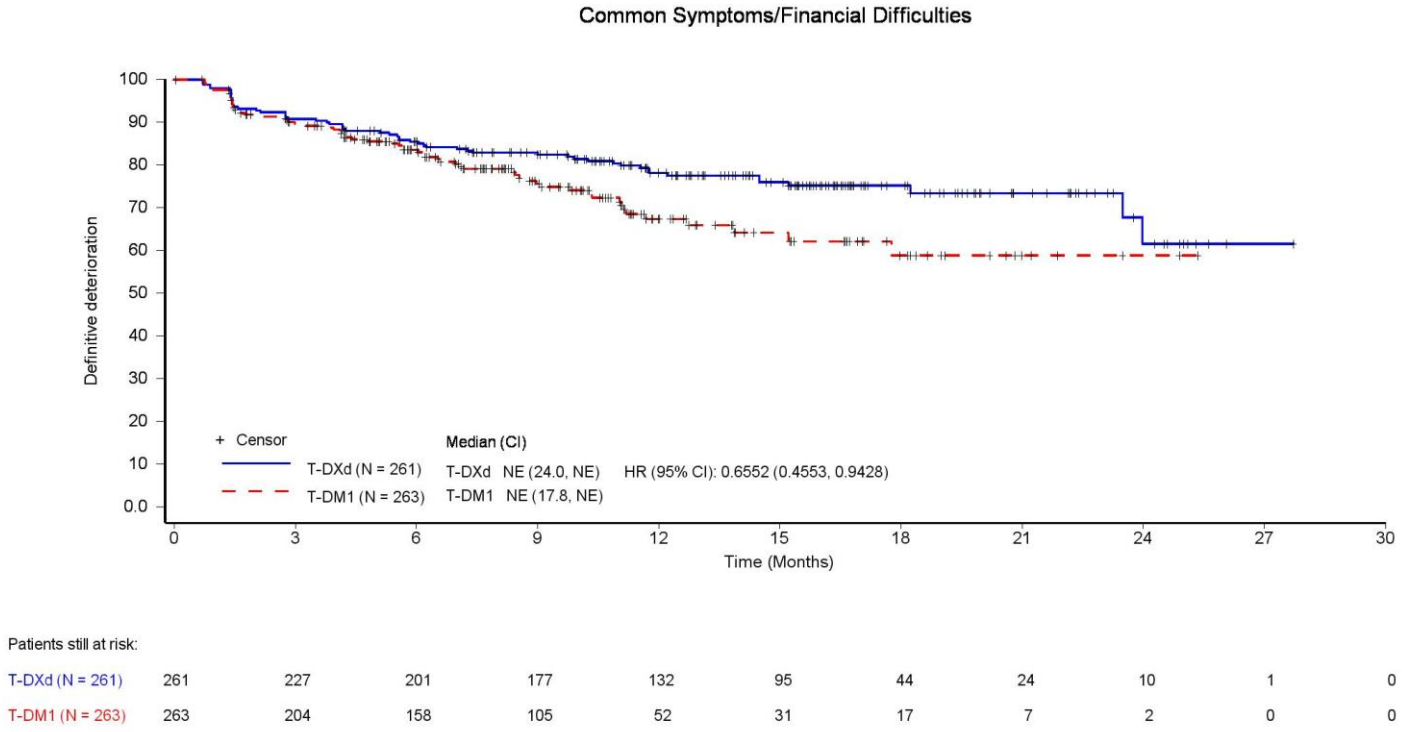


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.7 EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Das Instrument EORTC QLQ-BR45 (engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires) ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und stellt eine Erweiterung des EORTC QLQ-BR23 dar. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde. Das Instrument EORTC QLQ-BR23 umfasst acht Skalen: Neben den vier funktionalen Skalen werden vier krankheitsspezifische Kategorien (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome) anhand von Symptomskalen erhoben. Alle Skalen werden in der Auswertung auf Werte zwischen 0 und 100 Punkte bezogen. Eine hohe Punktzahl auf einer Symptomskala steht für eine hohe Ausprägung der Symptomatik. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 wurden als quantitatives Maß für den gegenwärtigen Zustand brustkrebsbezogener Symptome durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellen somit einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Morbidität dar. *Datenerhebung* Die Erhebung des EORTC QLQ-BR45 basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/ Überlebenskontrolle 3 Monate (±14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. EOT war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Prüfarzt entschied, die Studienbehandlung abzubrechen (+7 Tage). Die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten die Symptomskalen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die absoluten EORTC QLQ-BR23 Skalenwerte der Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome sowie Brustsymptome zur

Studie	Operationalisierung
	Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden je Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst (siehe Anhang 4-G). Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) in den Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten sein musste. Zudem sind im Anhang 4-G die entsprechenden Analysen mit einer Verschlechterung im Skalenwert des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) ergänzend dargestellt. Patient*innen, deren Symptomatik keine klinisch bedeutsame Verschlechterung zeigte, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren Daten zensiert. Patient*innen ohne auswertbare post-Baseline-Werte wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln finden sich im Abschnitt 8.2.3.4 des SAP V1.3. Dabei wurde das Ereignis „Tod“ in diesen post-hoc-Analysen nicht als Ereignis einer Verschlechterung in die Analysen einbezogen. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem Ereignis wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Der Endpunkt der Symptomskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 wurde unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-BR23 erlaubt eine adäquate und valide Bewertung der gegenwärtigen Symptomatik und somit der Morbidität der Patient*innen. Bei diesem Endpunkt, der auf der Selbsteinschätzung der Patient*innen beruht (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Die entsprechenden Angaben zu vorhandenen Datensätzen für das Instrument EORTC QLQ-BR45 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-53 dargelegt. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsalternativen erreicht wurde.

Tabelle 4-53: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite**	
	T-DXd (N = 261)	**T-DM1 (N = 263)**
	n (%)	**n (%)**
EORTC QLQ-BR45	252 (96,6)	248 (94,3)

Die Rücklaufquoten des Instruments des EORTC QLQ-BR45 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-54 dargelegt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patient*innen. Die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-BR45 lagen zur Baseline unter der Behandlung mit T-DXd bei 97,7 % und unter der Therapie mit T-DM1 bei 98,9 %. Im weiteren Verlauf zeigt sich zu allen Zeitpunkten im Verumarm mit T-DXd, eine Rücklaufquote von deutlich über 70 %. In der Kontrollbehandlung mit T-DM1 liegen die Rücklaufquoten im zeitlichen Verlauf ebenso deutlich über 70 %. Damit sind die Rücklaufquoten der beiden Studienarme ausreichend hoch sowie miteinander vergleichbar. Geringfügige Unterschiede können sich aufgrund der differierenden medianen Behandlungsdauer von 14,3 Monaten unter der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu 6,9 Monaten unter T-DM1-Behandlung begründen.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-BR45 [b]				
Baseline	260	254 (97,7)	262	259 (98,9)
C2D1	251	96 (38,2)	249	110 (44,2)
C3D1	251	246 (98,0)	224	220 (98,2)
C5D1	247	229 (92,7)	194	168 (86,6)
C7D1	232	210 (90,5)	170	153 (90,0)
C9D1	214	196 (91,6)	142	129 (90,8)
C11D1	207	191 (92,3)	123	114 (92,7)
C13D1	196	180 (91,8)	96	93 (96,9)
C15D1	179	166 (92,7)	78	76 (97,4)
C17D1	170	157 (92,4)	68	65 (95,6)
C19D1	151	145 (96,0)	55	50 (90,9)
C21D1	128	112 (87,5)	43	41 (95,3)
C23D1	106	100 (94,3)	35	32 (91,4)
C25D1	82	74 (90,2)	32	29 (90,6)
C27D1	58	49 (84,5)	22	21 (95,5)
C29D1	41	41 (100,0)	16	14 (87,5)
C31D1	29	27 (93,1)	9	7 (77,8)
C33D1	24	20 (83,3)	5	5 (100,0)

C35D1	17	15 (88,2)	3	3 (100,0)
C37D1	10	9 (90,0)	1	1 (100,0)
C39D1	5	3 (60,0)	0	0
C41D1	2	2 (100,0)	0	0
EOT	107	100 (93,5)	189	174 (92,1)
40 Tage Follow-up	33	30 (90,9)	82	79 (96,3)
Langzeit-/ Überlebenskontrolle nach weiteren 3 Monaten	60	60 (100,0)	111	111 (100,0)

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient*innen unter Behandlung zu jeder Visite.

b: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; C: Zyklus; D: Tag; EOT: engl. end of treatment, Ende der Behandlung; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-55: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen [c]					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	65 (24,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	50 (19)	n.b. [21,2; n.b.]	1,0598 [0,7298; 1,5391] 0,7603
Brustsymptome	33 (12,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	32 (12,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7400 [0,4513; 1,2135] 0,2313
Armsymptome	40 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	57 (21,7)	23,7 [23,7; n.b.]	0,4536 [0,3000; 0,6857] 0,0001
Verärgert durch Haarausfall	28 (8,8)	n.b. [12,4; n.b.]	3 (1,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,7108 [1,3785; 16,099] 0,0068

Die absoluten EORTC BR23 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
B: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin. C: Es wurde die bestätigte Verschlechterung in der jeweiligen Symptomskala um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) analysiert. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; KM: Kaplan-Meier.					

Für Patient*innen mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch den Krankheitsverlauf und die Therapieadhärenz auswirken können. Aufgrund des aggressiven, progredienten Charakters einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung stellen allein der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Verzögern einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar (78).

Die Ergebnisse für die jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 der Studienteilnehmer*innen aus der Studie DESTINY Breast03 basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Der patientenberichtete Endpunkt wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) sind in Tabelle 4-55 dargestellt, während in Tabelle 4-56 die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ergänzend aufgeführt sind (*supportive Analysen*). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. In Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-38 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 grafisch dargestellt.

In den Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd in der Symptomskala „**Verärgert durch Haarausfall“** (HR = 4,7108; 95 %-KI [1,3785; 16,099]; p = 0,0068), was konsistent mit den beschriebenen Nebenwirkungen des Grades 1 und 2 ist. Kein signifikanter Unterschied bzgl. der entsprechenden bestätigen Verschlechterung wurde in den Symptomskalen **„Nebenwirkungen der systemischen Therapie“** (HR = 1,0598; 95 %-KI [0,7298; 1,5391]; p = 0,7603) und **„Brustsymptome“** (HR = 0,7400; 95 %-KI [0,4513; 1,2135]; p = 0,2313) festgestellt. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von T-DXd zeigte sich in der Symptomskala **„Armsymptome“**

sowohl bei der bestätigten Verschlechterung (HR = 0,4536; 95 %-KI [0,3000; 0,6857]; p = 0,0001) als auch bei der erstmaligen Verschlechterung.

Tabelle 4-56: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

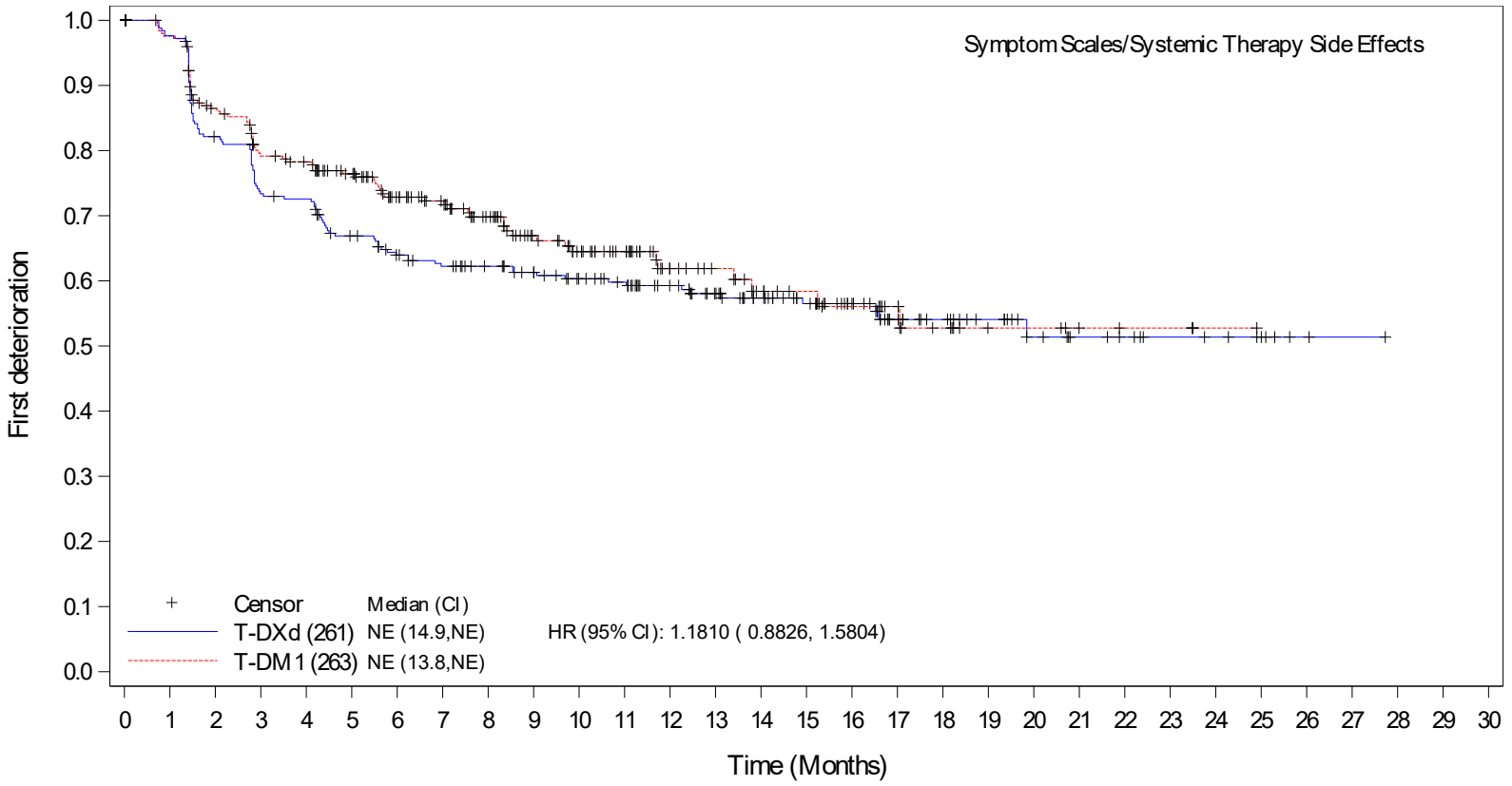
Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	107 (41,0)	n.b. [14,9; n.b.]	81 (30,8)	n.b. [13,8; n.b.]	1,1810 [0,8826; 1,5804] 0,2660
Brustsymptome	56 (21,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	52 (19,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,8505 [0,5814; 1,2442] 0,4025
Armsymptome	75 (28,7)	n.b. [19,7; n.b.]	87 (33,1)	23,7 [16,6; n.b.]	0,6387 [0,4671; 0,8734] 0,0046
Verärgert durch Haarausfall	26 (10,0)	21,2 [4,1; n.b.]	9 (3,4)	21,7 [n.b.; n.b.]	1,9780 [0,9151; 4,2754] 0,0777

Die absoluten EORTC BR23 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; KM: Kaplan-Meier.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	246	206	184	181	162	150	143	136	129	119	113	99	88	76	66	52	37	31	25	18	14	12	9	8	6	2	1	0
T-DM1 (263)	263	241	204	180	174	158	135	122	105	85	73	62	42	37	29	25	23	19	13	8	8	5	4	4	1	0			

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

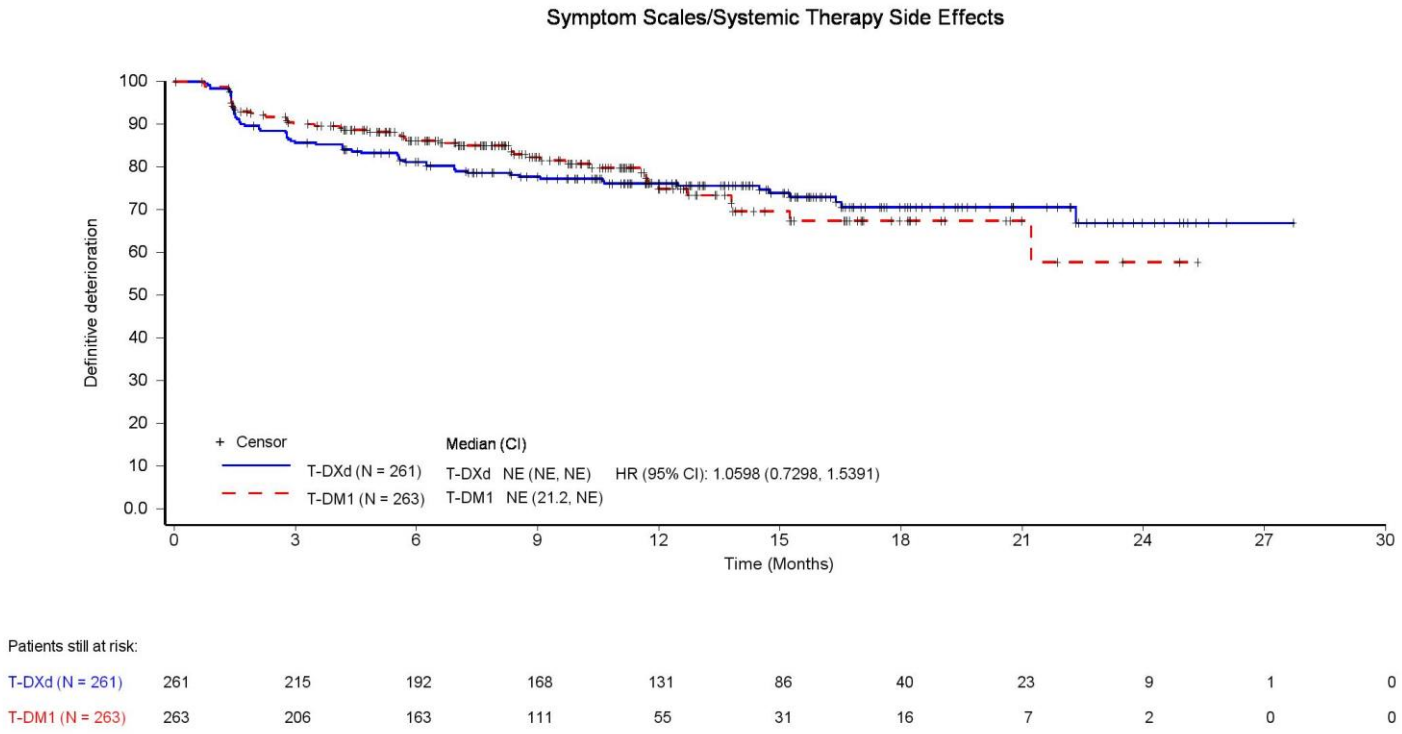
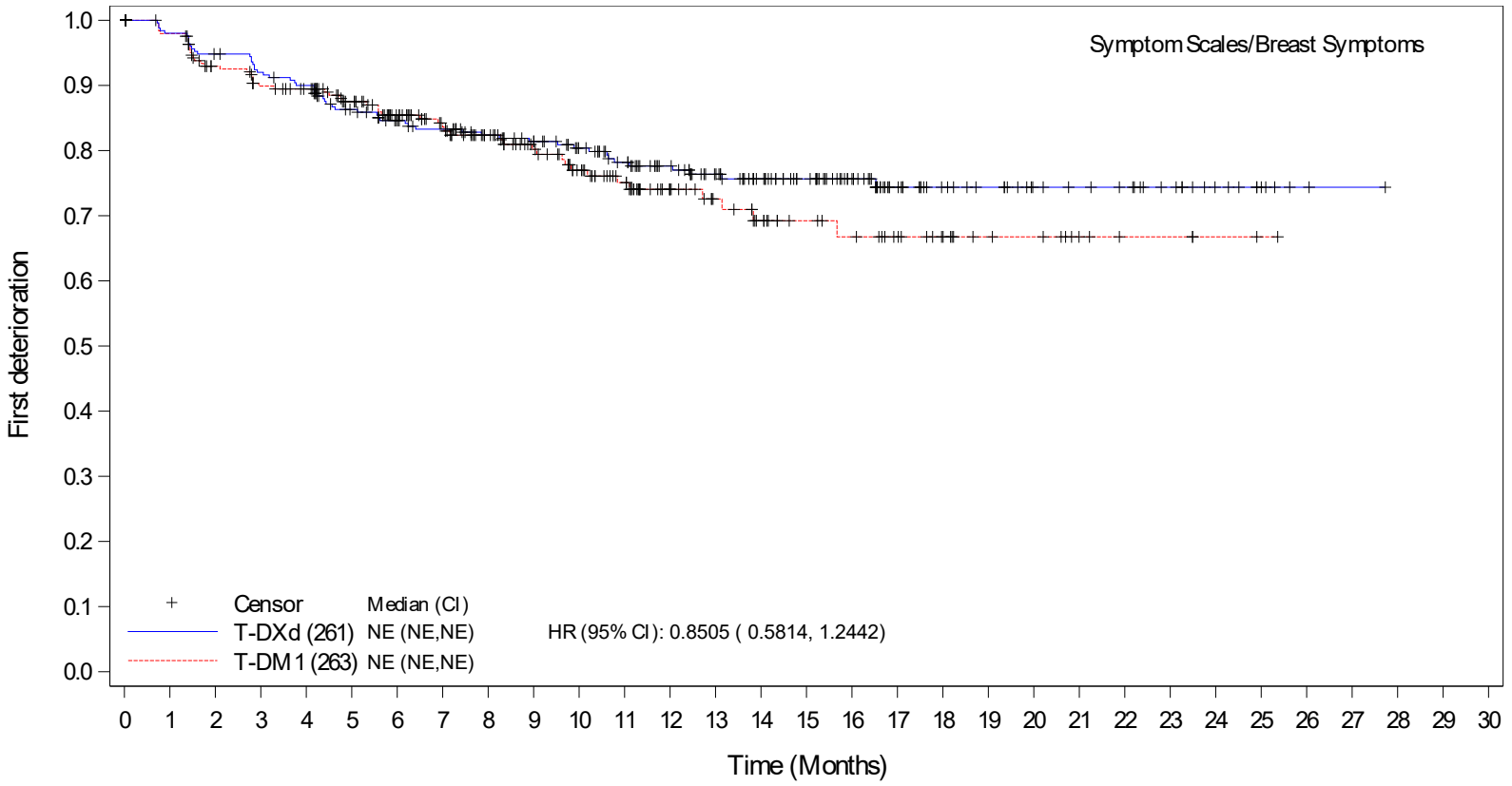


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	246	237	229	223	206	194	187	174	167	153	140	126	111	96	83	67	46	36	32	25	23	21	16	10	6	2	1	0
T-DM1 (263)	263	240	215	203	196	175	154	135	121	105	89	75	54	45	37	30	27	22	17	12	11	6	4	4	2	1	0		

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Brustsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

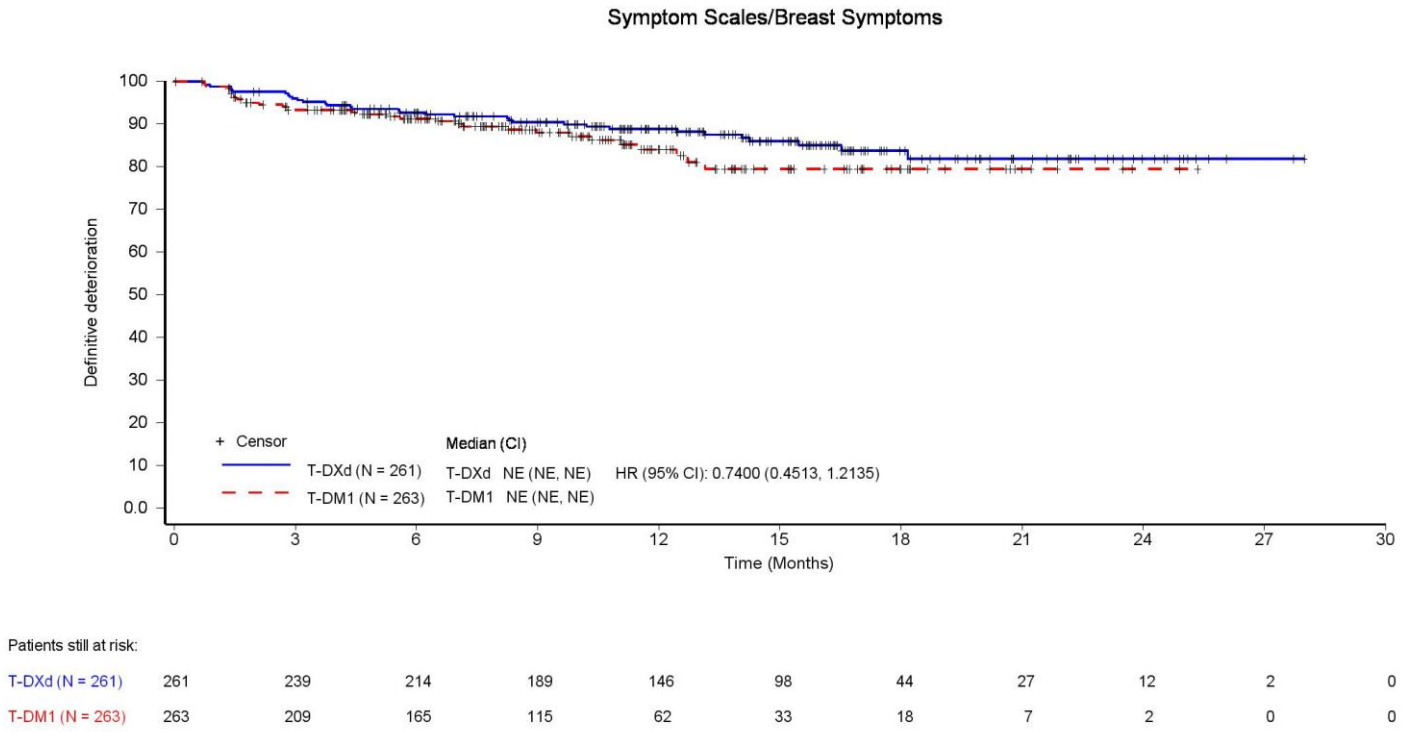
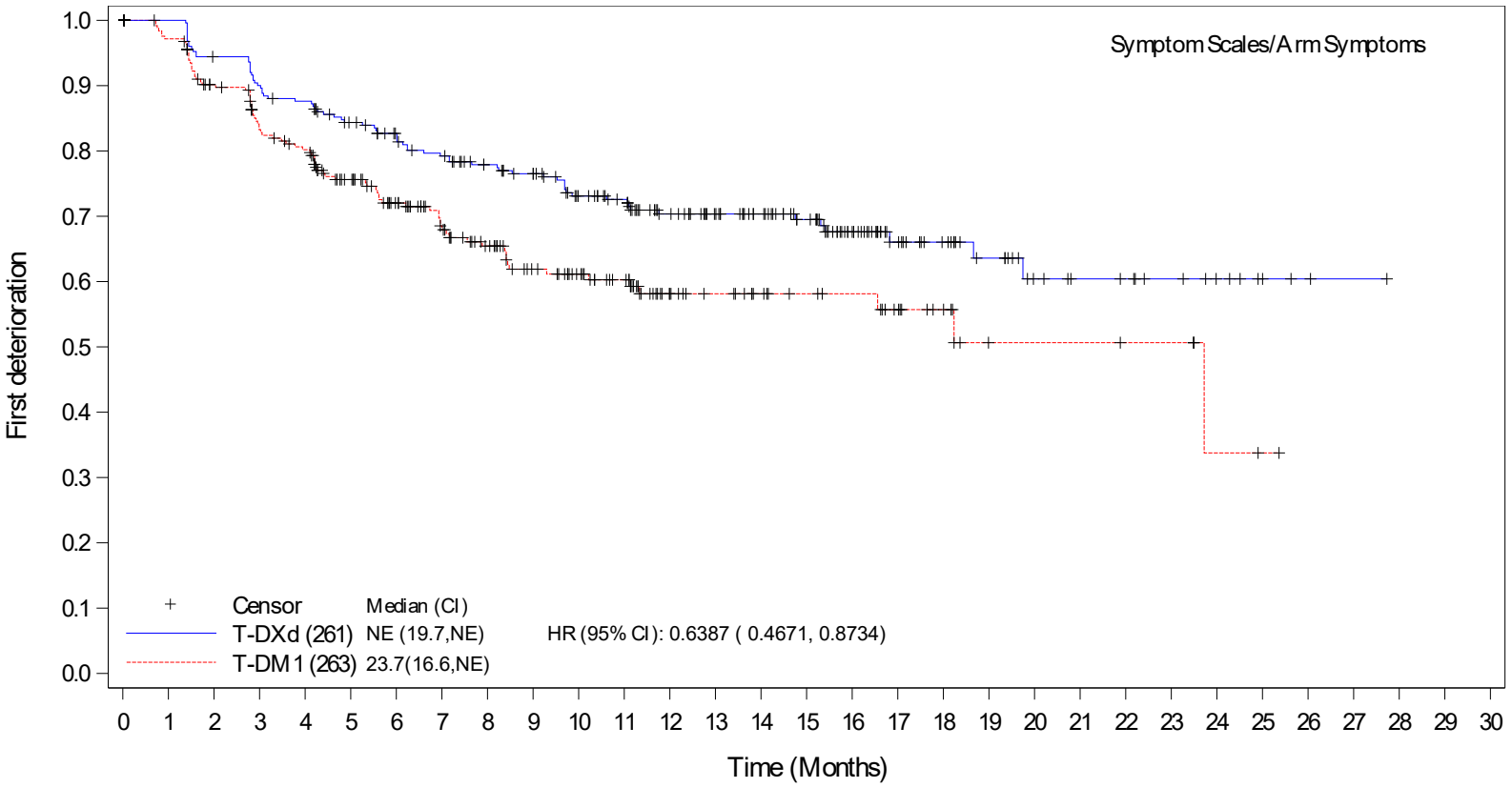


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Brustsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	251	236	225	218	203	192	182	170	163	145	136	117	104	93	80	60	41	33	25	17	14	13	10	7	4	2	1	0
T-DM1 (263)	263	240	213	191	181	155	134	114	99	83	73	63	41	36	30	26	24	19	14	7	7	7	6	6	2	1	0		

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Armsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

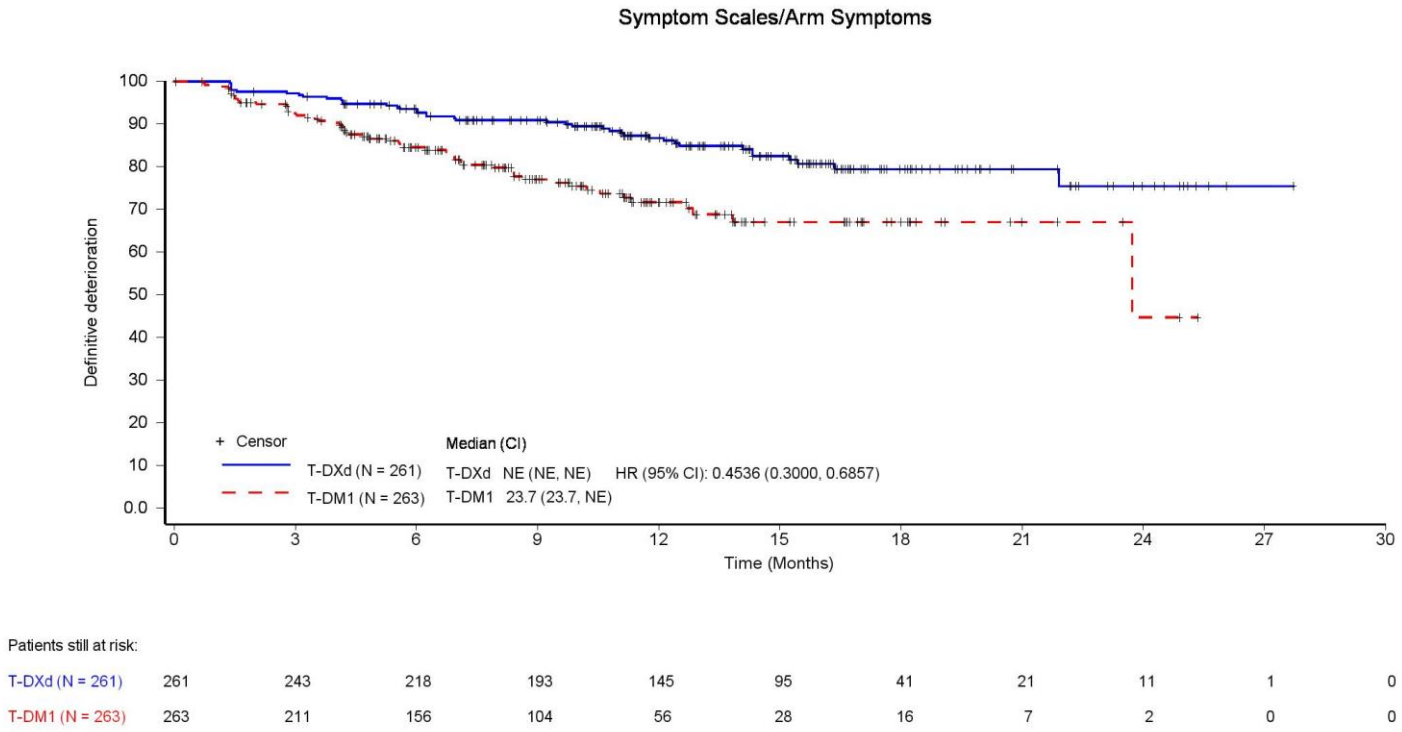
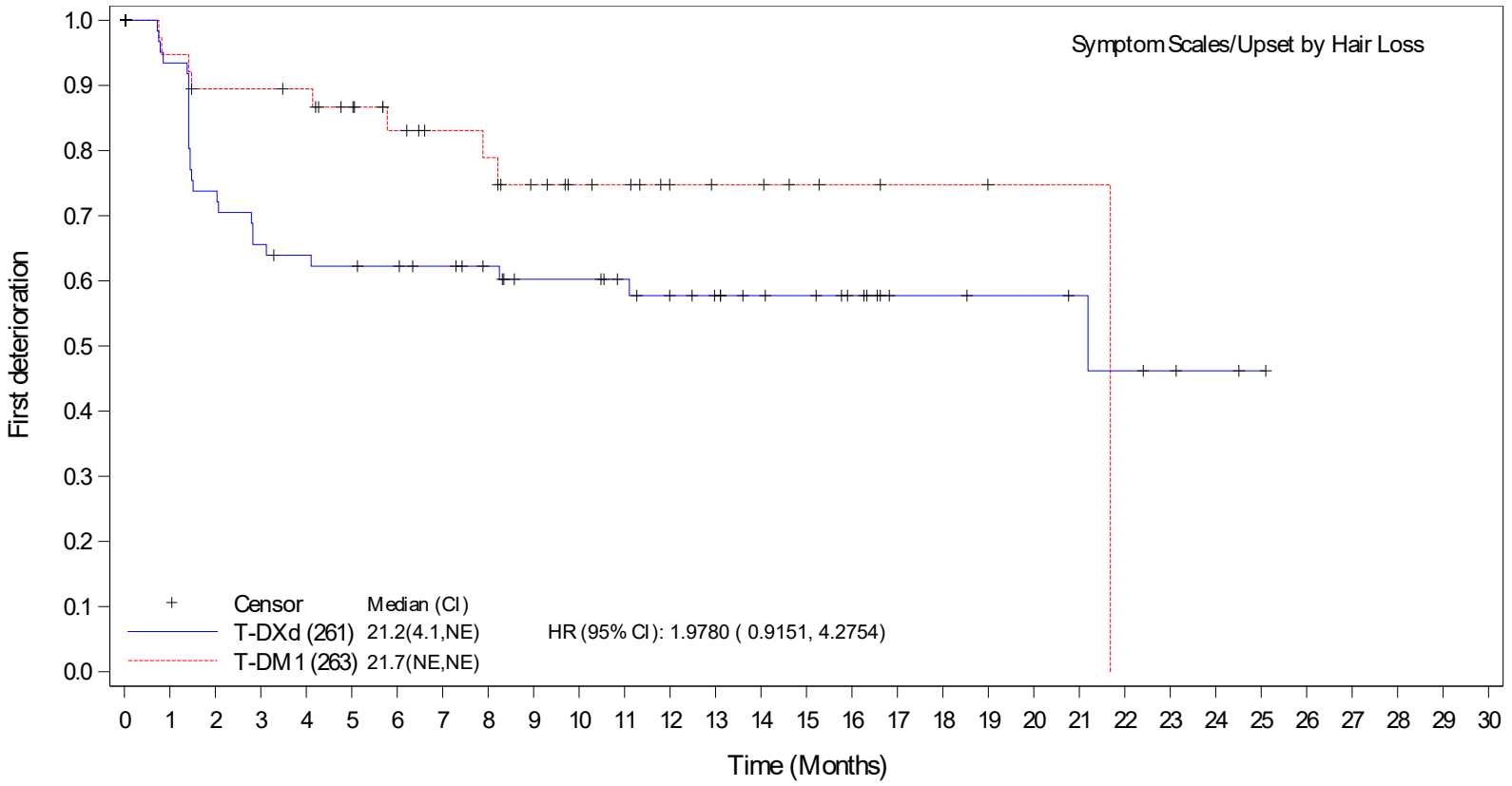


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Armsymptome“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	57	45	40	38	37	36	34	31	27	27	24	21	19	16	15	12	7	7	6	6	5	4	3	2	1	0
T-DM1 (263)	263	36	33	33	32	28	23	20	19	15	12	11	7	6	6	4	3	2	2	1	1	1	0				

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

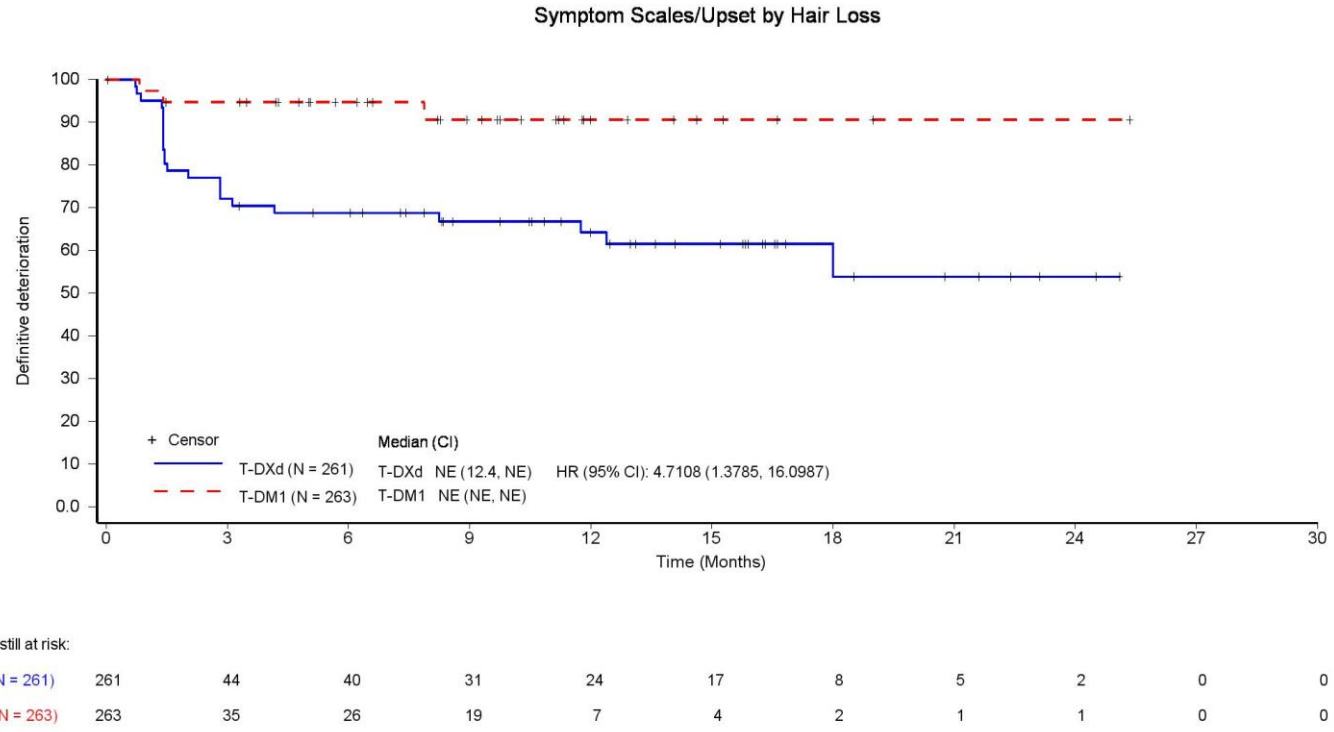


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.8 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Das Instrument EORTC QLQ-C30 (engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires), Version 3.0 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Neben neun Symptomskalen umfasst das Instrument fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand. Skalen werden in der Auswertung auf Werte zwischen 0 und 100 Punkte bezogen. Eine hohe Punktzahl auf einer Funktionsskala entspricht einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzgl. der entsprechenden Funktion. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden als quantitatives Maß für den gegenwärtigen Zustand krebsbezogener Symptome durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellen somit einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Lebensqualität dar. *Datenerhebung* Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/ Überlebenskontrolle 3 Monate (±14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. EOT war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Prüfarzt entschied, die Studienbehandlung abzubrechen (+7 Tage). Die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten die Funktionsskalen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion sowie Sozialfunktion zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die

Studie	Operationalisierung
	Veränderung zur Baseline wurden je Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst (siehe Anhang 4-G). Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) des allgemeinen Gesundheitszustands und in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten sein musste. Zudem sind im Anhang 4-G die entsprechenden Analysen mit einer Verschlechterung im Skalenwert des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) ergänzend dargestellt. Patient*innen, deren Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung zeigte, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren Daten zensiert. Patient*innen ohne auswertbare post-Baseline-Werte wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln finden sich im Abschnitt 8.2.3.4 des SAP V1.3. Dabei wurde das Ereignis „Tod“ in diesen post-hoc-Analysen nicht als Ereignis einer Verschlechterung in die Analysen einbezogen. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem Ereignis wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Der Endpunkt des Allgemeinen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 erlaubt eine adäquate und valide Bewertung der gegenwärtigen Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes und somit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen. Bei diesem Endpunkt, der auf der Selbsteinschätzung der Patient*innen beruht (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Die entsprechenden Angaben zu vorhandenen Datensätzen für das Instrument EORTC QLQ-C30 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-59 dargelegt. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsalternativen erreicht wird.

Tabelle 4-59: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite**	
	T-DXd (N = 261)	**T-DM1 (N = 263)**
	n (%)	**n (%)**
EORTC QLQ-C30	251 (96,2)	249 (94,7)

Die Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-60 dargelegt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patient*innen. Die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments EORTC lagen zur Baseline unter der Behandlung mit T-DXd bei 97,3 % und unter der Therapie mit T-DM1 bei 99,2 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich zu allen Zeitpunkten im Verumarm mit T-DXd, ausgenommen der Zeitpunkte C2D1 und C39D1, eine Rücklaufquote von stets deutlich über 70 %. In der Kontrollbehandlung mit T-DM1 lagen die Rücklaufquoten im zeitlichen Verlauf bis auf die Zeitpunkte C2D1, C39D1 und C41D1 ebenso deutlich über 70 %. Damit sind die Rücklaufquoten der beiden Studienarme ausreichend hoch sowie miteinander vergleichbar. Geringfügige Unterschiede können sich aufgrund der differierenden medianen Behandlungsdauer von 14,3 Monaten unter der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu 6,9 Monaten unter T-DM1-Behandlung begründen.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-C30				
Baseline	260	253 (97,3)	262	260 (99,2)
C2D1	251	96 (38,2)	249	109 (43,8)
C3D1	251	246 (98,0)	224	220 (98,2)
C5D1	247	230 (93,1)	194	169 (87,1)
C7D1	232	210 (90,5)	170	152 (89,4)
C9D1	214	196 (91,6)	142	129 (90,8)
C11D1	207	192 (92,8)	123	114 (92,7)
C13D1	196	180 (91,8)	96	93 (96,9)
C15D1	179	166 (92,7)	78	76 (97,4)
C17D1	170	157 (92,4)	68	65 (95,6)
C19D1	151	145 (96,0)	55	51 (92,7)
C21D1	128	113 (88,3)	43	41 (95,3)
C23D1	106	100 (94,3)	35	32 (91,4)
C25D1	82	72 (87,8)	32	29 (90,6)
C27D1	58	48 (82,8)	22	21 (95,5)
C29D1	41	41 (100,0)	16	14 (87,5)
C31D1	29	27 (93,1)	9	7 (77,8)

Studie DESTINY-Breast03	Rücklaufquoten			
	T-DXd (N = 261)		T-DM1 (N = 263)	
	Erwartet n	Erhalten n (%) [a]	Erwartet n	Erhalten n (%) [a]
EORTC QLQ-C30				
C33D1	24	20 (83,3)	5	5 (100,0)
C35D1	17	15 (88,2)	3	3 (100,0)
C37D1	10	9 (90,0)	1	1 (100,0)
C39D1	5	3 (60,0)	0	0
C41D1	2	2 (100,0)	0	0
EOT	107	100 (93,5)	189	175 (92,6)
40 Tage Follow-up	33	30 (90,9)	82	79 (96,3)
Langzeit-/ Überlebenskontrolle nach weiteren 3 Monaten	60	60 (100,0)	111	111 (100,0)

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient*innen unter Behandlung zu jeder Visite.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; C: Zyklus; D: Tag; EOT: engl. end of treatment, Ende der Behandlung; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-61: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	T-DXd (N = 261)		T-DM1 (N = 263)		Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen [c]					
Allgemeiner Gesundheitszustand	108 (41,4)	17,5 [13,6; n.b.]	104 (39,5)	15,2 [10,0; 20,5]	0,8586 [0,6541; 1,1270] 0,2677
Physische Funktion	54 (20,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	47 (17,9)	n.b. [20,5; n.b.]	0,8586 [0,5765; 1,2788] 0,4475

Studie DESTINY-Breast03	T-DXd (N = 261)		T-DM1 (N = 263)		Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]
Rollenfunktion	94 (36,0)	n.b. [16,4; n.b.]	104 (39,5)	13,8 [10,0; 20,5]	0,7028 [0,5292; 0,9333 0,0143
Emotionale Funktion	80 (30,7)	25,6 [19,4; n.b.]	67 (25,5)	n.b. [15,2; n.b.]	0,8065 [0,5773; 1,1268] 0,2086
Kognitive Funktion	97 (37,2)	19,6 [15,4; n.b.]	104 (39,5)	14,1 [10,1; 20,7]	0,6344 [0,4775; 0,8428] 0,0016
Soziale Funktion	106 (40,6)	18,2 [15,1; n.b.]	96 (36,5)	15,2 [11,7; n.b.]	0,8689 [0,6558; 1,1512] 0,3230

Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurde die bestätigte Verschlechterung in der jeweiligen Symptomskala um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) analysiert. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.

Für Patient*innen mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung stellen Einschränkungen ihrer Funktionalität eine große Belastung dar, die sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch den Krankheitsverlauf und die Therapieadhärenz auswirken können. Somit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionale Einheit von physischer, psychologischer und sozialer Dimension insbesondere bei Patient*innen mit metastasierter Erkrankung ein wichtiger Parameter, da das primäre Ziel der Therapie nicht mehr die Heilung ist, sondern die bestmögliche Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und unerwünschten Symptome (107).

Die Ergebnisse für die Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und die jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 der Studienteilnehmer*innen aus der Studie DESTINY-Breast03 basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Der patientenberichtete Endpunkt wird der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) sind Tabelle 4-61 dargestellt, während in Tabelle 4-62 die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ergänzend

aufgeführt sind (*supportive Analysen*). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. In Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-50 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands und in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 grafisch dargestellt.

Gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 trat kein Behandlungsunterschied bei der bestätigten Verschlechterung im **„Allgemeinen Gesundheitszustand“** im Vergleich von T-DXd zum Kontrollarm mit T-DM1 auf (HR = 0,8586; 95 %-KI [0,6541; 1,1270]; p = 0,2677), wobei auch die erstmalige Verschlechterung keinen solchen Unterscheid zeigte. In keiner Analyse zu den Funktionsskalen ergibt sich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd. Kein Behandlungseffekt zeigte sich für die bestätigte Verschlechterung in den Funktionsskalen **„Physische Funktion“** (HR = 0,8586; 95 %-KI [0,5765; 1,2788]; p = 0,4475), **„Soziale Funktion“** (HR = 0,8689; 95 %-KI [0,6558; 1,1512]; p = 0,3230) und **„Emotionale Funktion“** (HR = 0,8065; 95 %-KI [0,5773; 1,1268]; p = 0,2086). Die Funktionsskalen **„Rollenfunktion“ (**HR = 0,7028; 95 %-KI [0,5292; 0,9333]; p = 0,0143) und **„Kognitive Funktion“** (HR = 0,6344; 95 %-KI [0,4775; 0,8428]; p = 0,0016) wiesen einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt der bestätigten Verschlechterung zugunsten von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf.

Tabelle 4-62: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	146 (55,9)	6,9 [4,4; 10,4]	135 (51,3)	7,2 [5,7; 10,3]	0,9861 [0,7776; 1,2504] 0,8854
Physische Funktion	79 (30,3)	n.b. [20,0; n.b.]	66 (25,1)	n.b. [17,2; n.b.]	0,9365 [0,6715; 1,3061] 0,6912
Rollenfunktion	130 (49,8)	11,6 [6,2; 23,7]	138 (52,5)	6,3 [4,7; 8,9]	0,7532 [0,5904; 0,9608] 0,0218
Emotionale Funktion	116 (44,4)	16,7 [13,0; 21,7]	107 (40,7)	11,1 [8,4; 15,2]	0,7901 [0,6036; 1,0344] 0,0851
Kognitive Funktion	138 (52,9)	10,3 [8,6; 14,5]	135 (51,3)	8,3 [4,8; 10,3]	0,7777 [0,6103; 0,9912] 0,0410

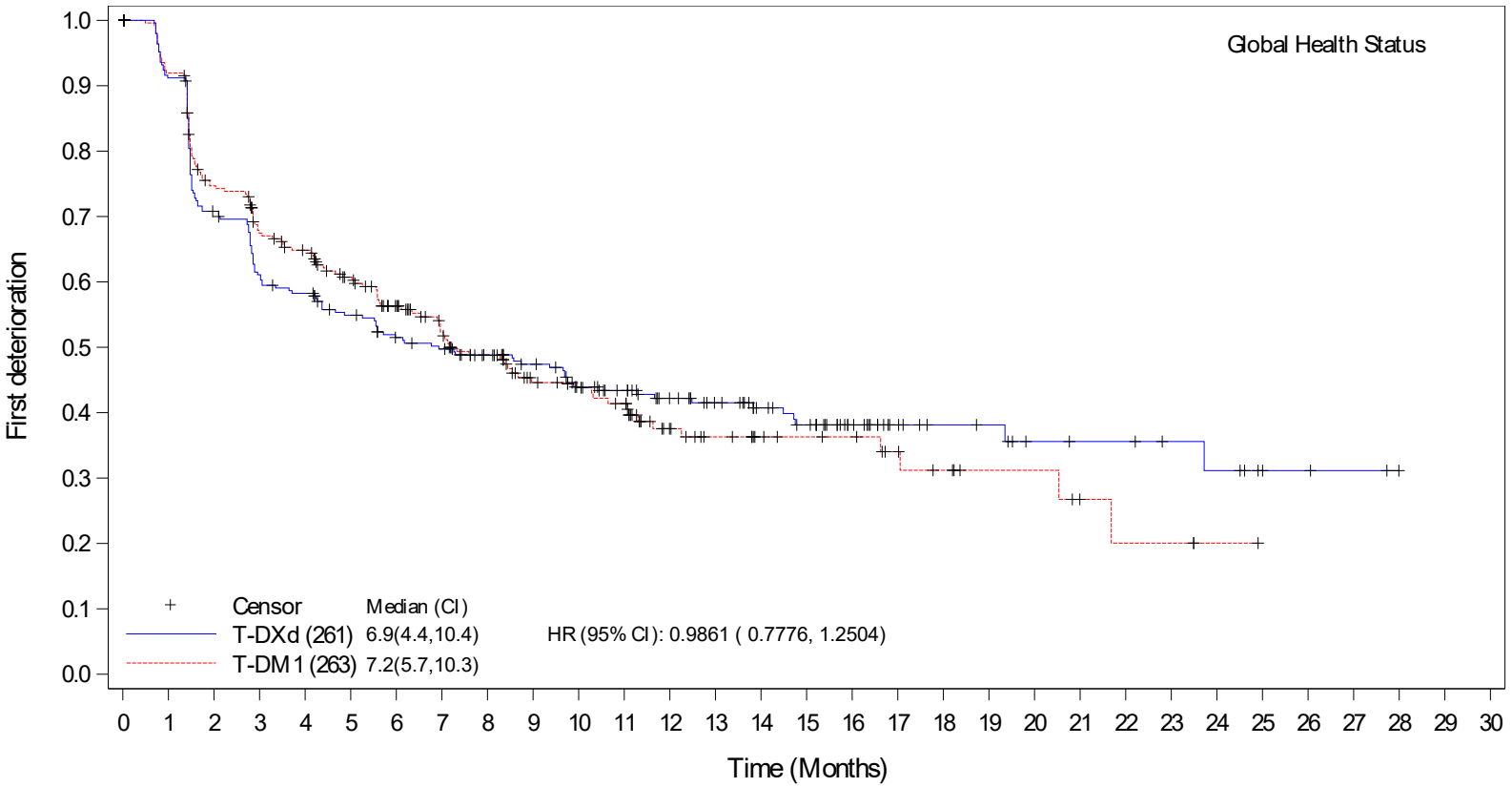
Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
Soziale Funktion	147 (56,3)	7,3 [5,6; 11,8]	126 (47,9)	8,4 [5,8; 11,7]	1,0375 [0,8160; 1,3189] 0,7737

Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, die relative Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	228	176	151	143	130	118	113	105	98	84	77	66	58	49	43	30	20	16	15	11	10	10	8	7	4	3	2	0
T-DM1 (263)	263	228	179	156	146	127	107	90	77	60	56	50	31	25	20	18	17	13	10	7	7	4	3	3	1	0			

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

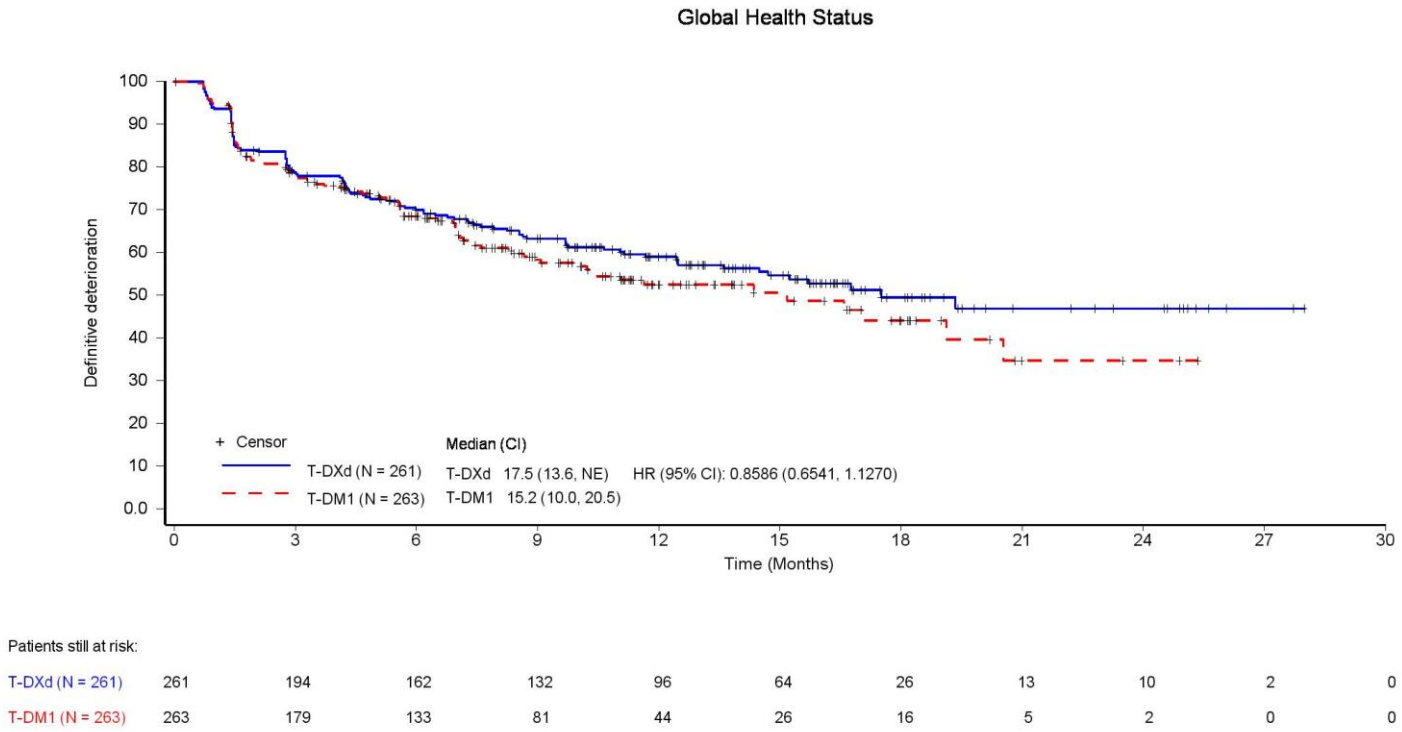
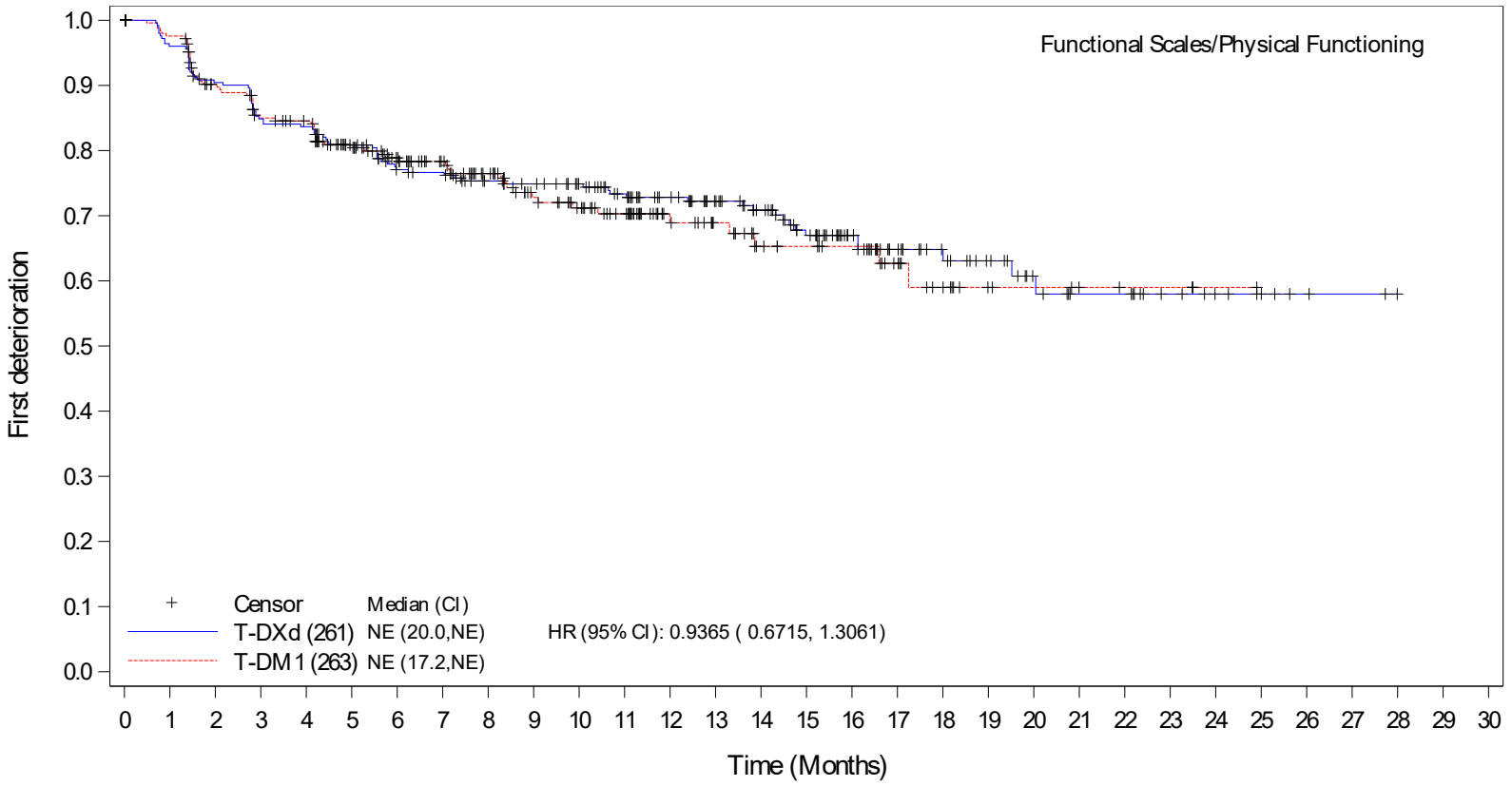


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	241	227	213	210	196	181	178	166	161	151	139	125	111	99	83	64	45	37	30	22	17	17	11	8	6	3	2	0
T-DM1 (263)	263	242	211	194	188	164	146	128	113	94	85	74	50	42	31	28	25	20	14	8	7	5	4	4	1	0			

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Physische Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

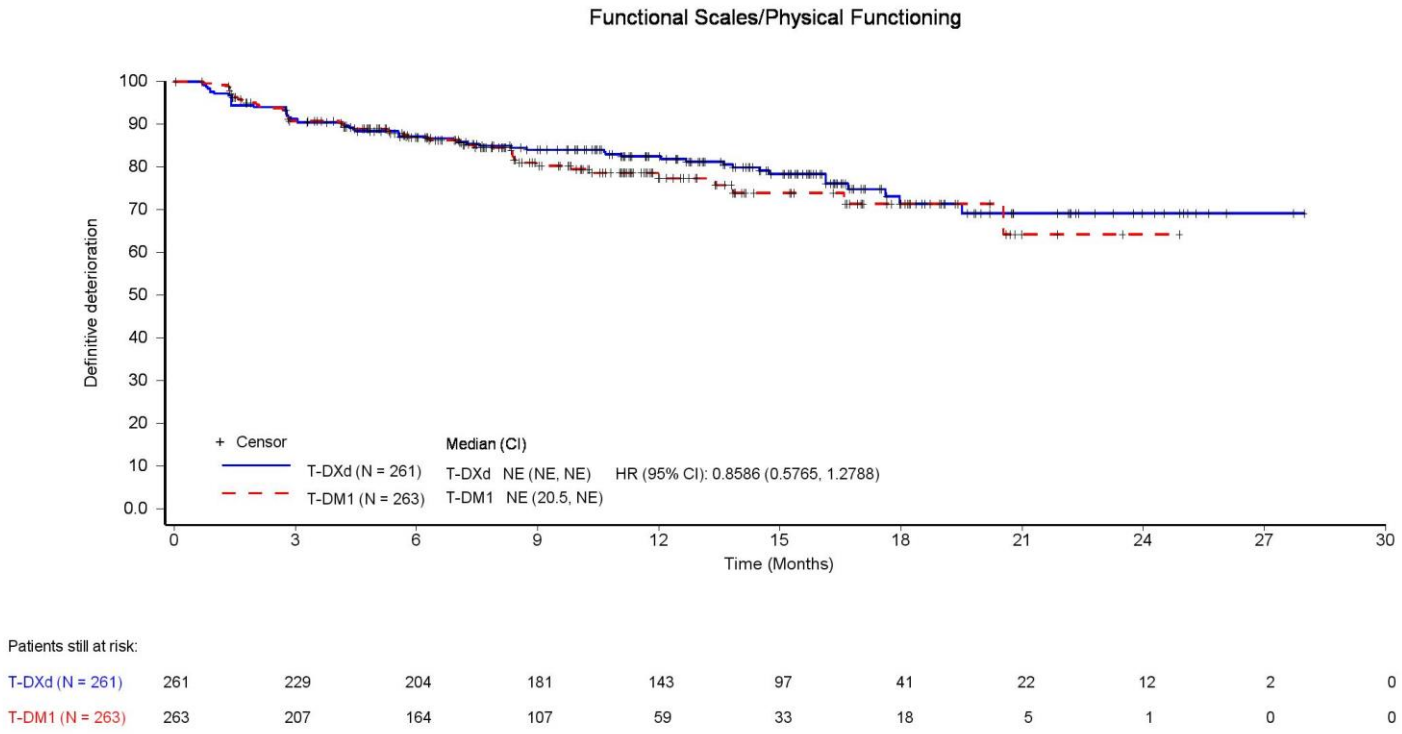
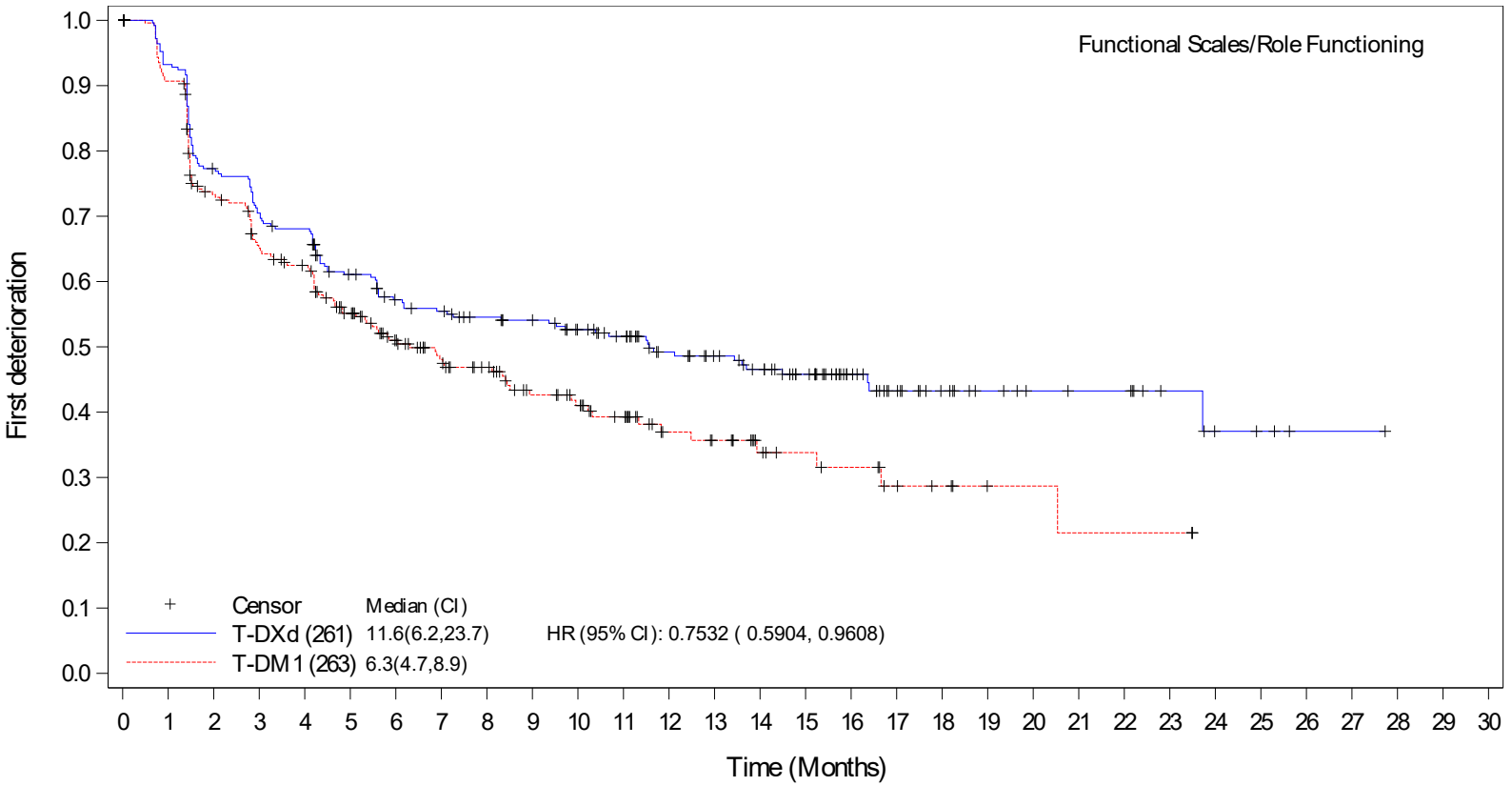


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Physische Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	234	193	176	169	144	130	125	118	114	104	96	80	73	66	56	39	28	21	16	13	12	12	7	4	3	1	1	0
T-DM1 (263)	263	224	172	149	139	114	94	80	71	57	51	43	29	26	18	15	13	9	7	4	4	3	3	3	0				

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Rollenfunktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

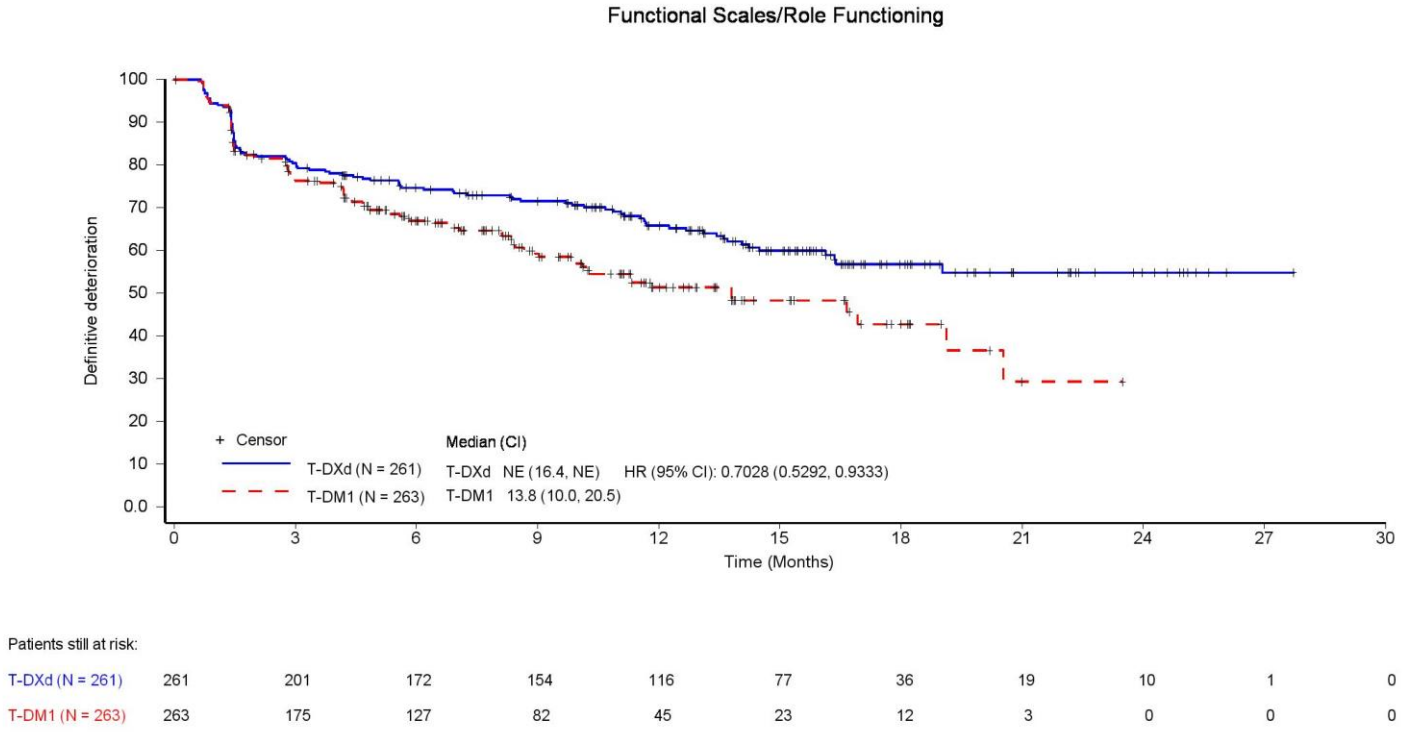
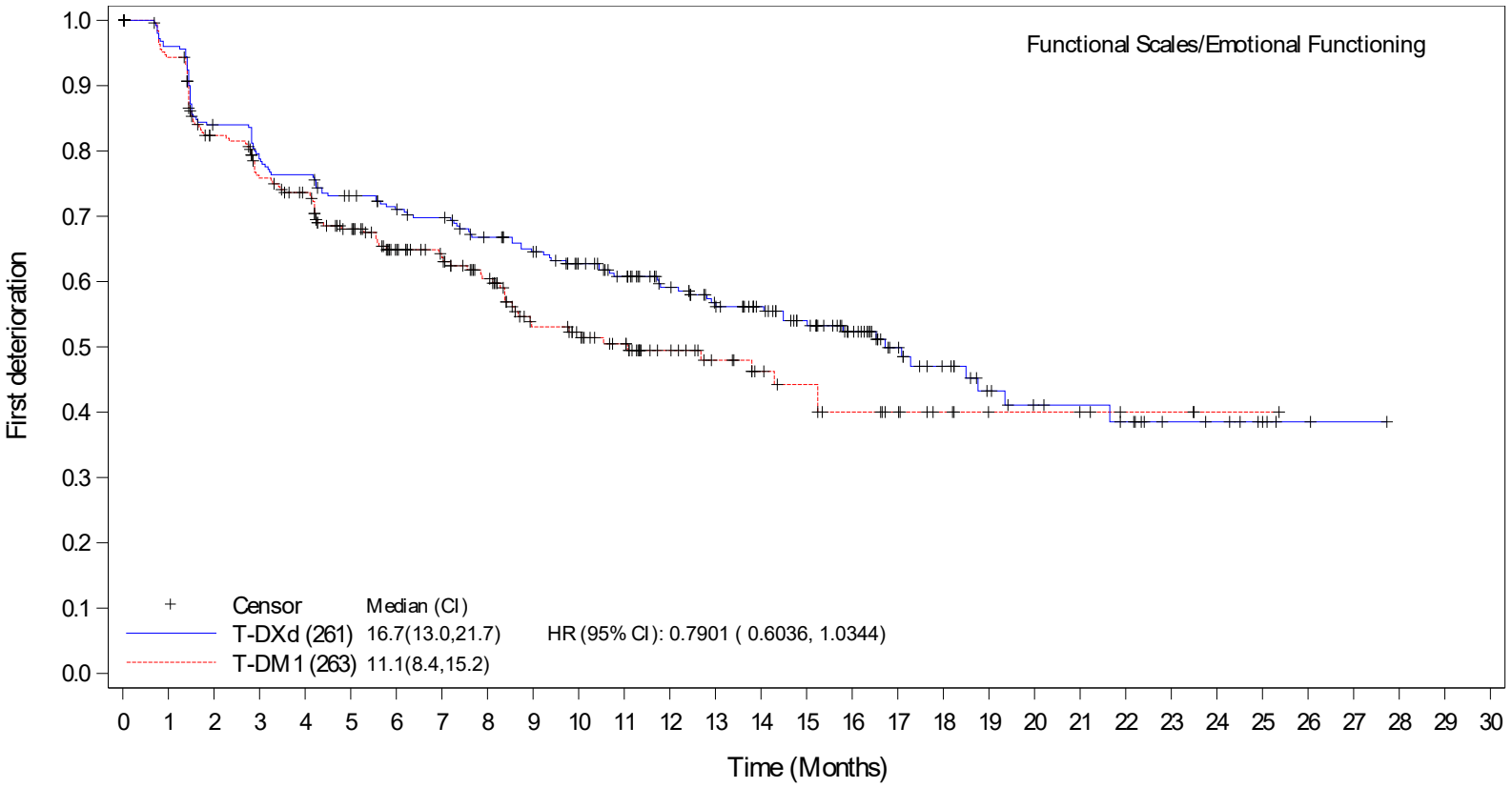


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Rollenfunktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	240	209	196	190	178	170	165	153	145	132	121	106	93	82	70	53	37	29	21	17	16	14	9	8	5	2	1	0
T-DM1 (263)	263	233	193	172	161	137	115	104	90	67	61	52	38	30	24	21	17	14	10	7	7	6	4	4	1	1	0		

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Emotionale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

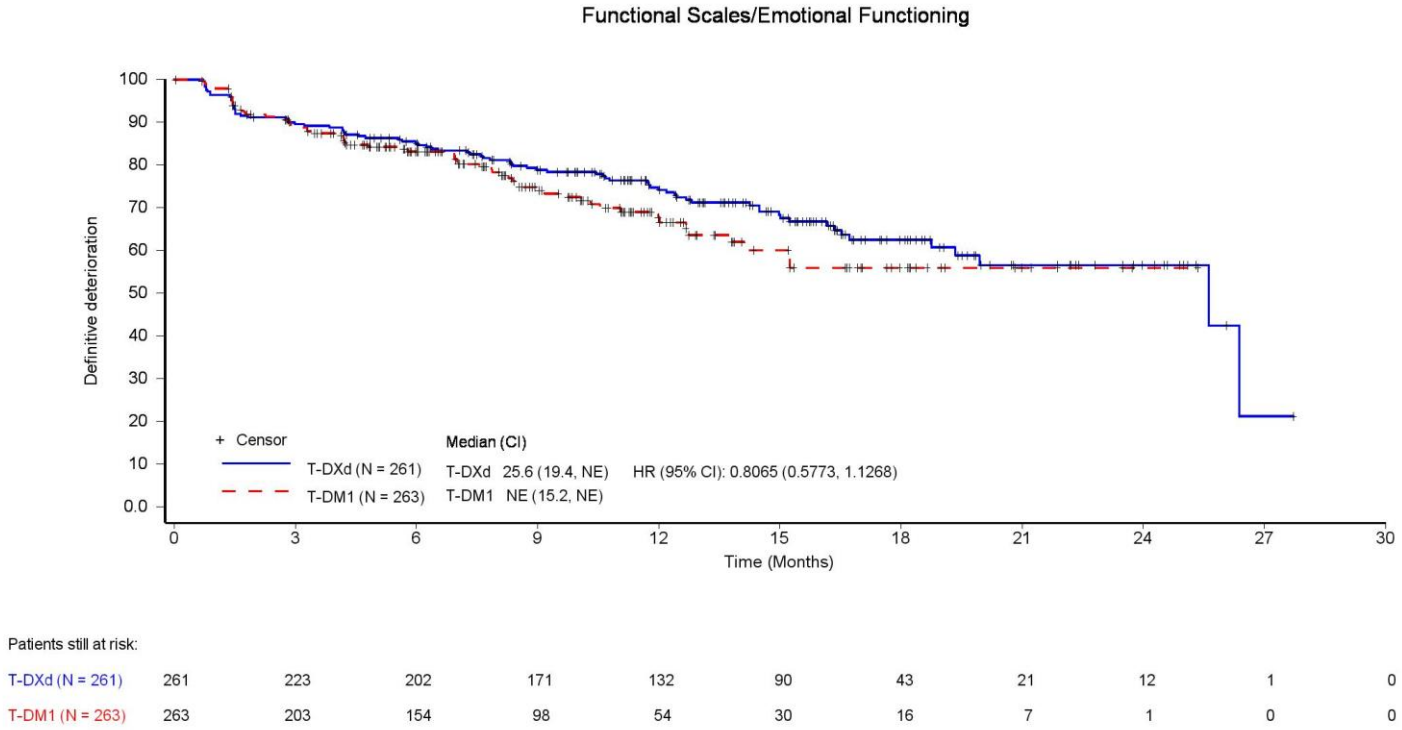


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Emotionale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

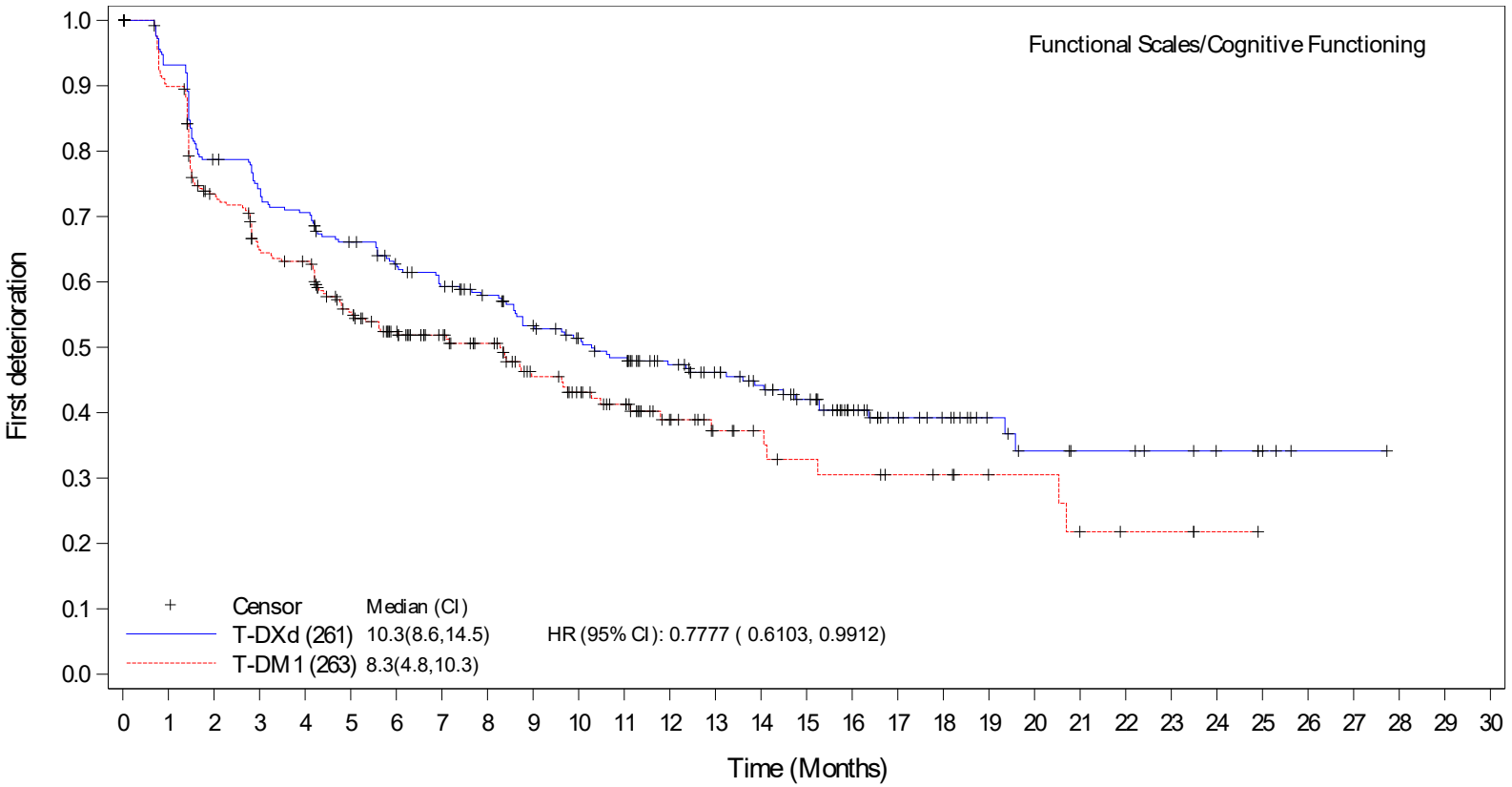


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Kognitive Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

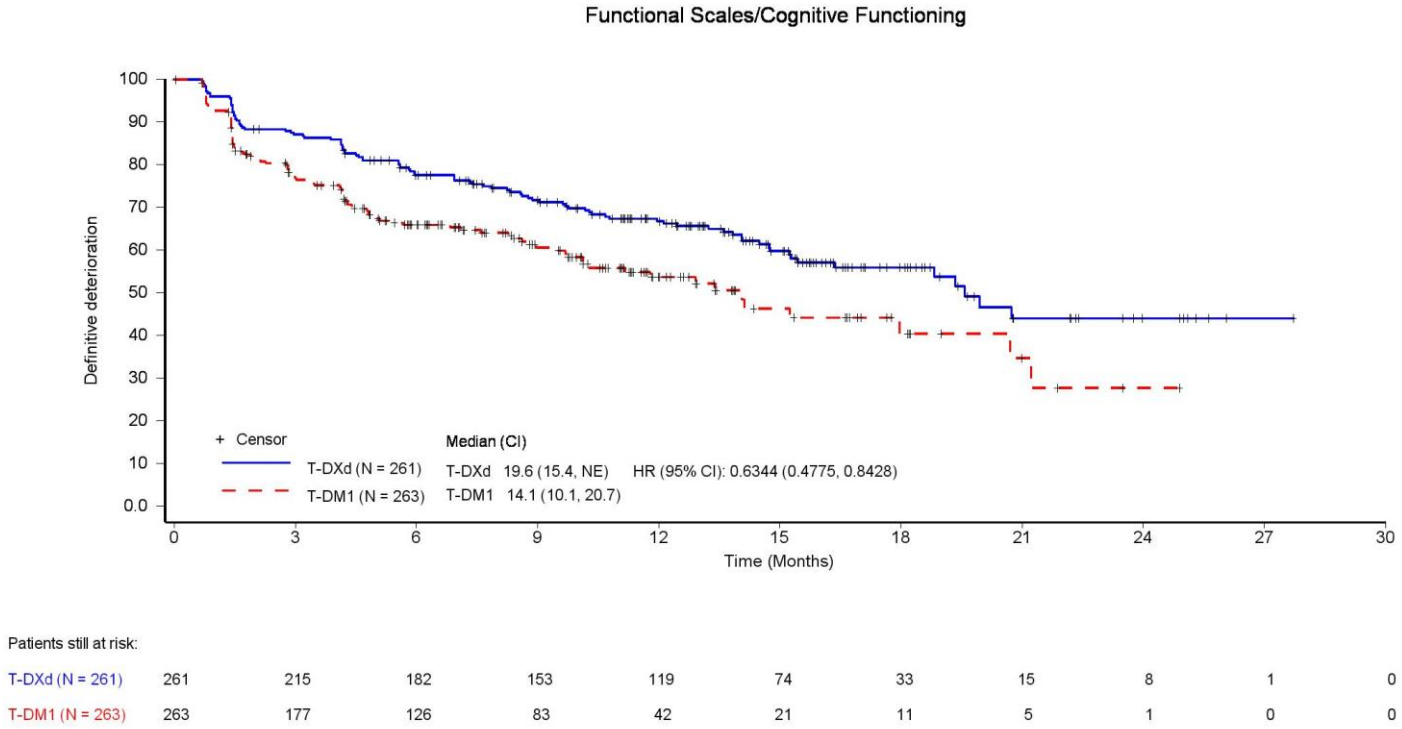
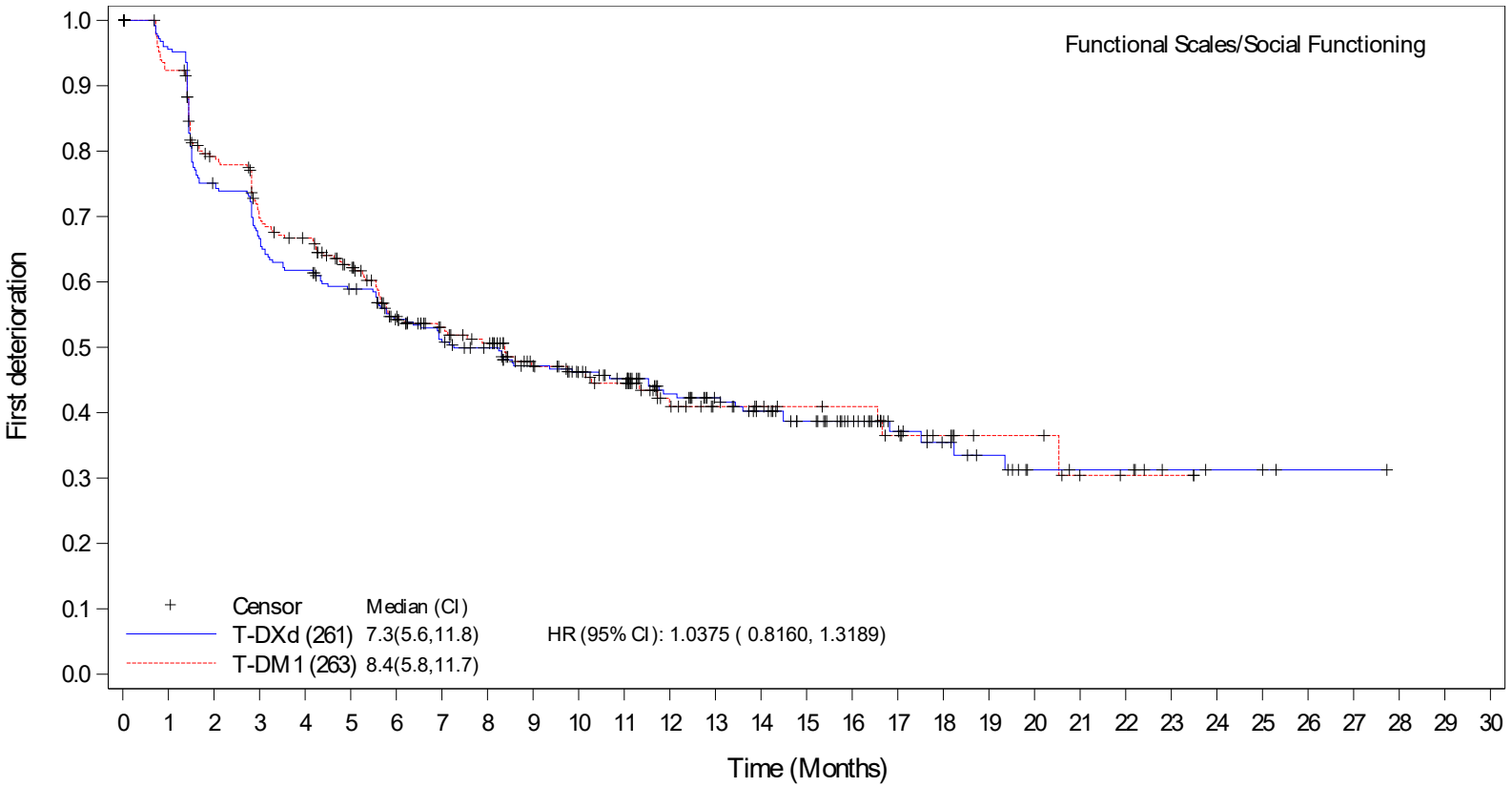


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Kognitive Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	238	186	165	153	142	126	117	110	100	95	88	72	63	56	47	37	24	19	15	9	8	8	4	3	3	1	1	0
T-DM1 (263)	263	229	187	161	151	132	105	89	81	62	54	49	32	26	22	20	19	15	11	7	7	3	2	2	0				

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Soziale Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

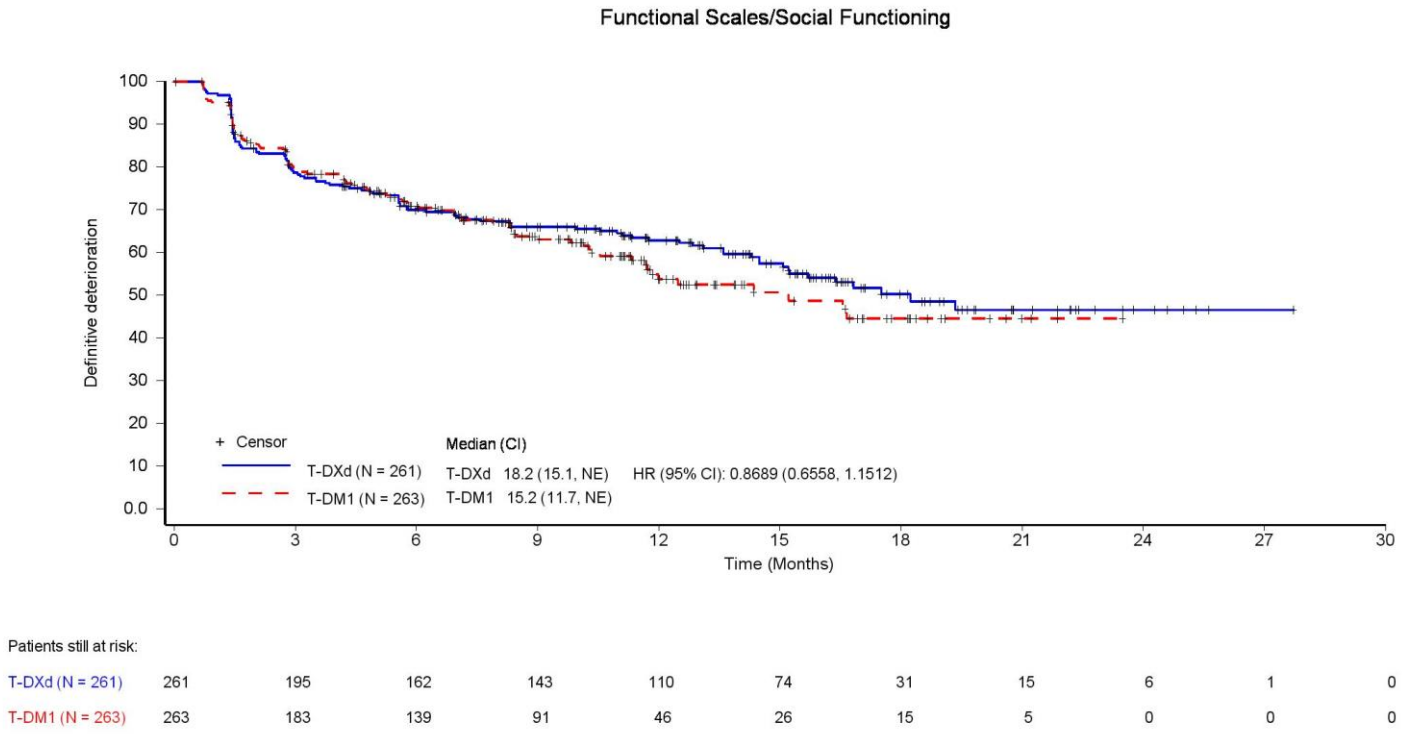


Abbildung 4-50: Kaplan Meier Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Soziale Funktion“ der Studie DESTINY Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.9 EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Das Instrument EORTC QLQ-BR45 (engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires) ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und stellt eine Erweiterung des EORTC QLQ-BR23 dar. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde. Das Instrument EORTC QLQ-BR23 umfasst acht Skalen: Neben den vier Symptomskalen werden vier Funktionsskalen (Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Funktion und sexuelles Vergnügen) erhoben. Alle Skalen werden in der Auswertung auf Werte zwischen 0 und 100 Punkte bezogen. Eine hohe Punktzahl auf einer Funktionsskala entspricht einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzgl. der entsprechenden Funktion. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 wurden als quantitatives Maß für den gegenwärtigen Zustand brustkrebsbezogener Symptome durch Selbsteinschätzung der Patient*innen erhoben und stellen einen patientenberichteten Endpunkt (engl. patient reported outcome, PRO) der Kategorie Lebensqualität dar. *Datenerhebung* Die Erhebung des EORTC QLQ-BR23 basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/ Überlebenskontrolle 3 Monate (±14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. EOT war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Prüfarzt entschied, die Studienbehandlung abzubrechen (+7 Tage). Die Studienteilnehmer*innen des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten die Symptomskalen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Die absoluten EORTC QLQ-BR23 Skalenwerte der Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Funktion sowie sexuelles Vergnügen zur Baseline und zu jedem

Studie	Operationalisierung
	weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden je Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst (siehe Anhang 4-G). Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten sein musste. Zudem sind im Anhang 4-G die entsprechenden Analysen mit einer Verschlechterung im Skalenwert des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) ergänzend dargestellt. Patient*innen, deren Funktionen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung zeigte, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten verfügbaren Daten zensiert. Patient*innen ohne auswertbare post-Baseline-Werte wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Einzelheiten zu den Ereignis- und Zensierungsregeln finden sich im Abschnitt 8.2.3.4 des SAP V1.3. Dabei wurde das Ereignis „Tod“ in diesen post-hoc-Analysen nicht als Ereignis einer Verschlechterung in die Analysen einbezogen. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem Ereignis wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Patient*innen mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Patient*innen waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Der Endpunkt der Funktionsskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 wurde unverblindet erhoben und anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-BR23 erlaubt eine adäquate und valide Bewertung der gegenwärtigen Funktion und somit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen. Bei diesem Endpunkt, der auf der Selbsteinschätzung der Patient*innen beruht (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als hoch einzuschätzen.

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Die entsprechenden Angaben zu vorhandenen Datensätzen für das Instrument EORTC QLQ-BR45 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-65 dargelegt. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsalternativen erreicht wird.

Tabelle 4-65: Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite**	
	T-DXd (N = 261)	**T-DM1 (N = 263)**
	n (%)	**n (%)**
EORTC QLQ-BR45	252 (96,6)	248 (94,3)

Die Rücklaufquoten des Instruments des EORTC QLQ-BR45 zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-66 dargelegt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patient*innen. Die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-BR45 lagen zur Baseline unter der Behandlung mit T-DXd bei 97,7 % und unter der Therapie mit T-DM1 bei 98,9 %. Im weiteren Verlauf zeigt sich zu allen Zeitpunkten im Verumarm mit T-DXd, ausgenommen des Zeitpunkts C2D1, eine Rücklaufquote von stets deutlich über 70 %. In der Kontrollbehandlung mit T-DM1 liegen die Rücklaufquoten im zeitlichen Verlauf bis auf den Zeitpunkte C2D1 ebenso deutlich über 70 %. Damit sind die Rücklaufquoten der beiden Studienarme ausreichend hoch sowie miteinander vergleichbar. Geringfügige Unterschiede können sich aufgrund der differierenden medianen Behandlungsdauer von 14,3 Monaten unter der Therapie mit T-DXd im Vergleich zu 6,9 Monaten unter T-DM1-Behandlung begründen.

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-BR45 aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-BR45 [b]				
Baseline	260	254 (97,7)	262	259 (98,9)
C2D1	251	96 (38,2)	249	110 (44,2)
C3D1	251	246 (98,0)	224	220 (98,2)
C5D1	247	229 (92,7)	194	168 (86,6)
C7D1	232	210 (90,5)	170	153 (90,0)
C9D1	214	196 (91,6)	142	129 (90,8)
C11D1	207	191 (92,3)	123	114 (92,7)
C13D1	196	180 (91,8)	96	93 (96,9)

Studie DESTINY-Breast03	**Rücklaufquoten**			
	T-DXd (N = 261)		**T-DM1 (N = 263)**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%) [a]**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
EORTC QLQ-BR45 [b]				
C15D1	179	166 (92,7)	78	76 (97,4)
C17D1	170	157 (92,4)	68	65 (95,6)
C19D1	151	145 (96,0)	55	50 (90,9)
C21D1	128	112 (87,5)	43	41 (95,3)
C23D1	106	100 (94,3)	35	32 (91,4)
C25D1	82	74 (90,2)	32	29 (90,6)
C27D1	58	49 (84,5)	22	21 (95,5)
C29D1	41	41 (100,0)	16	14 (87,5)
C31D1	29	27 (93,1)	9	7 (77,8)
C33D1	24	20 (83,3)	5	5 (100,0)
C35D1	17	15 (88,2)	3	3 (100,0)
C37D1	10	9 (90,0)	1	1 (100,0)
C39D1	5	3 (60,0)	0	0
C41D1	2	2 (100,0)	0	0
EOT	107	100 (93,5)	189	174 (92,1)
40 Tage Follow-up	33	30 (90,9)	82	79 (96,3)
Langzeit-/ Überlebenskontrolle nach weiteren 3 Monaten	60	60 (100,0)	111	111 (100,0)

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient*innen unter Behandlung zu jeder Visite.

b: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; C: Zyklus; D: Tag; EOT: engl. end of treatment, Ende der Behandlung; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-67: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (Hauptanalysen) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen [c]					
Körperbild	83 (31,8)	23,7 [19,4; n.b.]	57 (21,7)	25,4 [n.b.; n.b.]	1,1321 [0,8030; 1,5963] 0,4838
Sexuelle Funktion	57 (21,8)	n.b. [n.b.; n.b]	49 (18,6)	n.b. [n.b.; n.b]	0,9791 [0,6660; 1,4393] 0,9282
Sexuelles Vergnügen	16 (6,1)	n.b. [13,4; n.b.]	7 (2,7)	n.b. [18,0; n.b.]	3,1457 [1,0127; 9,7713] 0,0406
Zukunftsperspektive	60 (23,0)	n.b. [24,3; n.b.]	51 (19,4)	n.b. [21,2; n.b.]	0,8058 [0,5476; 1,1857] 0,2736

Die absoluten EORTC QLQ-BR23 Skalenwerte der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, der relativen Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurde die bestätigte Verschlechterung in der jeweiligen Symptomskala um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) analysiert. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

d: Aufgrund der geringen Antwortrate kann keine Schlussfolgerung gezogen werden.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.

Für Patient*innen mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung stellen Einschränkungen ihrer Funktionalität eine große Belastung dar, die sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch den Krankheitsverlauf und die Therapieadhärenz auswirken können. Somit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionale Einheit von physischer, psychologischer und sozialer Dimension insbesondere bei Patient*innen mit metastasierter Erkrankung ein wichtiger Parameter, da das primäre Ziel der Therapie nicht mehr die Heilung ist, sondern die bestmögliche Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und unerwünschten Symptome (107).

Die Ergebnisse für die jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 der Studienteilnehmer*innen aus der Studie DESTINY-Breast03 basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Der patientenberichtete Endpunkt wird der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) sind in Tabelle 4-67 dargestellt, während in Tabelle 4-68 die Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ergänzend aufgeführt sind (*supportive Analysen*). Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. In Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-58 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 grafisch dargestellt.

Alle Funktionsskalen, **„Körperbild“** (HR = 1,1321; 95 %-KI [0,8030; 1,5963]; p = 0,4838), **„Sexuelle Funktion“** HR = 0,9791; 95 %-KI [0,6660; 1,4393]; p = 0,9282), **„Sexuelles Vergnügen“** (HR = 3,1457; 95 %-KI [1,0127; 9,7713]; p = 0,0406) und **„Zukunftsperspektive“** (HR = 0,8058; 95 %-KI [0,5476; 1,1857]; p = 0,2736), zeigten jeweils keinen Unterschied in der bestätigen Verschlechterung zwischen T-DXd und dem Kontrollarm mit T-DM1.

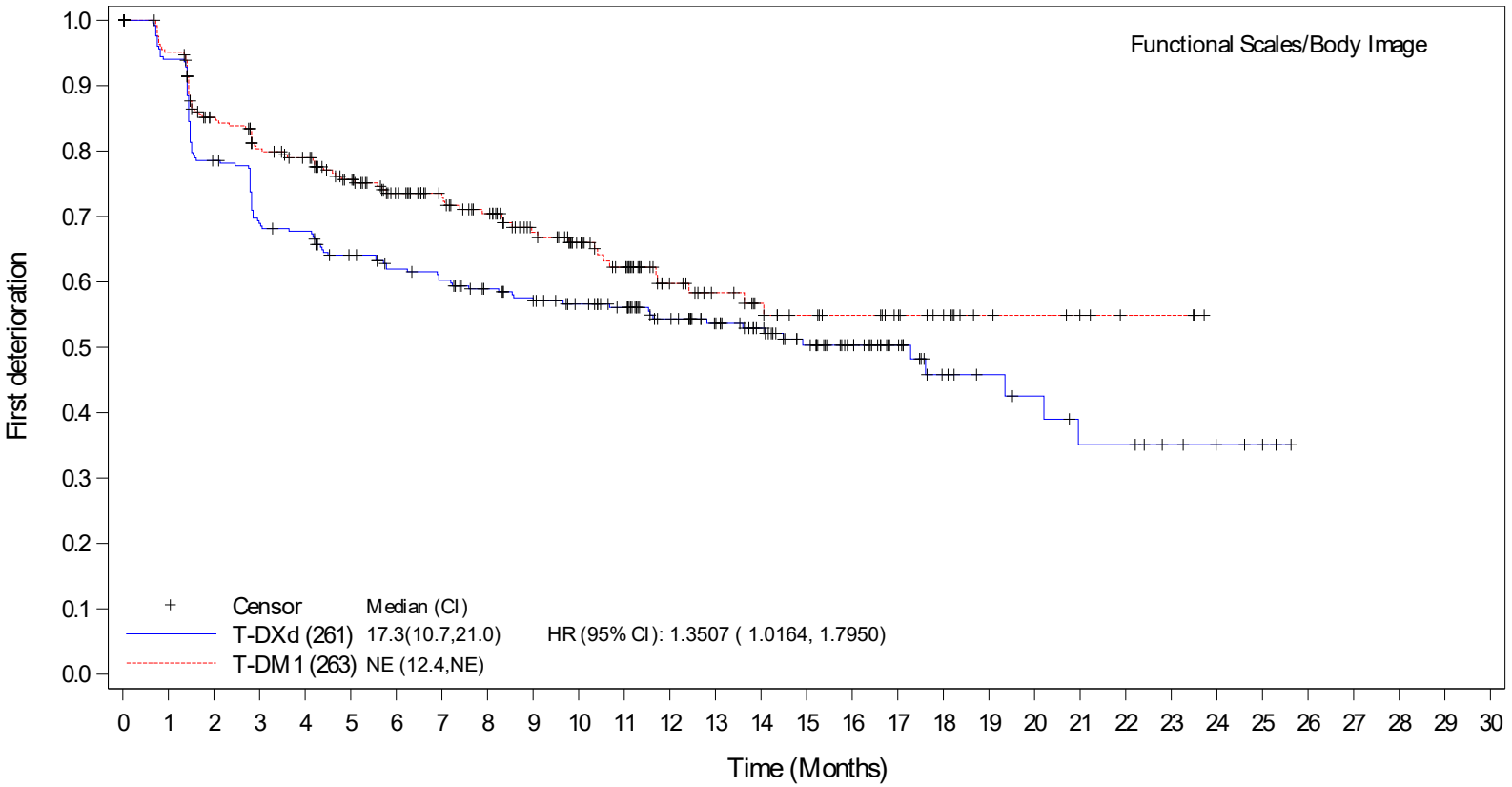
Tabelle 4-68: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 um mindestens 15 Punkte (supportive Analyse) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen					
Körperbild	121 (46,4)	17,3 [10,7; 21,0]	81 (30,8)	n.b. [12,4; n.b.]	1,3507 [1,0164; 1,7950] 0,0391
Sexuelle Funktion	60 (23,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	57 (21,7)	n.b. [22,6; n.b.]	0,9309 [0,6464; 1,3407] 0,7067
Sexuelles Vergnügen	23 (8,8)	13,4 [3,6; n.b.]	11 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,4770 [1,3648; 8,8581] 0,0064
Zukunftsperspektive	88 (33,7)	n.b. [19,4; n.b.]	73 (27,8)	21,2 [16,7; n.b.]	0,9846 [0,7191; 1,3482] 0,9202

Die absoluten EORTC QLQ-BR23 Skalenwerte der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt, der relativen Veränderung zur Baseline sowie die Zusatzanalysen mit der Zeit bis zur bestätigten bzw. erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**
	n (%)	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**
b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier.					



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	237	197	172	168	154	145	140	130	124	115	107	90	78	67	54	40	28	17	14	12	9	9	6	4	3	0
T-DM1 (263)	263	234	197	180	172	152	133	119	108	89	76	64	44	37	31	26	23	19	15	9	8	6	4	4	0		

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Körperbild“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

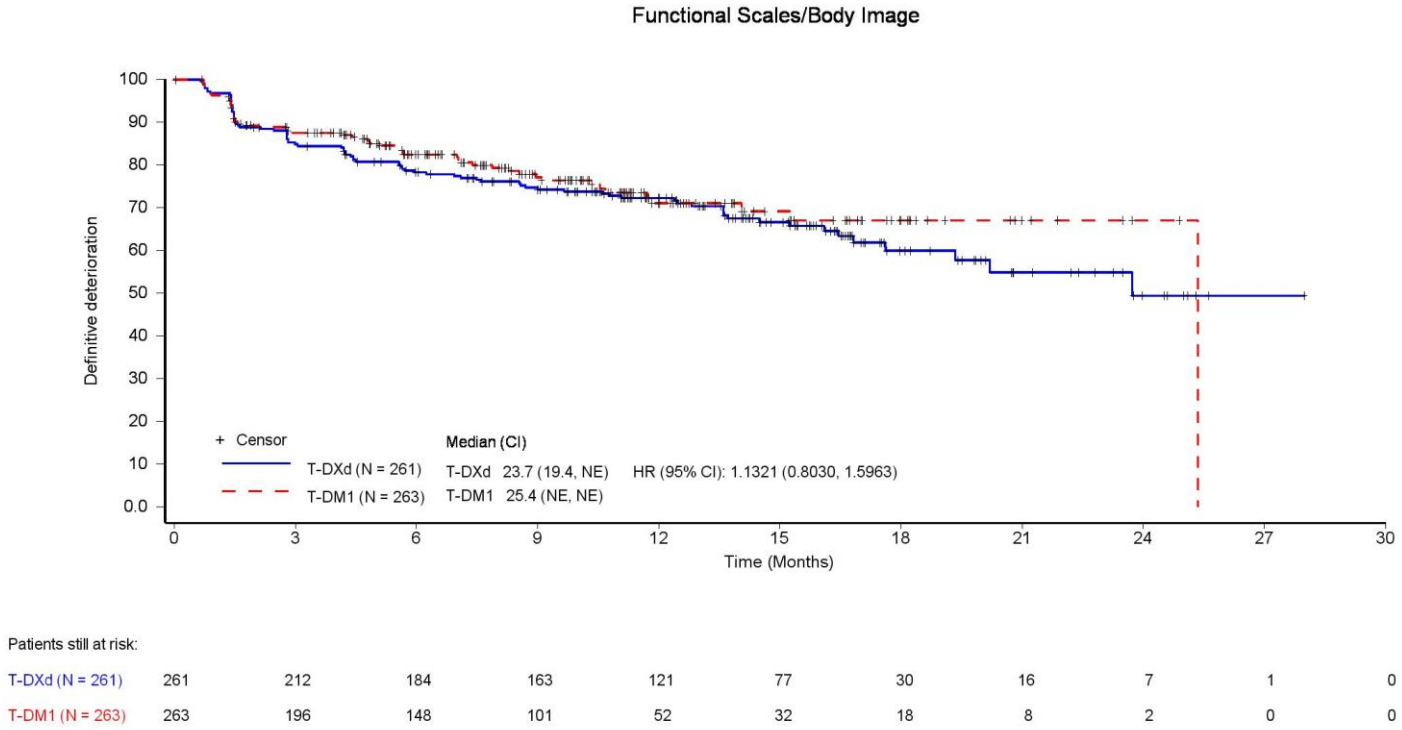
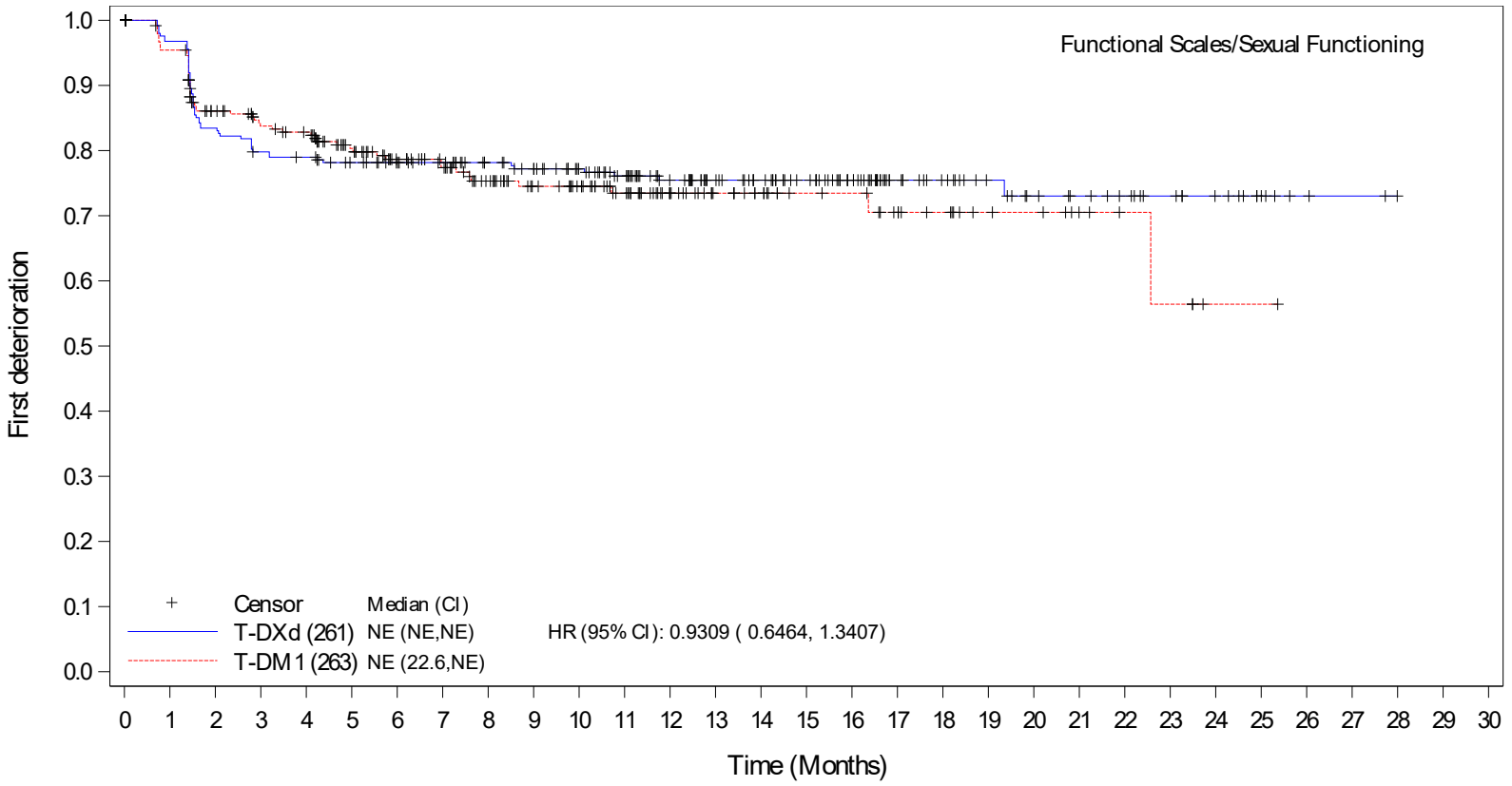


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Körperbild“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	240	206	196	193	185	179	174	164	158	145	133	116	101	92	81	66	45	38	31	26	23	20	16	12	7	3	2	0
T-DM1 (263)	263	229	193	180	174	151	132	120	104	89	82	68	50	40	34	27	26	21	17	12	11	7	5	4	1	1	0		

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelle Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

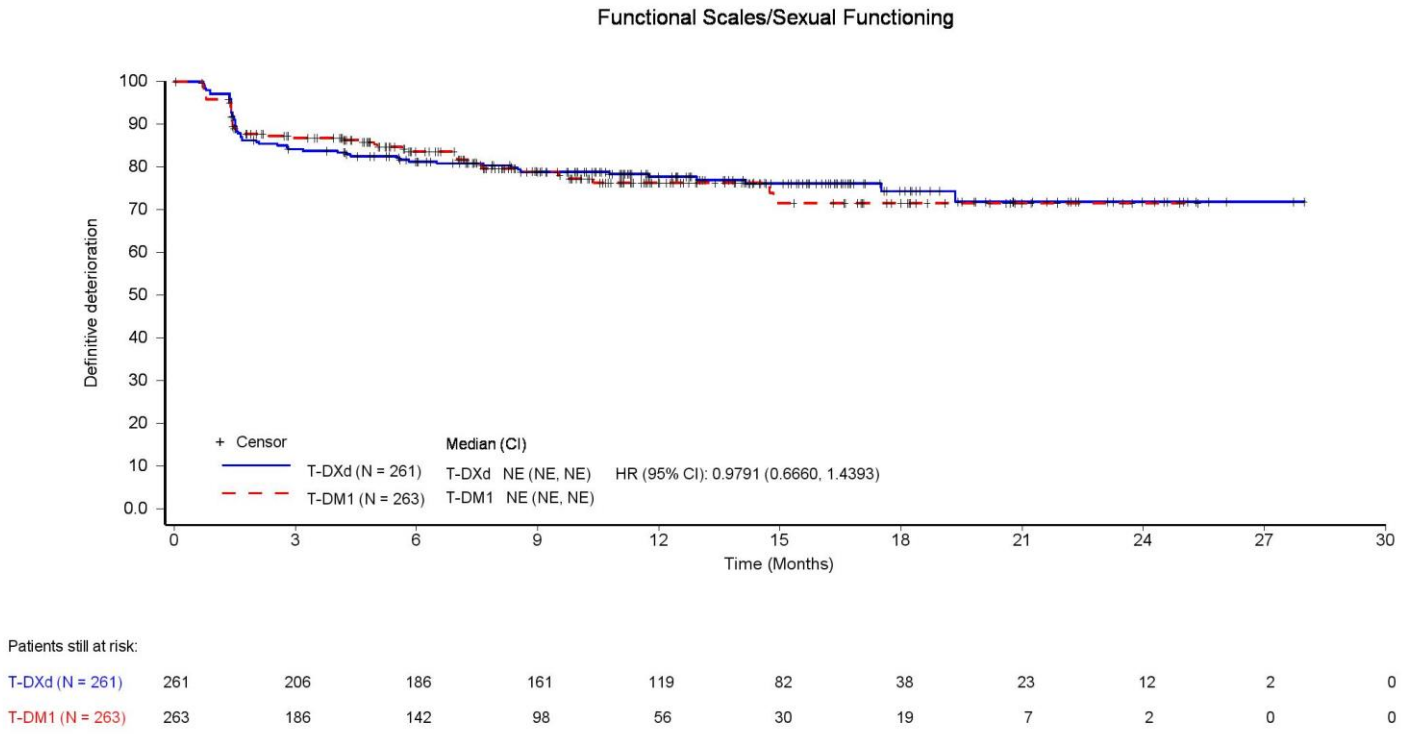
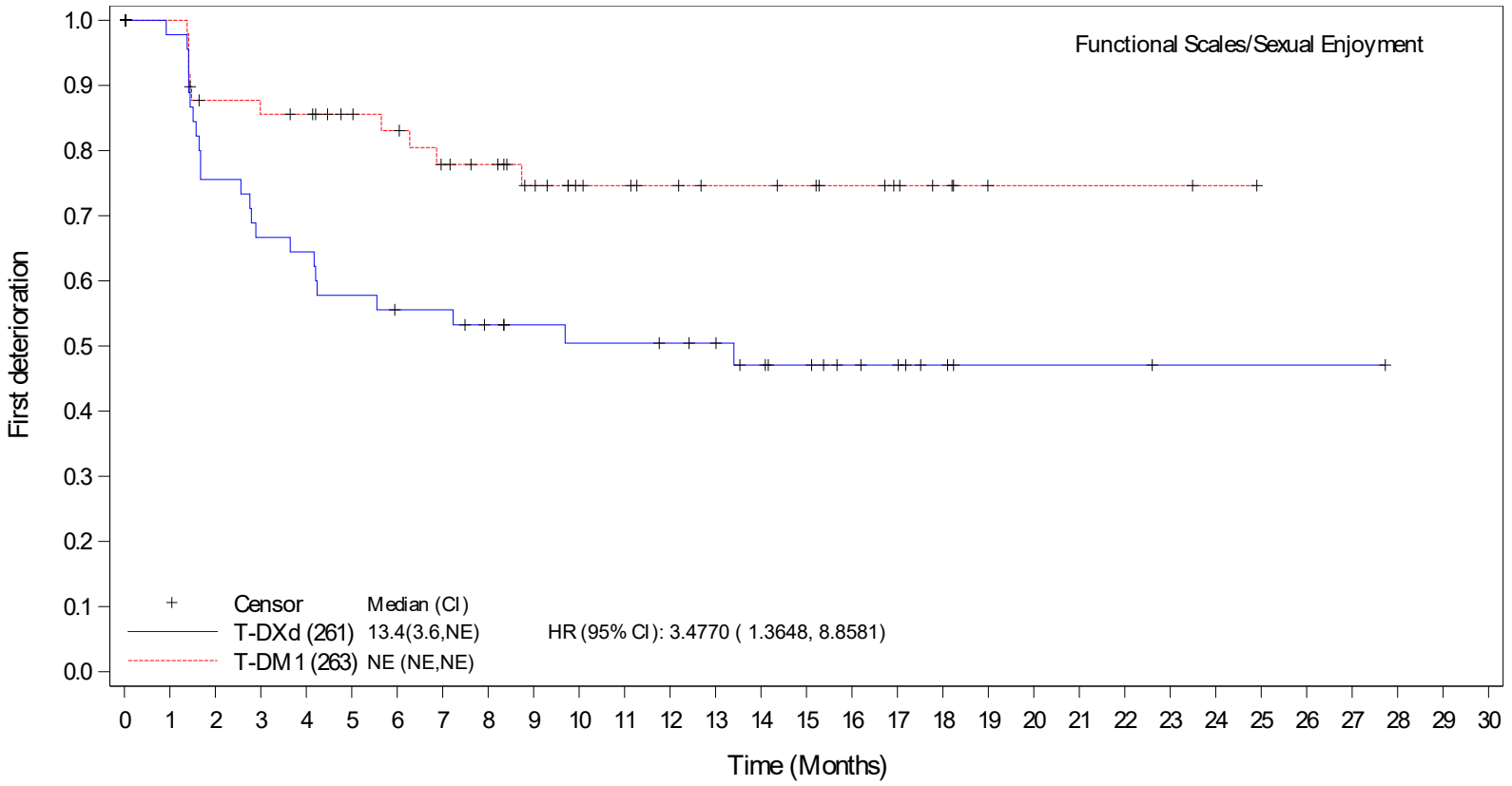


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelle Funktion“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	44	34	30	29	26	24	24	21	19	18	18	17	16	13	11	8	7	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (263)	263	49	41	40	39	35	33	29	27	22	17	16	14	12	12	11	9	7	5	2	2	2	2	2	1	0			

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelles Vergnügen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

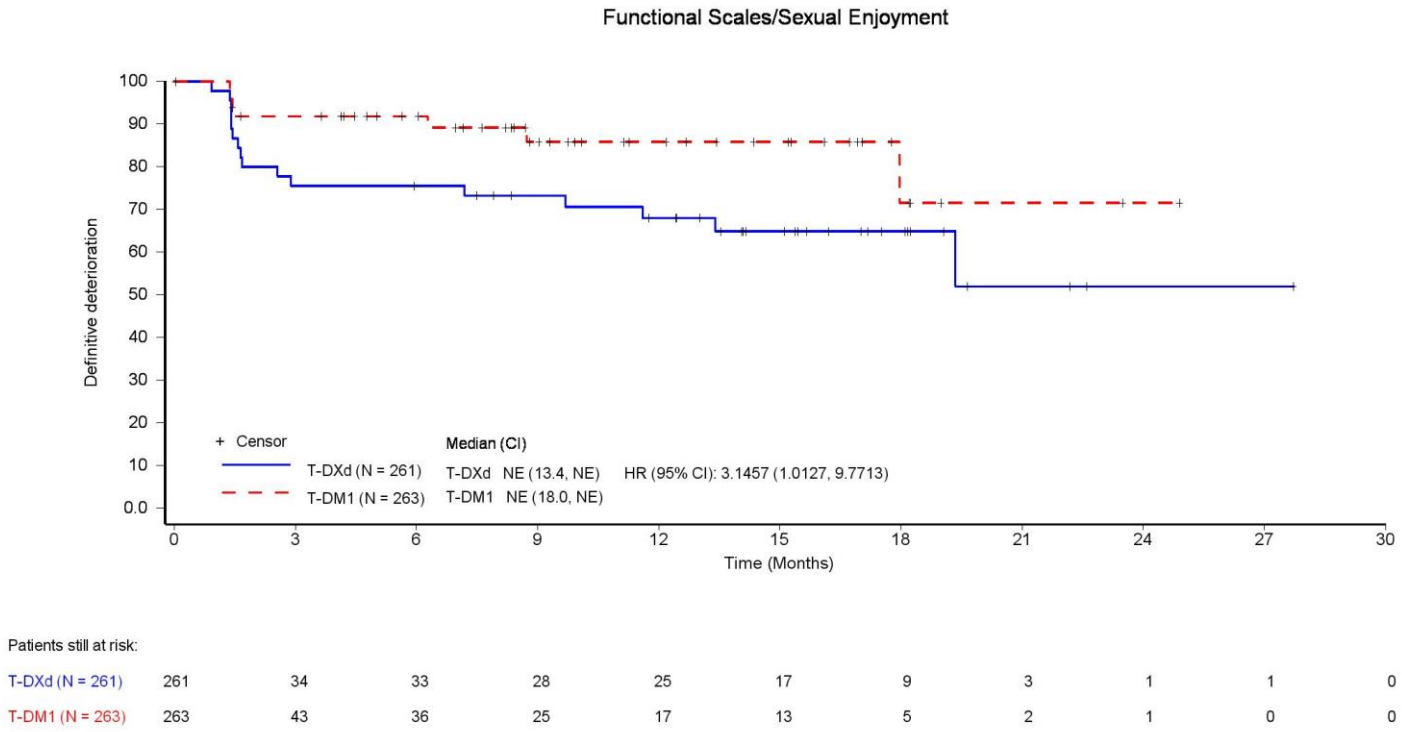
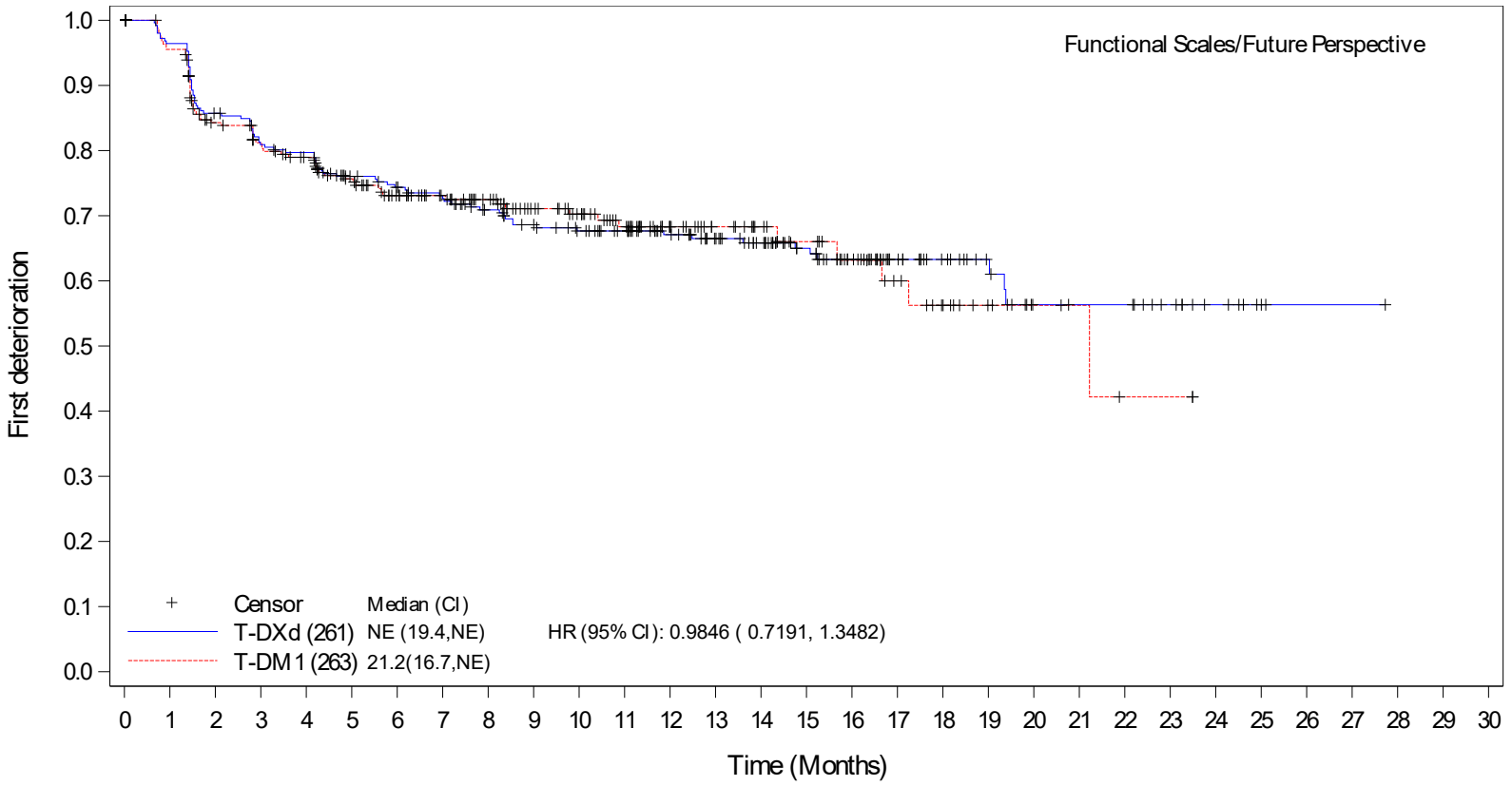


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Sexuelles Vergnügen“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (261)	261	243	215	202	198	182	175	169	157	148	140	132	118	105	94	77	62	44	35	28	18	17	17	12	7	3	1	1	0
T-DM1 (263)	263	235	195	182	171	152	134	120	108	91	81	68	48	39	32	26	22	17	12	6	5	4	2	2	0				

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Zukunftsperspektive“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

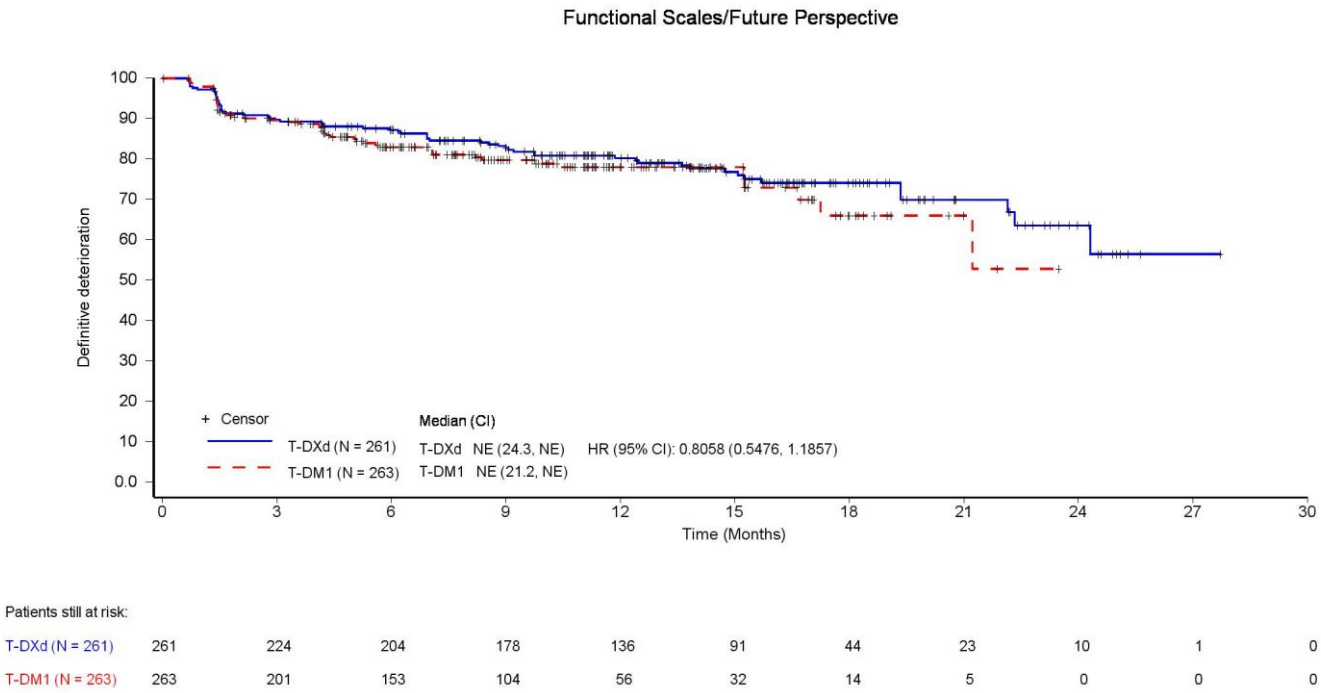


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte auf der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala „Zukunftsperspektive“ der Studie DESTINY-Breast03 (FAS). HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmbar.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.10 Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Die Sicherheit von T-DXd wurde anhand der Evaluation verschiedener Parameter untersucht. Die Darstellung der Gesamtraten erfolgt als Übersicht für folgende Endpunkte: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • UE die zum Therapieabbruch führten, inkl. deskriptiver Darstellung nach SOC und PT • 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 Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst. Ein UE war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 47 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Ein UE umfasste jedes neu aufgetretene UE oder jeden früheren Zustand, dessen Schweregrad seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte, wobei aber nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang zur Therapie bestand. Ein UE konnte daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z.B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wurde oder nicht. Ein schwerwiegendes UE (SUE) war definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler war oder zu weiteren medizinisch relevanten SUE gehörte. SUE, die nach

Studie	Operationalisierung
	Beurteilung des Prüfarztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 48 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig auftraten oder ihr Schweregrad zugenommen hatte. Die Ereignisse einer medikamentenbedingten interstitiellen Lungenerkrankung und Lungenentzündung (engl. interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis (beurteilt durch das ILD-Entscheidungskomitee) und einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurden, definiert nach Abschnitt 7.3.2.3 des SAP V1.3, als UE von besonderem Interesse identifiziert. Es sind für diese UE von besonderem Interesse die Gesamtraten der UE, der nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) bzw. der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und der SUE dargestellt. *Datenerhebung* Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des Safety Analysis Sets (SAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, durchgeführt. Die Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der UE gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. Eine Erhebung von den Gesamtraten der UE, SUE bzw. schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wurde nicht durchgeführt. Eine vollständige und valide Definition erkrankungsbezogener Ereignisse sowie eine klare Abgrenzung erkrankungsbezogener Ereignisse gegenüber anderen unerwünschten Ereignissen sind für die vorliegende Indikation nicht möglich. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Für die Analysen der Sicherheit wurden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem UE angegeben. Sofern bei einer Studienteilnehmer*in UE mehrfach auftraten, wurden diese einmalig gezählt. Patient*innen, bei denen keine UE aufgetreten sind, wurden zu den Zeitpunkten Todesdatum, letztes Datum der Behandlung +47 Tage, Beginn einer neuen Anti-Krebstherapie oder nach dem Datum des letzten Kontakts zensiert. Weiterhin sind zum Vergleich der UE in beiden Behandlungsarmen die post-hoc berechneten Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben. Die OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die RR und ARR wurden mit ihrem jeweiligen 95 %-KI nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode abgeleitet, wobei das ARR auf der Risikoskala präsentiert ist. Es wurden zudem post-hoc Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des betreffenden UE berücksichtigen. Die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Das Hazard Ratio (HR) des Behandlungseffekts wurde anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt und das hierzu gehörige 95 %-KI nach Wald determiniert. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dokumentiert. Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des Safety Analysis Sets (SAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Die Abweichung zwischen dem Full Analysis Set (FAS) und dem SAS beträgt für den Behandlungsarm mit T-DXd 1,5 % (4/261 Patient*innen) und für den Behandlungsarm mit T-DM1 0,8 % (2/263 Patient*innen). Diese Abweichung liegt unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Bei unerwünschten Ereignissen (UE) und UE von besonderem Interesse ist die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines schwerwiegenden UE (SUE) genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial minimiert werden. Gleichwohl kann bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE durch die standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, das

Verzerrungspotenzial reduziert werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit dennoch als hoch bewertet.

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

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE und der schweren bzw. nicht schweren UE (nach CTCAE Grad) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	256 (99,6)	249 (95,4)	12,34 [1,59; 95,59]	1,04 [1,02; 1,07]	0,042 [0,016; 0,069]	1,50 [1,26; 1,79] < 0,0001
Schwerwiegende UE	49 (19,1)	47 (18,0)	1,07 [0,69; 1,67]	1,06 [0,74; 1,52]	0,011 [-0,056; 0,078]	0,74 [0,49; 1,11] 0,1459
UE die zum Therapieabbruch führten	35 (13,6)	19 (7,3)	2,01 [1,12; 3,61]	1,87 [1,10; 3,18]	0,063 [0,011; 0,116]	1,12 [0,64; 1,98] 0,6844
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	134 (52,1)	126 (48,3)	1,17 [0,83; 1,65]	1,08 [0,91; 1,28]	0,039 [-0,047; 0,125]	0,79 [0,62; 1,02] 0,0836
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	256 (99,6)	246 (94,3)	15,61 [2,05; 119,06]	1,06 [1,02; 1,09]	0,054 [0,024; 0,083]	1,57 [1,31; 1,88] < 0,0001
UE die zum Tod führten	5 (1,9)	5 (1,9)	1,02 [0,29; 3,55]	1,02 [0,30; 3,47]	0,000 [-0,023; 0,024]	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.						
a: Odds Ratio (OR) ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells.						
b: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.						
c: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.						
d: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.						
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.						

In Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE und der schweren bzw. nicht schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3 bzw. Grad < 3) aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Safety Analysis Set (SAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd dargestellt. In der Studie DESTINY-Breast03 lag eine unterschiedliche mediane Behandlungsdauer von 14,3 Monaten für Patient*innen unter T-DXd-Therapie im Vergleich zu 6,9 Monaten für Patient*innen mit der Kontrolltherapie T-DM1 vor. Für eine entsprechende Adjustierung wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um somit die Zeit bis zu einem UE entsprechend der zwischen den Therapiearmen unterschiedlichen Behandlungsdauer betrachten zu können. In Abbildung 4-59 bis Abbildung 4-64 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE und der schweren bzw. nicht schweren UE grafisch dargestellt. Zusammenfassend bestand für schwerwiegende UE, schwere UE des CTCAE Grads ≥ 3 und für UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, kein statistischer signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch nach SOC und PT führen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Lungenentzündung	13 (5,1)	1 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	7 (2,7)	2 (0,8)
Organisierende Pneumonie	2 (0,8)	0
Pulmonale Raumforderung	1 (0,4)	0
Nasenbluten	0	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	3 (1,2)	1 (0,4)
COVID-19	0	1 (0,4)
Untersuchungen		
Thrombozytenzahl erniedrigt	2 (0,8)	4 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,4)	0
Bilirubin-Wert erhöht	0	1 (0,4)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**
System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts		
Colitis	1 (0,4)	0
Erbrechen	1 (0,4)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1 (0,4)	0
Pyrexie	1 (0,4)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	1 (0,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems		
Epilepsie	1 (0,4)	0
Veränderter Bewusstseinszustand	0	1 (0,4)
Rückenmarkskompression	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Thrombozytopenie	0	3 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Leberatrophie	0	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Oberschenkelfraktur	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	0	1 (0,4)
Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0. Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.		

In Tabelle 4-72 sind die UE, die zum Abbruch der Therapie führten, als System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) deskriptiv dargestellt. Es besteht für Patient*innen unter T-DXd-Behandlung ein höheres Risiko eine medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis zu entwickeln. Daher wurde das Auftreten von pulmonalen Ereignissen für die T-DXd-Patient*innen genau beobachtet. Traten Anzeichen einer medikamentenbedingten ILD/Pneumonitis auf, wurde die Therapie unterbrochen, bis eine abschließende Diagnose gestellt werden konnte. Handelte es sich um

eine medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis bis Grad 2, konnten Patient*innen die Therapie wieder aufnehmen, sofern die Symptomatik sich normalisierte (Grad 0). Ab Grad 3 musste die Therapie abgebrochen werden (5). Dies führte zu höheren Abbruchraten im Verumarm.

Zudem zeigt sich der Einfluss des Monitorings einer ILD/Pneumonitis. Aufgrund des offenen Studiendesigns und da es für T-DM1 kein solches Monitoring gab, kann es zu einer Überberichtung von pulmonalen Ereignissen bei T-DXd und somit auch zu mehr Therapieabbrüchen aus prophylaktischen Gründen gekommen sein, um Patient*innen vor einer möglichen medikamentenbedingten ILD/Pneumonitis zu schützen.

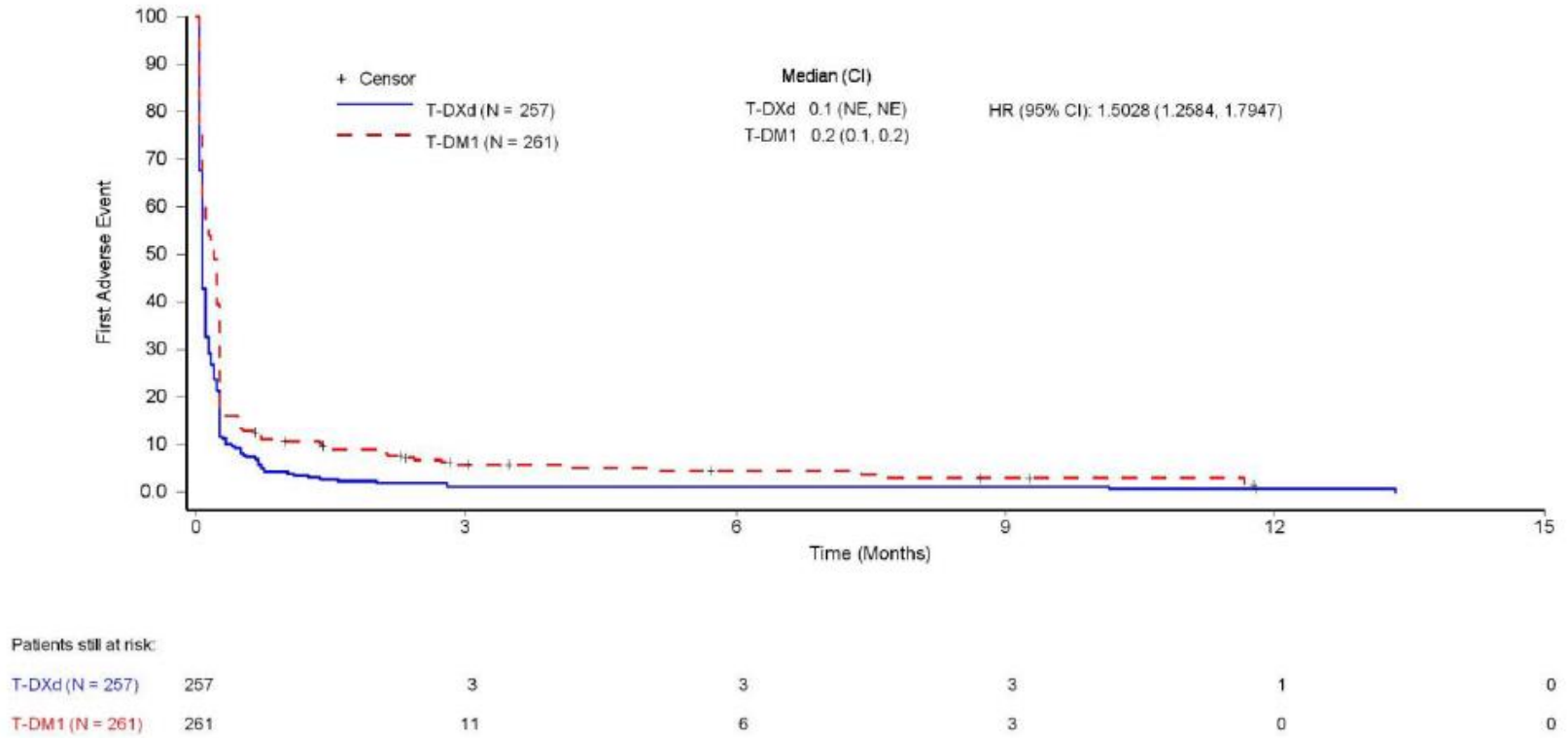


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Analysen für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

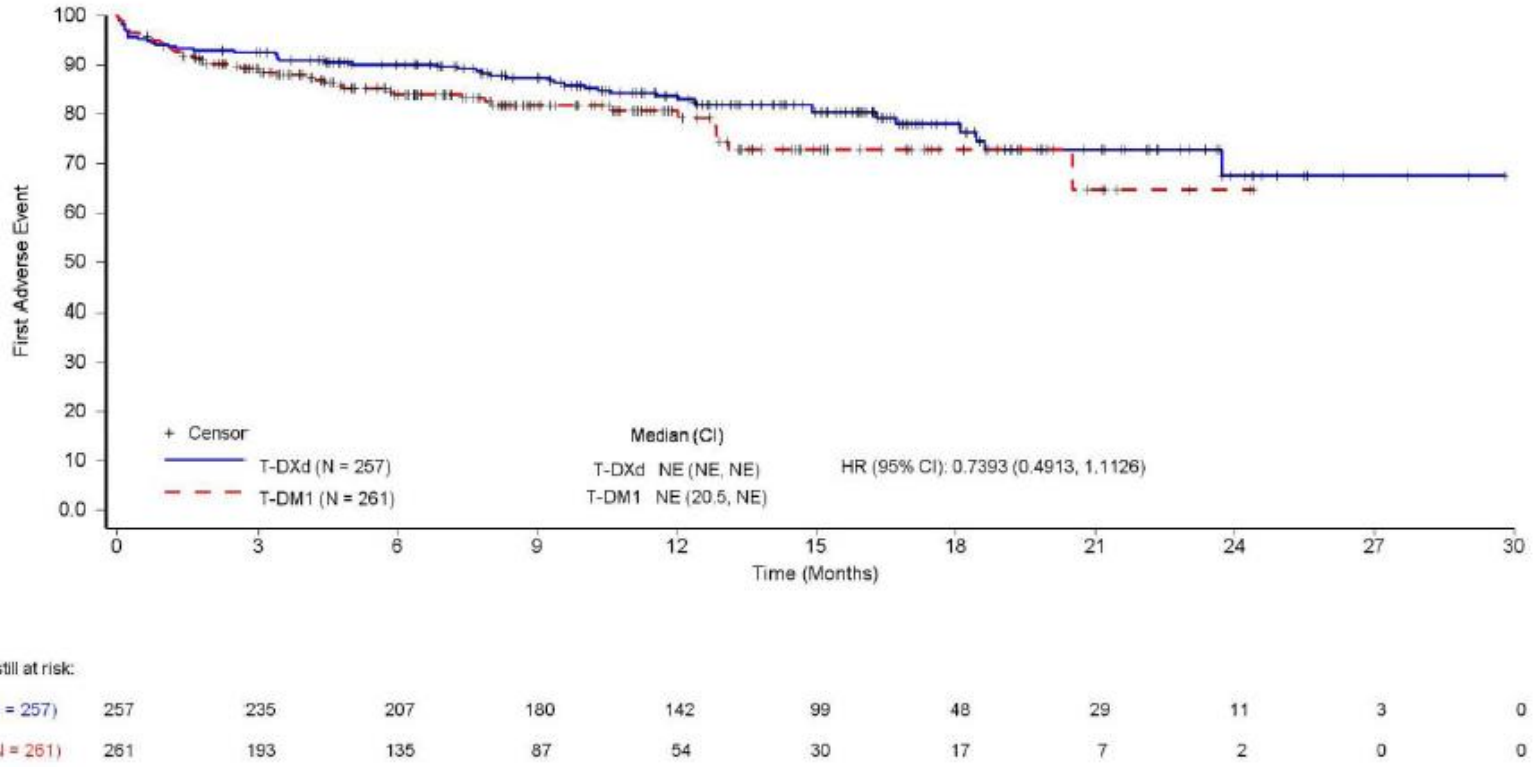


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

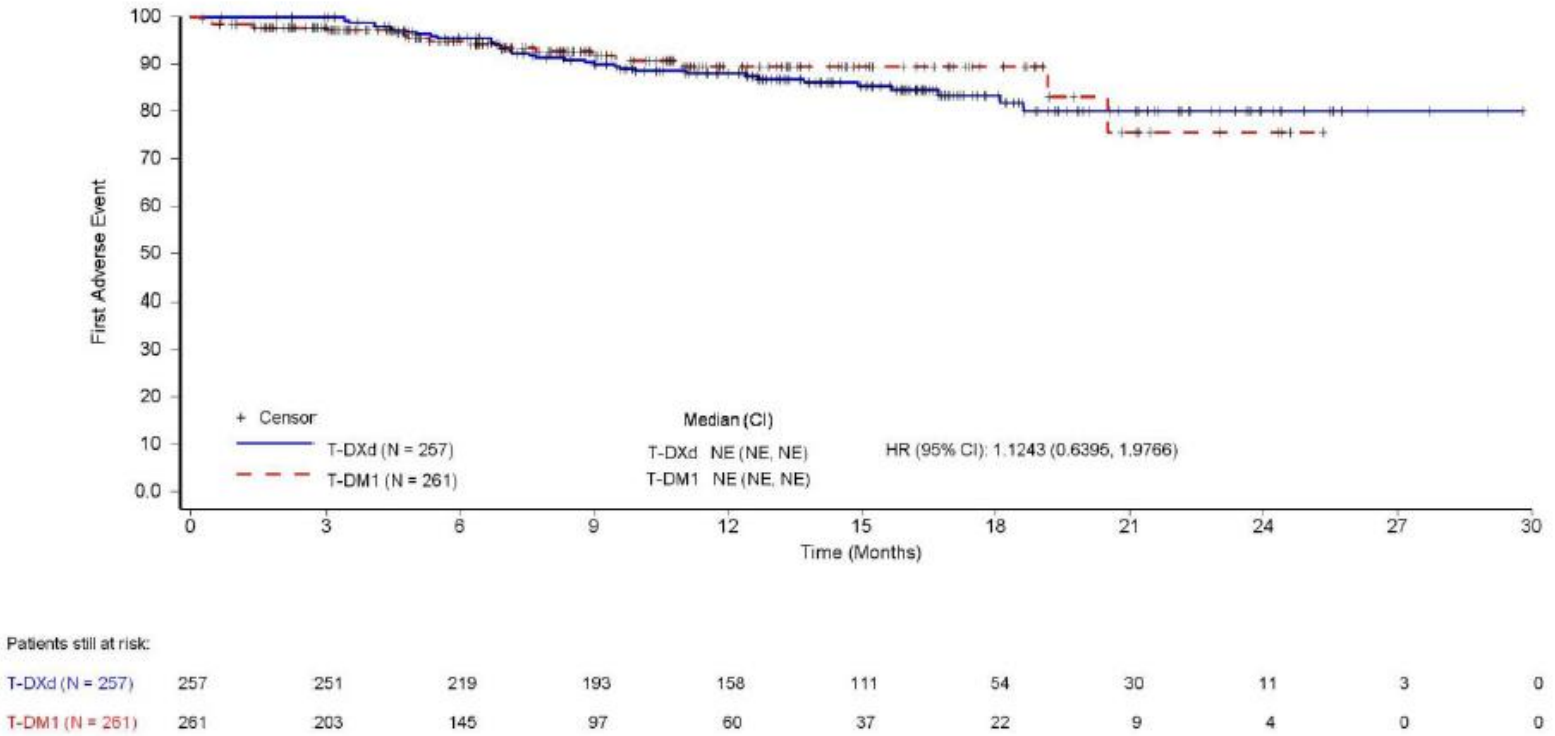
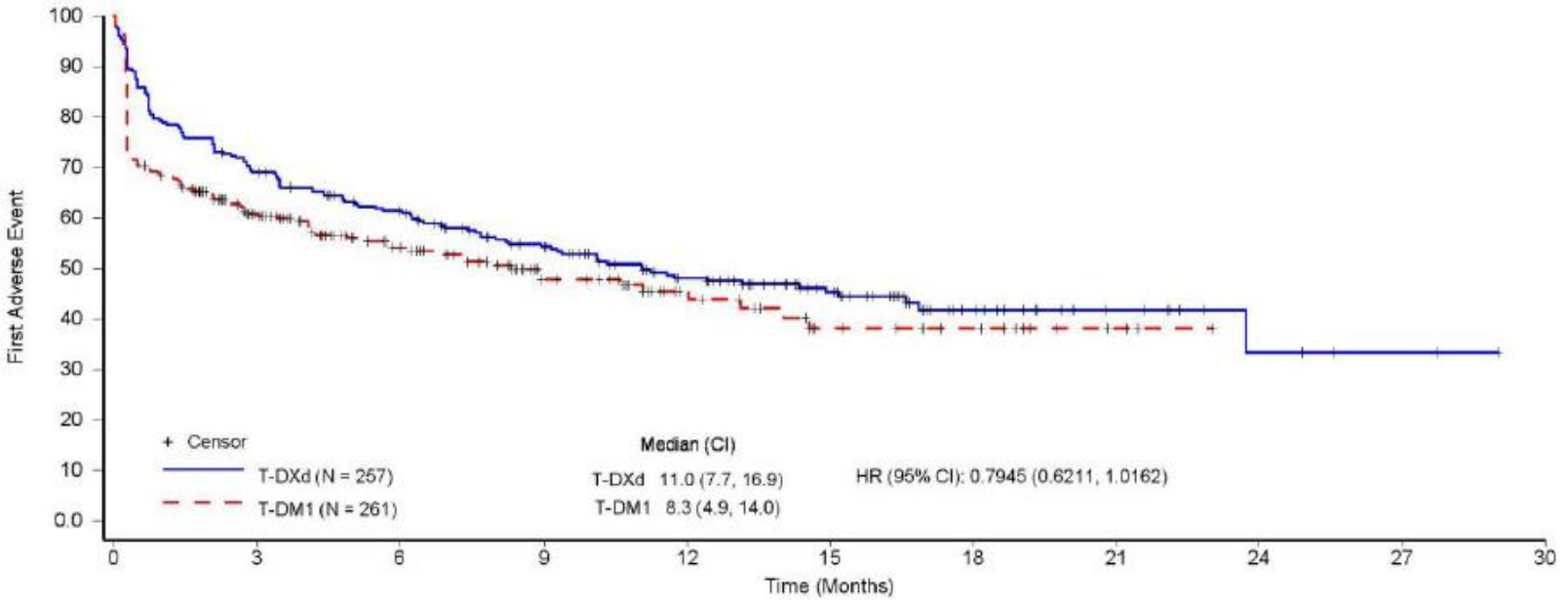


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Analysen für UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:											
T-DXd (N = 257)	257	177	145	114	83	55	20	10	4	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	125	84	48	28	16	11	3	0	0	0

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

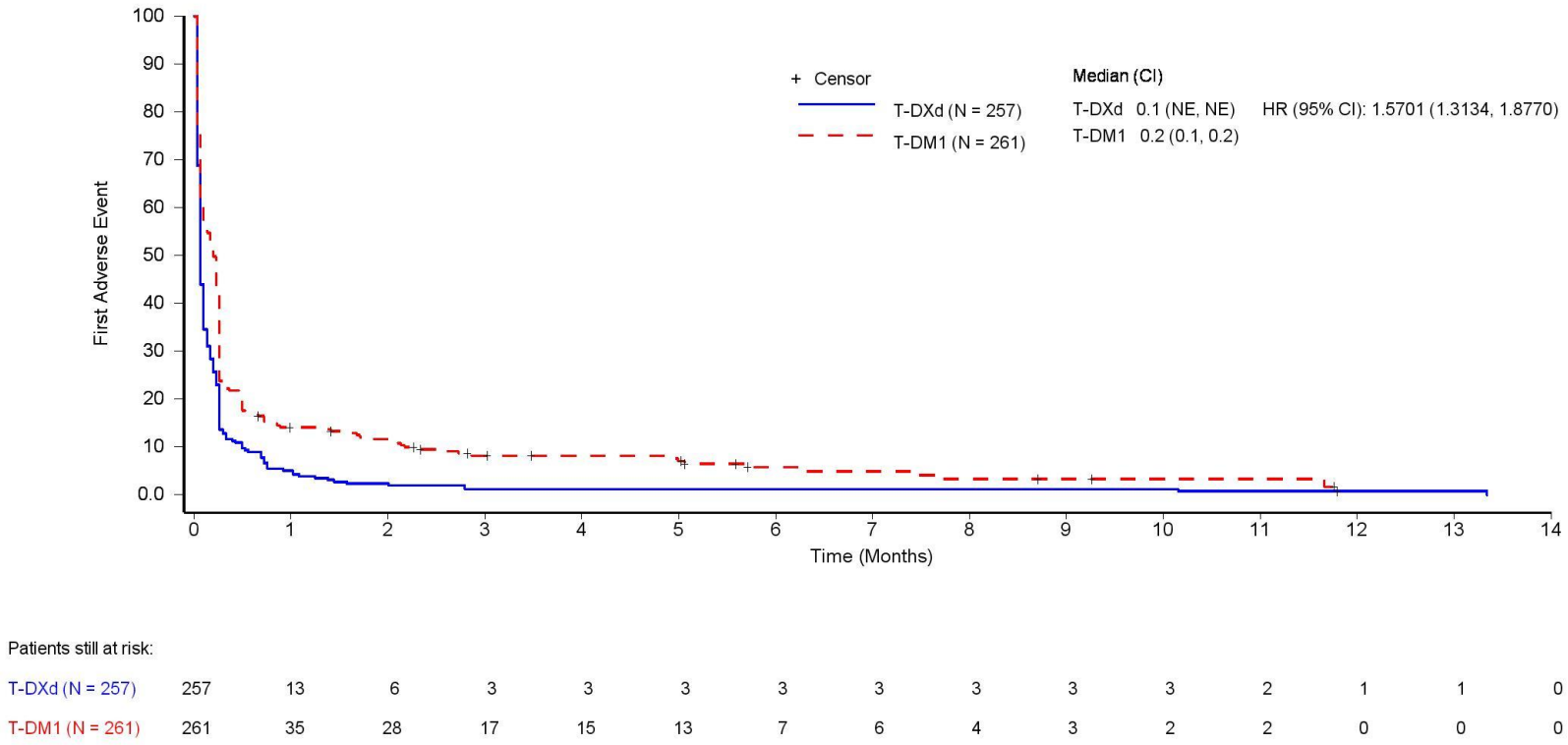


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

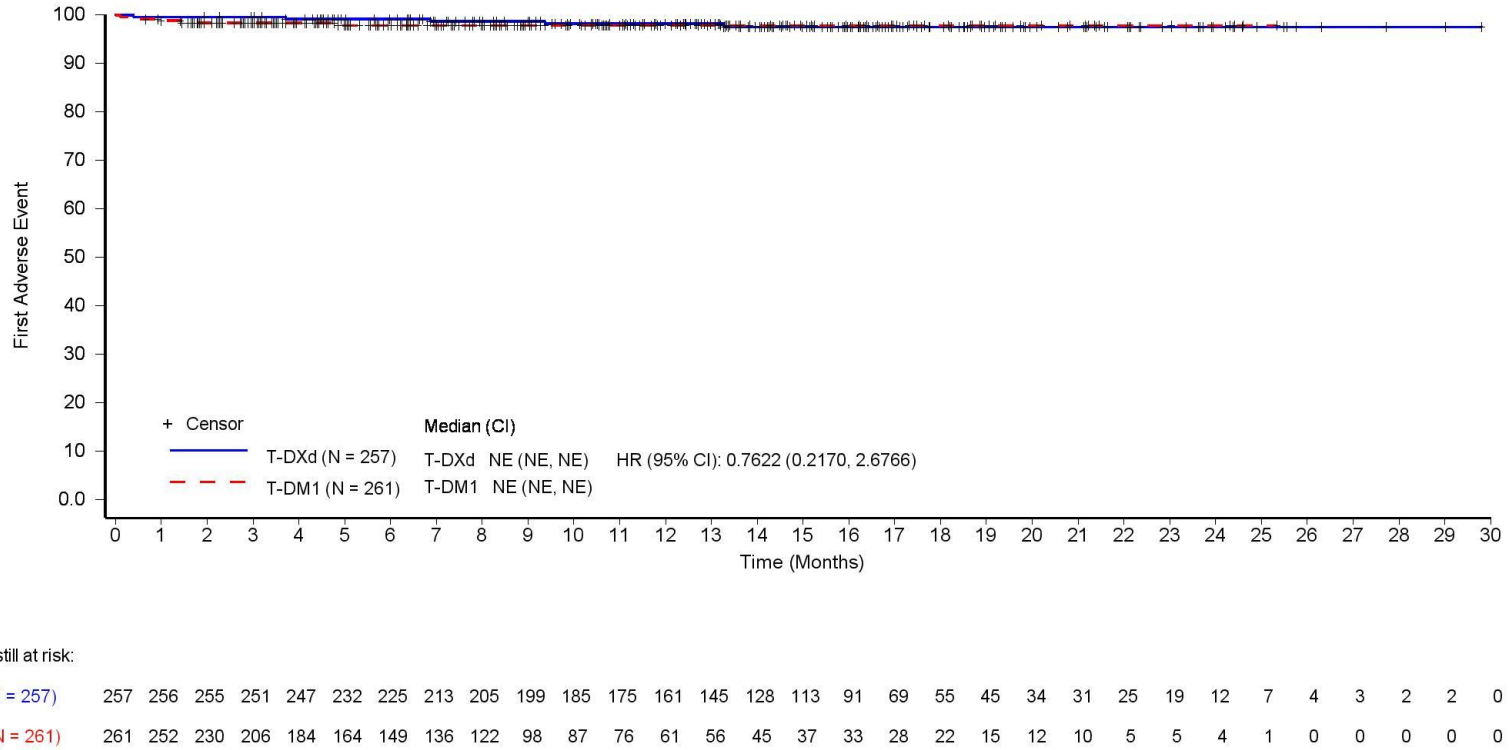


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Analysen für UE, die zum Tod führten aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse differenziert nach Schweregrad

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE differenziert nach Schweregrad aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [a] [95 %-KI]**	**ARR [b] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
UE nach Schweregrad						
CTCAE Grad 1 (Leichte UE)	255 (99,2)	239 (91,6)	11,74 [2,73; 50,45]	1,08 [1,04; 1,13]	0,077 [0,041; 0,112]	1,52 [1,27; 1,81] < 0,0001
CTCAE Grad 2 (Moderate UE)	225 (87,5)	195 (74,7)	2,38 [1,50; 3,78]	1,17 [1,08; 1,27]	0,128 [0,062; 0,195]	1,24 [1,03; 1,51] 0,0217
CTCAE Grad 3 (Schwere UE)	130 (50,6)	125 (47,9)	1,11 [0,79; 1,57]	1,06 [0,89; 1,26]	0,027 [-0,059; 0,113]	0,79 [0,62; 1,01] 0,0732
CTCAE Grad 4 (Lebens-bedrohliche UE)	13 (5,1)	15 (5,7)	0,87 [0,41; 1,87]	0,88 [0,43; 1,81]	-0,007 [-0,046; 0,032]	0,68 [0,32; 1,44] 0,3127
CTCAE Grad 5 (Tod)	5 (1,9)	5 (1,9)	1,02 [0,29; 3,55]	1,02 [0,30; 3,47]	0,000 [-0,023; 0,024]	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.
a: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [a] [95 %-KI]**	**ARR [b] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
b: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.						
c: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.						
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.						

In Tabelle 4-73 sind die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse differenziert nach CTCAE Schweregraden dargestellt. Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen ergaben sich lediglich aus UE der CTCAE Grade 1 oder 2. Wie den nachfolgend dargestellten Analysen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) im Abschnitt 4.3.1.3.11 zu entnehmen ist, bestehen diese leichten bis moderaten UE hauptsächlich aus gastrointestinalen Erkrankungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, wie bereits die patientenberichteten Endpunkte des Instruments EORTC QLQ-C30 gezeigt haben (Abschnitt 4.3.1.3.6). Gegen diese leichten und gut behandelbaren Nebenwirkungen der gastrointestinalen Erkrankungen können gemäß der Produktinformation von Enhertu® sowie klinischen Expertenmeinungen zur Handhabung ADC-induzierter Nebenwirkungen je nach Verträglichkeit für die Patient*innen zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika bzw. Antidiarrhoika gegeben werden (1, 88). In Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-69 sind die Kaplan-Meier-Analysen für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) differenziert nach CTCAE Schweregraden grafisch dargestellt.

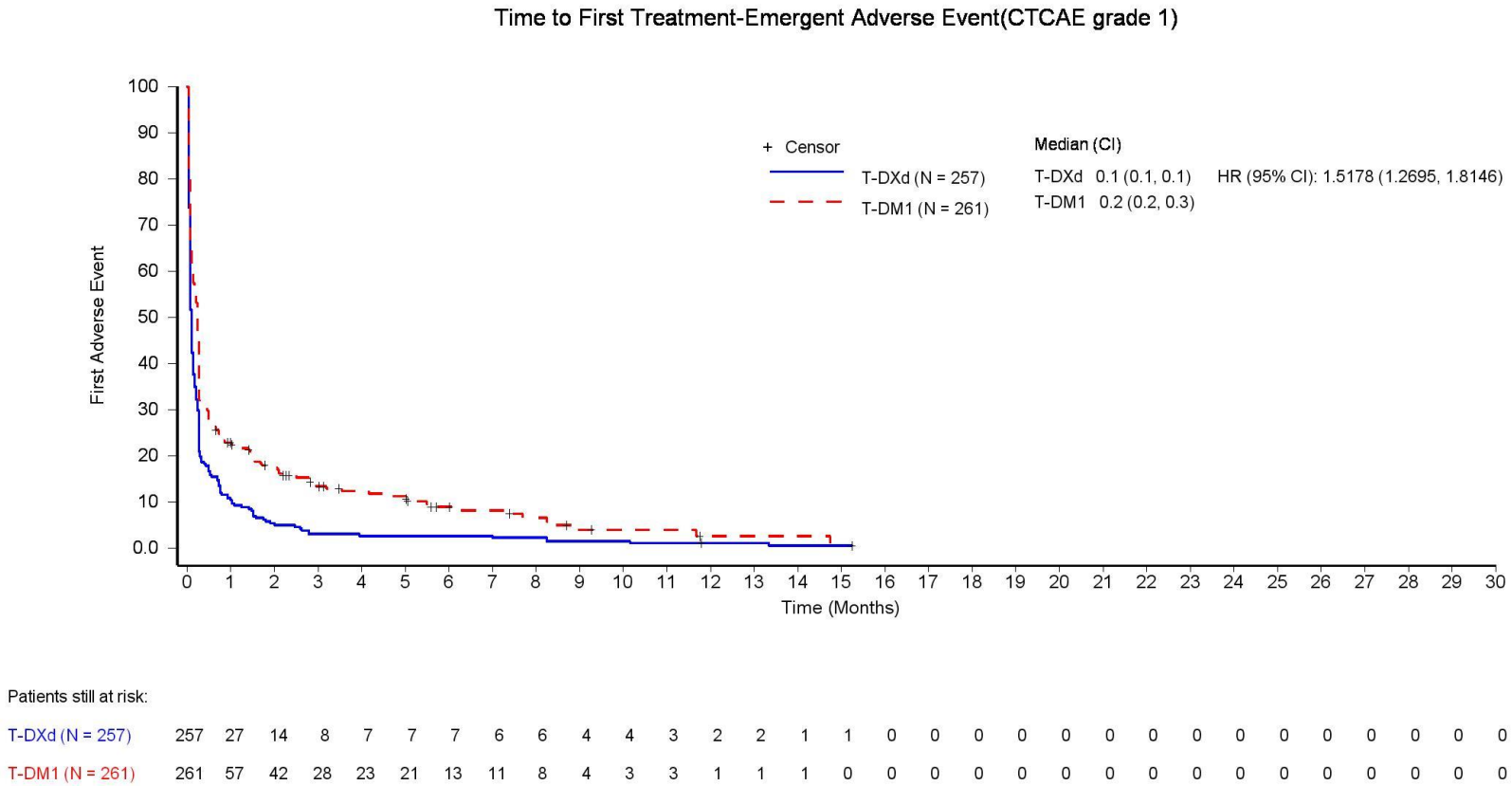


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 1 (leichte UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

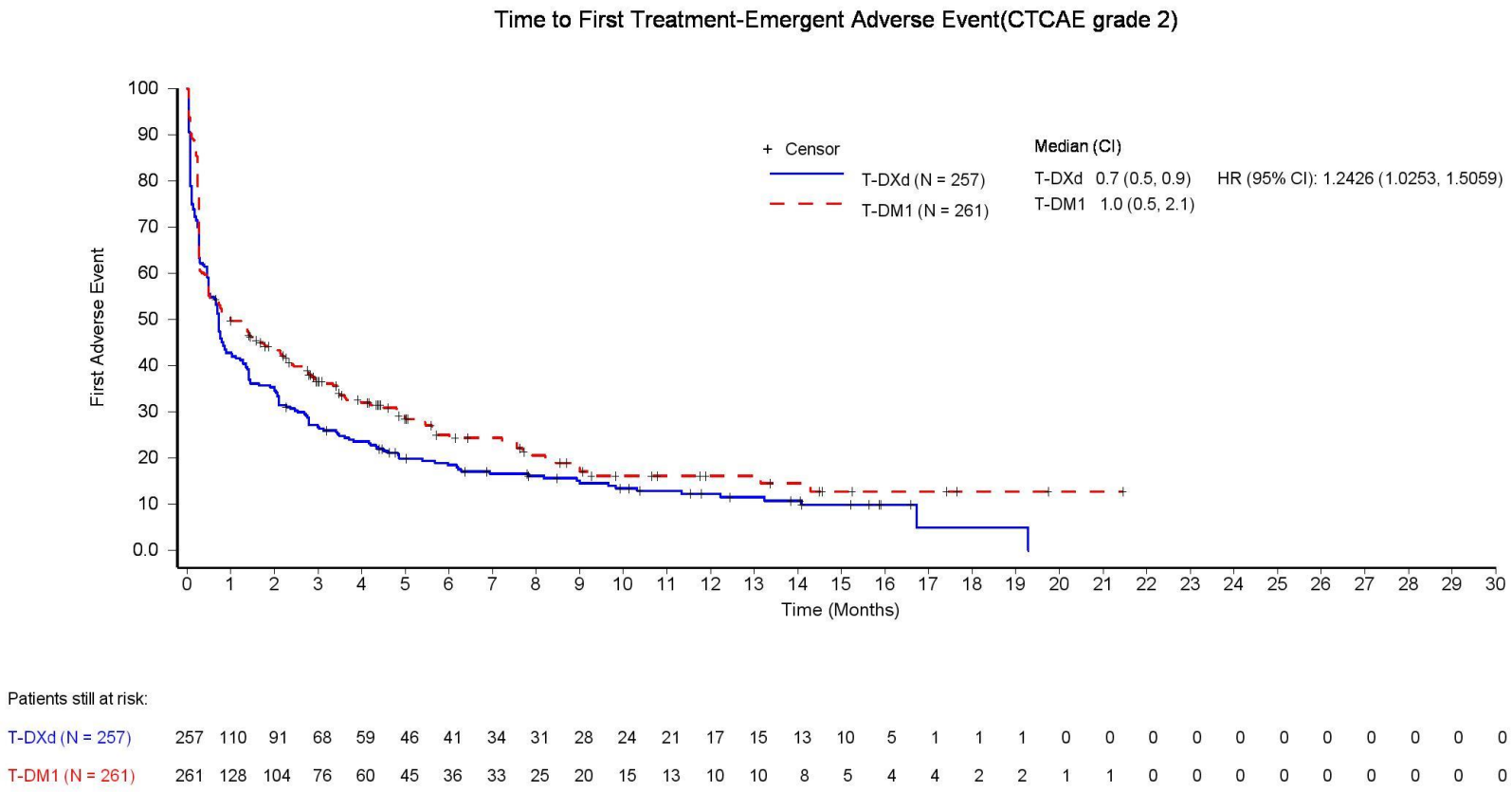


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 2 (moderate UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

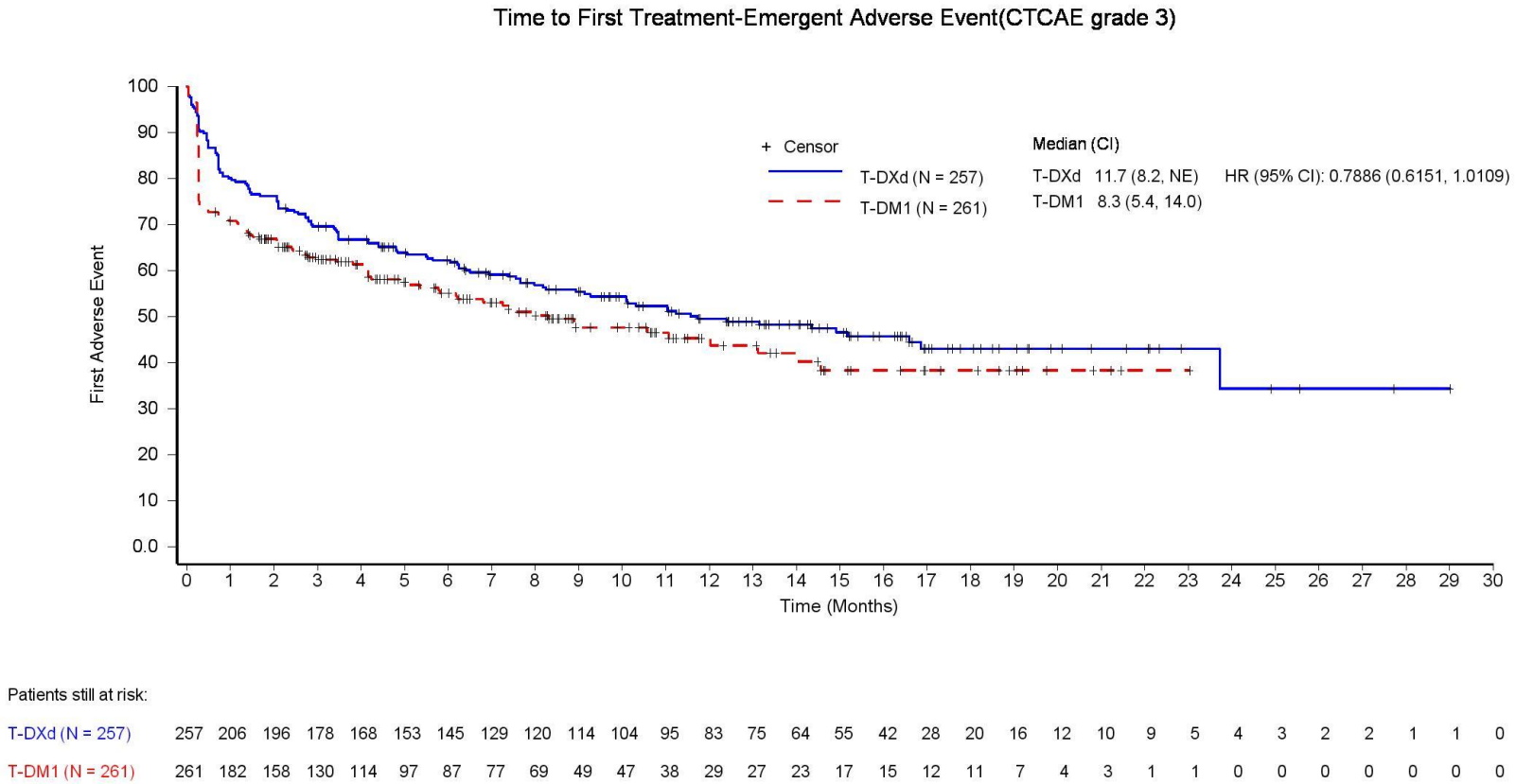


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 3 (schwere UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

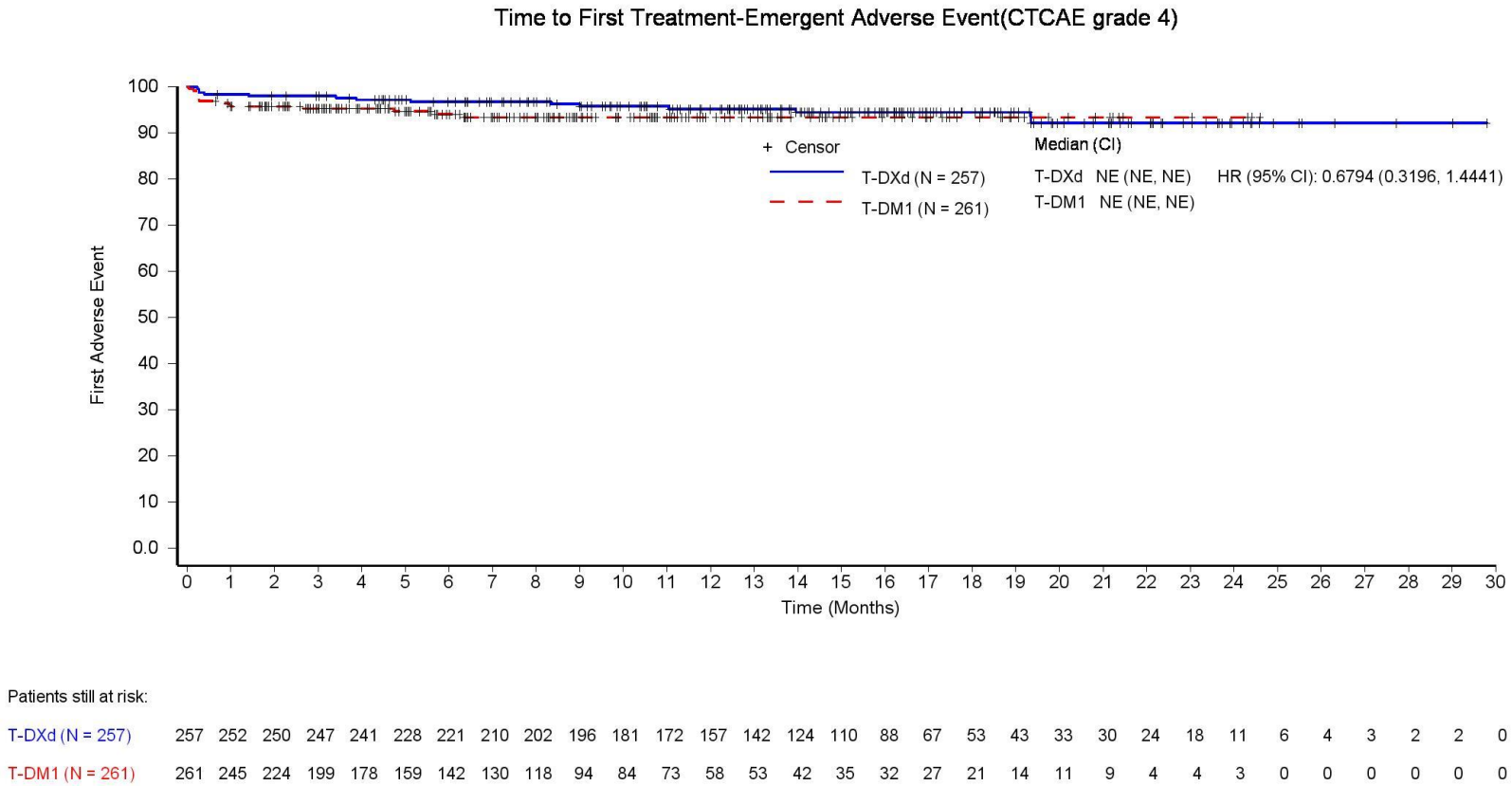


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 4 (lebensbedrohliche UE) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

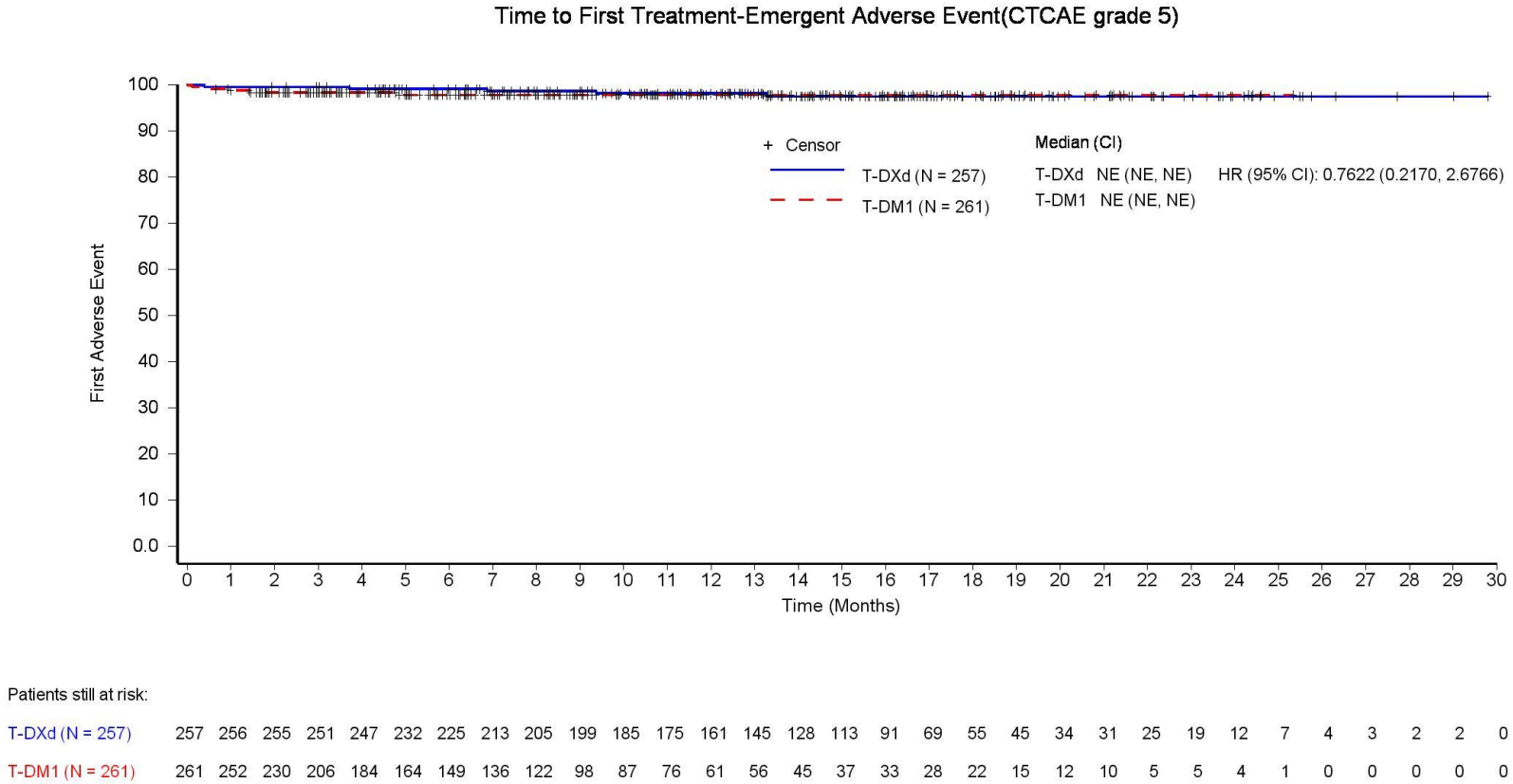


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Analysen für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad CTCAE Grad 5 (Tod) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
UE von besonderem Interesse						
Medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis	27 (10,5)	5 (1,9)	6,01 [2,28; 15,87]	5,48 [2,15; 14,02]	0,086 [0,045; 0,127]	3,57 [1,37; 9,32] 0,0055
Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	7 (2,7)	1 (0,4)	7,28 [0,89; 59,59]	7,11 [0,88; 57,37]	0,023 [0,002; 0,045]	5,37 [0,66; 43,80] 0,0788
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse						
Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis	6 (2,3)	1 (0,4)	6,21 [0,74; 51,99]	6,09 [0,74; 50,26]	0,020 [0,000; 0,039]	4,15 [0,49; 34,81] 0,1556
Verminderte LVEF	1 (0,4)	0	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,004 [-0,004; 0,012]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,4955
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse						
Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis	2 (0,8)	0	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,008 [-0,003; 0,019]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,2673

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
Ereignis	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse						
Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis	25 (9,7)	5 (1,9)	5,52 [2,08; 14,65]	5,08 [1,97; 13,06]	0,078 [0,038; 0.118]	3,32 [1,27; 8,71] 0,0097
Verminderte LVEF	7 (2,7)	1 (0,4)	7,28 [0,89; 59,59]	7,11 [0,88; 57,37]	0,023 [0,002; 0,045]	5,37 [0,66; 43,80] 0,0788

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

a: Odds Ratio (OR) ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells.

b: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.

Die Tabelle 4-74 beschreibt die unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse. Patient*innen unter T-DXd-Behandlung haben ein höheres Risiko eine medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis zu erleiden, die sich rasch zu einer schweren Erkrankung mit potenziell tödlichem Verlauf verschlechtern kann. Daher wurde ein besonderes Augenmerk in Form eines Monitoring-Plans des ILD-Bewertungskomitees auf Anzeichen einer Lungenerkrankung gelegt und infolgedessen gegebenenfalls die Therapie abgebrochen, was sich auch in den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte (Tabelle 4-77). Durch dieses stärkere Therapiemonitoring konnte in Verbindung mit dem Risikomanagementplan (131) im Vergleich zu der Studie DESTINY-Breast01 (Indikation der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben) der Anteil der Patient*innen mit medikamentenbedingter ILD/Pneumonitis um etwa ein Drittel (15,2 % Patient*innen in DESTINY-Breast01 zum vierten Datenschnitt vom 26.03.2021 im Vergleich zu 10,5 % Patient*innen in DESTINY-Breast03) gesenkt werden und schwere Verläufe ab CTCAE Grad 3 sanken von 2,7 % in der DESTINY-Breast01 auf 0,8 % in der DESTINY-Breast03. Das Auftreten einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurde ebenfalls als UE von besonderem Interesse beobachtet. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. In Abbildung 4-70 bis Abbildung 4-76 sind die Kaplan-Meier-Analysen nach Behandlungsgruppen für die unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse grafisch dargestellt.

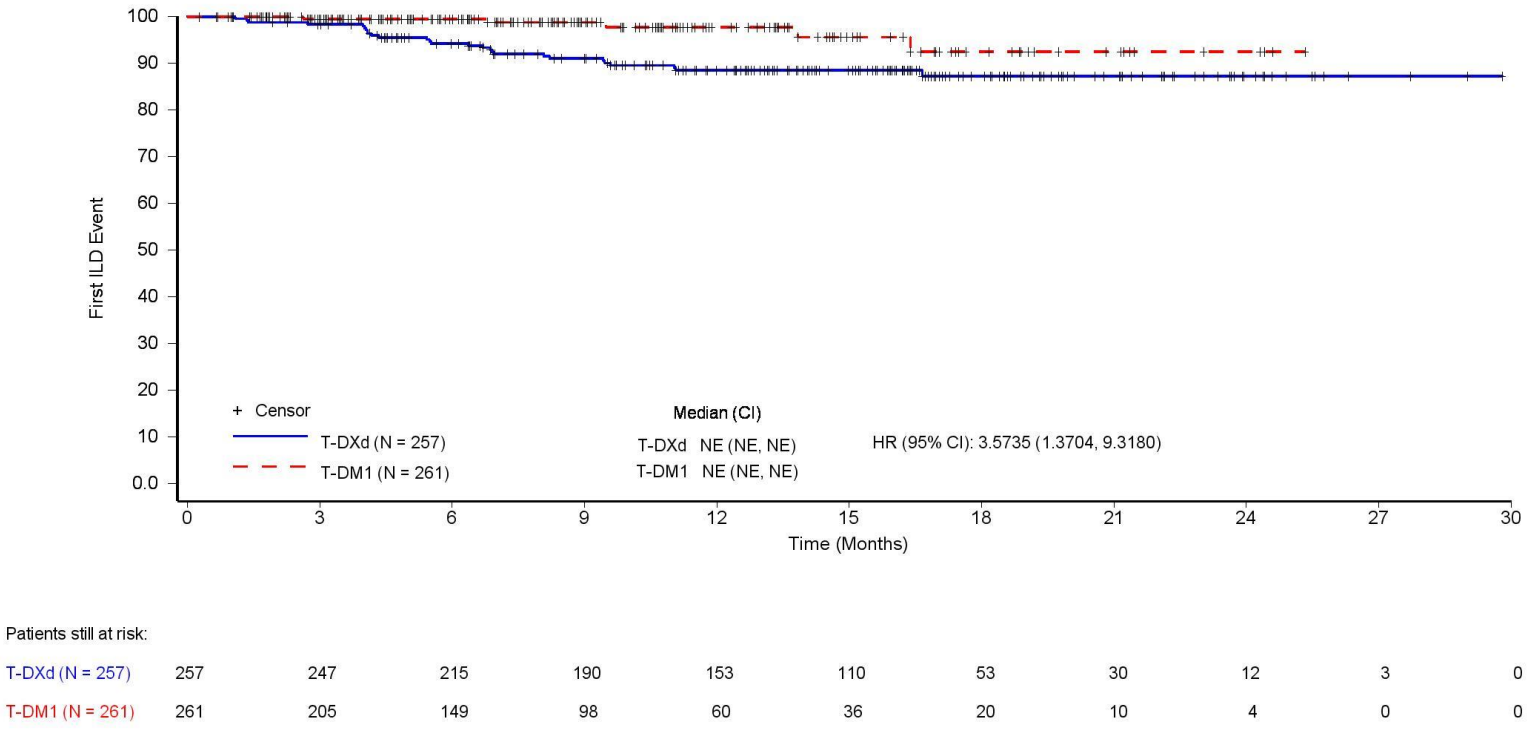


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Analysen für UE von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

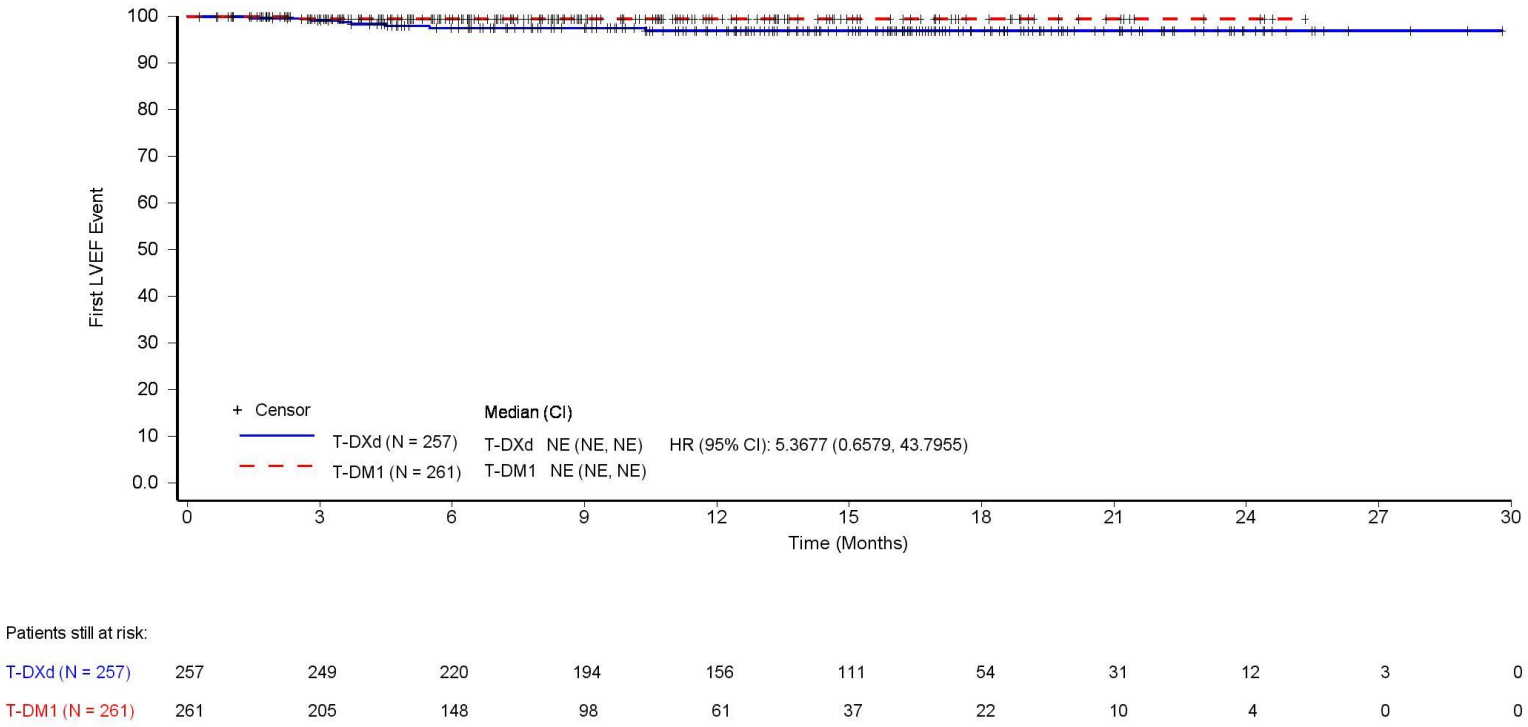


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Analysen für UE von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

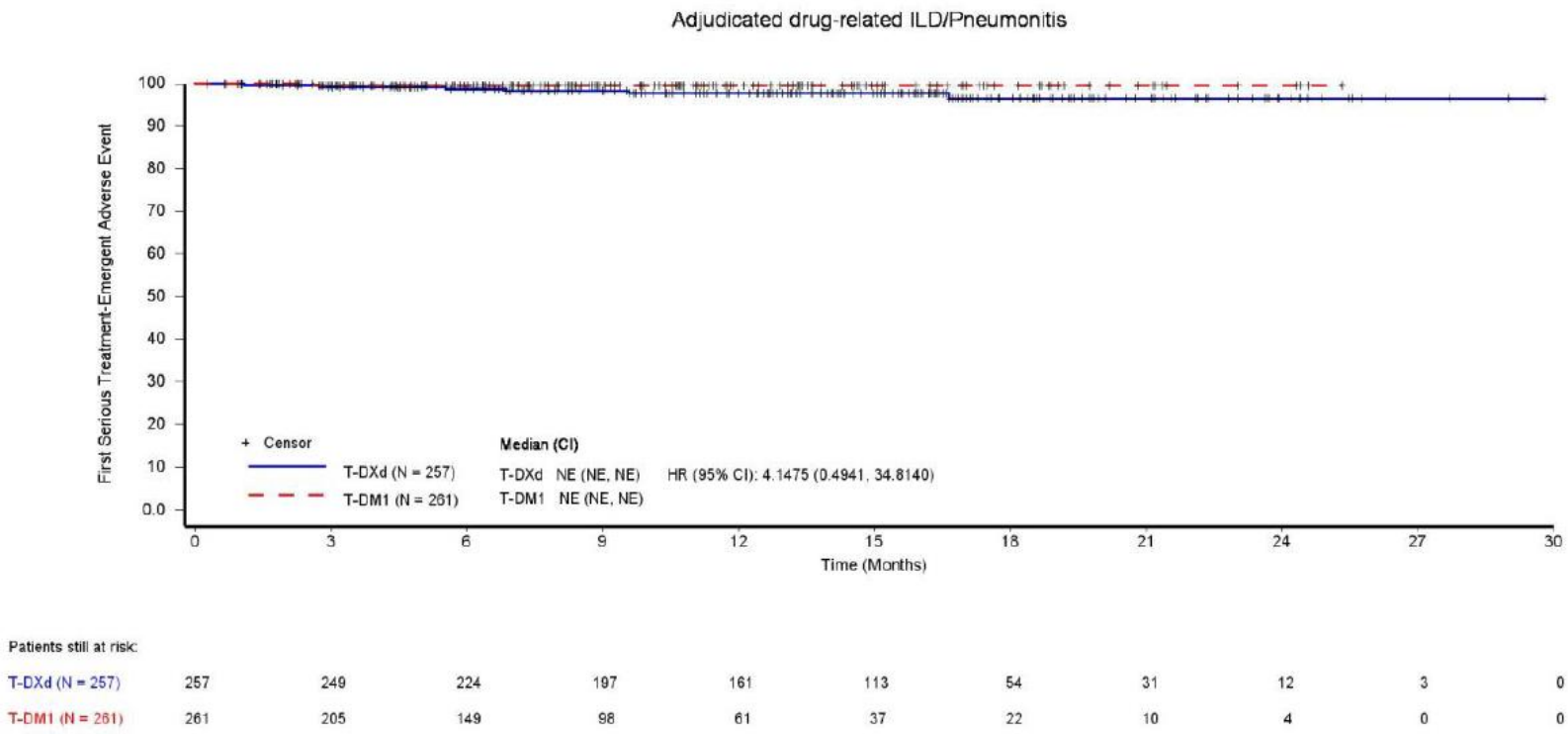


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

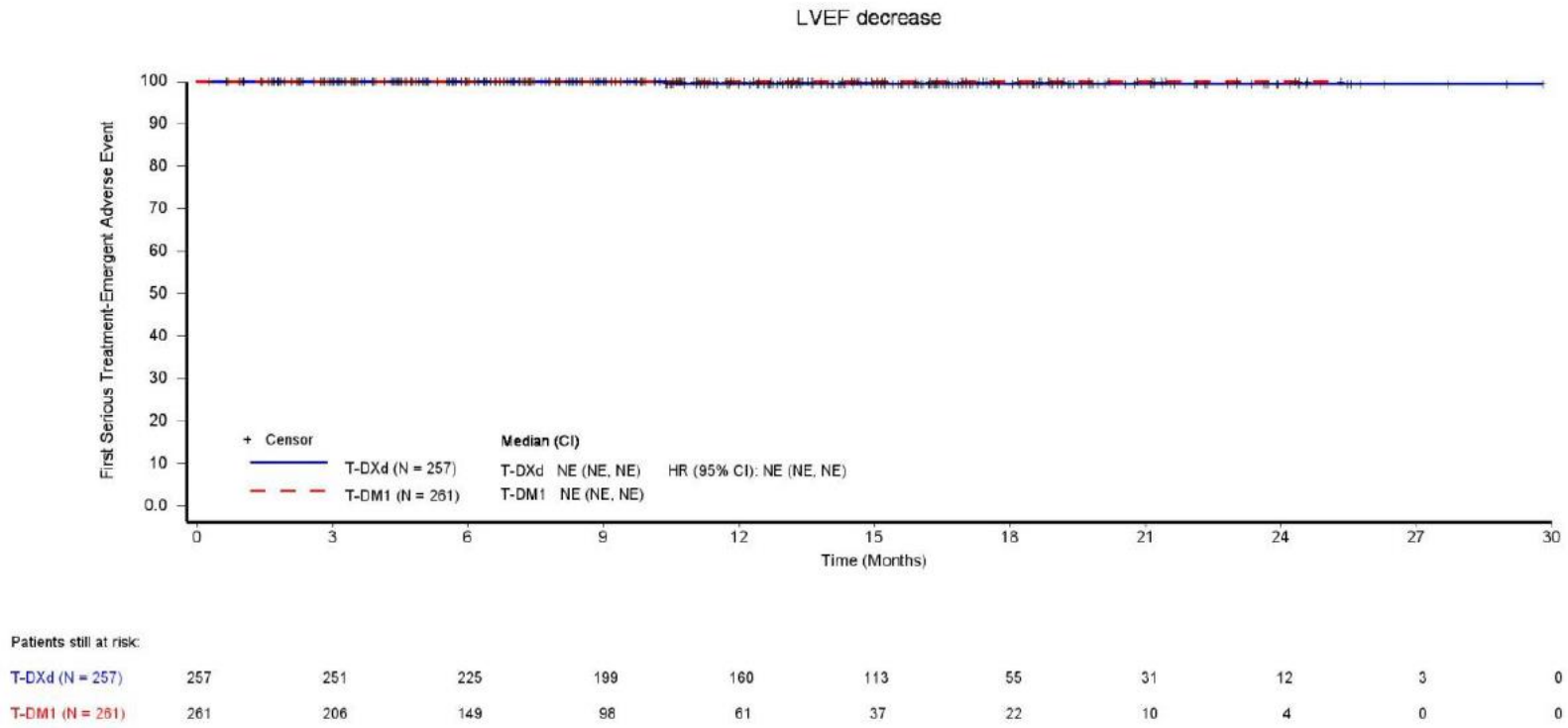


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Analysen für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

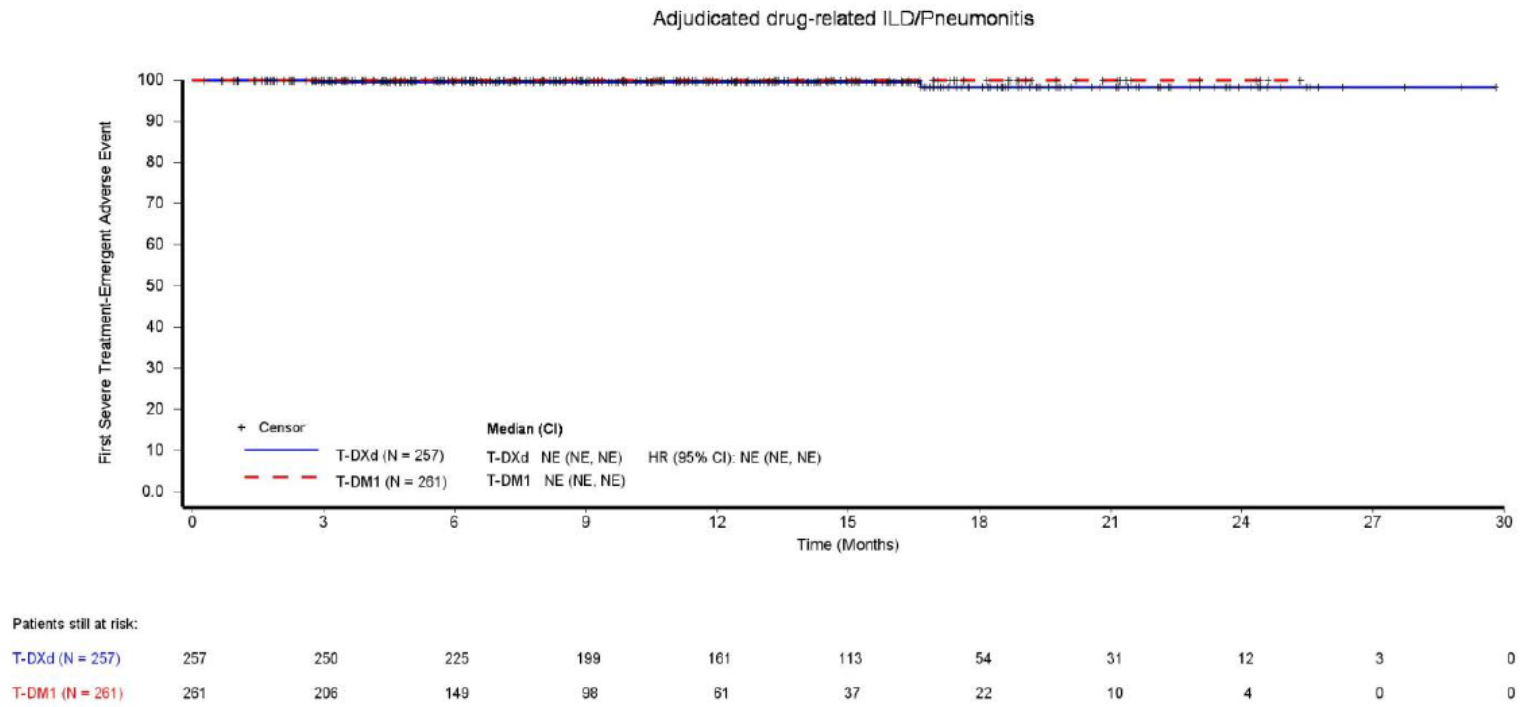


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

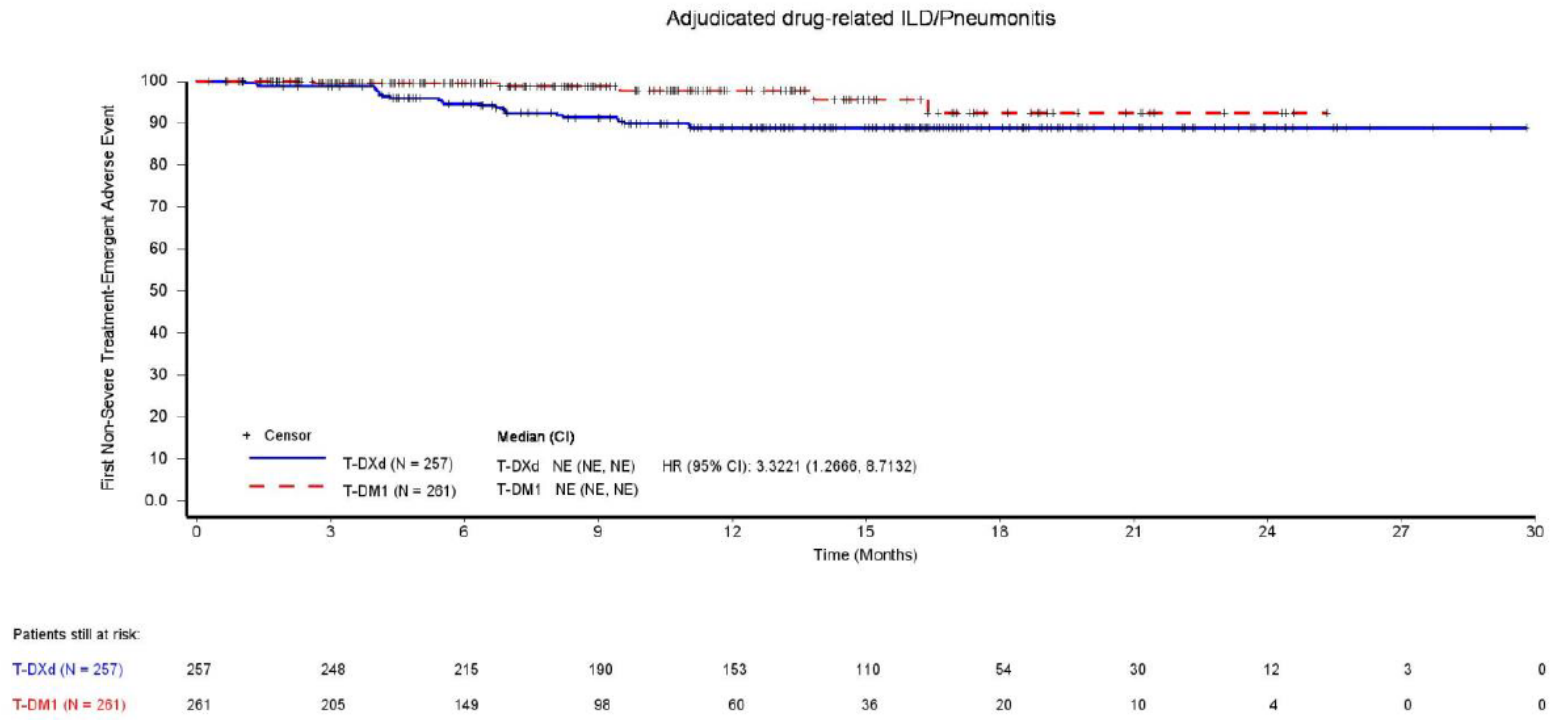


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse (medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

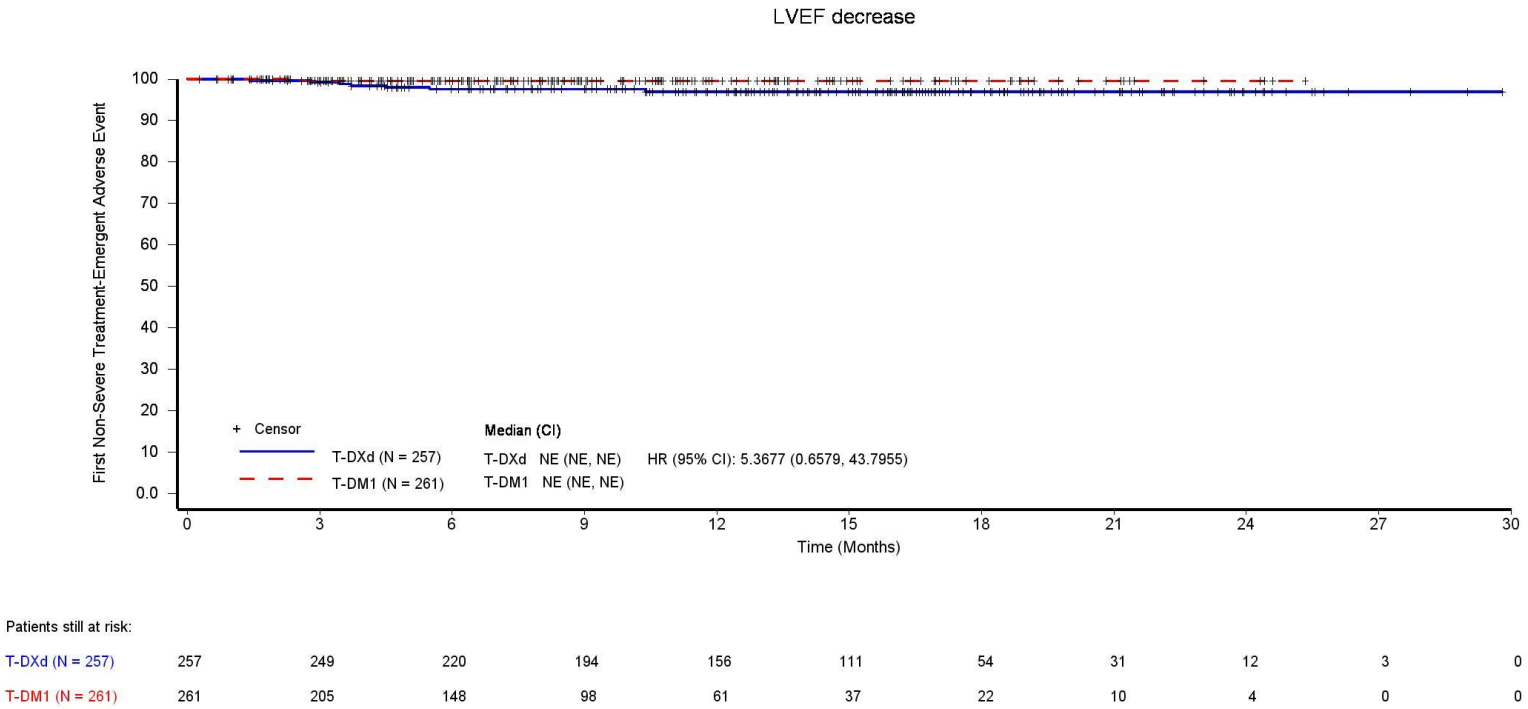


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Analysen für nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse (verminderte LVEF) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.11 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast03	*Definition* Die Sicherheit von T-DXd wurde anhand der Evaluation verschiedener Parameter untersucht. In Ergänzung zu den Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) erfolgt die Darstellung der UE nach SOC und PT für folgende Endpunkte: • 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 (siehe Anhang 4-G) *Datenerhebung* Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des Safety Analysis Sets (SAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, durchgeführt. Die Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der UE gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. *Datenschnitt* Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert. *Datenanalyse* Für die Analysen der Sicherheit wurden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit entsprechendem UE angegeben. Sofern bei einer Studienteilnehmer*in UE mehrfach auftraten, wurden diese einmalig gezählt. Patient*innen, bei denen keine UE aufgetreten sind, wurden zu den Zeitpunkten Todesdatum, letztes Datum der Behandlung +47 Tage, Beginn einer neuen Anti-Krebstherapie oder nach dem Datum des letzten Kontakts zensiert. Weiterhin sind zum Vergleich der UE in beiden Behandlungsarmen die post-hoc berechneten Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben. Die OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die RR und ARR wurden mit ihrem jeweiligen 95 %-Wald-KI nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode abgeleitet, wobei das ARR auf der Risikoskala präsentiert ist. Es wurden zudem post-hoc Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des betreffenden UE berücksichtigen. Die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen tabellarisch dargestellt. Es werden nur die Kaplan-Meier-Analysen mit statistisch signifikantem Hazard Ratio auf Ebene der SOC bzw. PT grafisch dargestellt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts wurde anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt und das hierzu gehörige 95 %-KI nach Wald determiniert. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT 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
DESTINY-Breast03	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das Studiendesign von DESTINY-Breast03 der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dokumentiert. Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des Safety Analysis Sets (SAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer*innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Studienteilnehmer*innen wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Die Abweichung zwischen dem Full Analysis Set (FAS) und dem SAS beträgt für den Behandlungsarm mit T-DXd 1,5 % (4/261 Patient*innen) und für den Behandlungsarm mit T-DM1 0,8 % (2/263 Patient*innen). Diese Abweichung liegt unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Demnach wird für die Endpunkte der Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Bei unerwünschten Ereignissen (UE) ist die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines schwerwiegenden UE (SUE) genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial minimiert werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit dennoch als hoch bewertet.

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

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts						
SOC Gesamt	237 (92,2)	152 (58,2)	8,50 [5,06; 14,27]	1,58 [1,42; 1,77]	0,340 [0,272; 0,408]	2,86 [2,33; 3,52] < 0,0001
PT Übelkeit	195 (75,9)	79 (30,3)	7,25 [4,91; 10,69]	2,51 [2,06; 3,05]	0,456 [0,380; 0,533]	3,74 [2,88; 4,87] < 0,0001
PT Erbrechen	126 (49,0)	26 (10,0)	8,69 [5,42; 13,95]	4,92 [3,35; 7,24]	0,391 [0,320; 0,462]	5,47 [3,58; 8,35] < 0,0001
PT Verstopfung	88 (34,2)	51 (19,5)	2,14 [1,44; 3,20]	1,75 [1,30; 2,36]	0,147 [0,072; 0,222]	1,54 [1,09; 2,17] 0,0147
PT Diarrhö	75 (29,2)	18 (6,9)	5,56 [3,21; 9,63]	4,23 [2,61; 6,87]	0,223 [0,159; 0,286]	4,22 [2,52; 7,07] < 0,0001

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
PT Stomatitis	40 (15,6)	10 (3,8)	4,63 [2,26; 9,47]	4,06 [2,08; 7,95]	0,117 [0,067; 0,167]	3,36 [1,68; 6,75] 0,0003
PT Abdominelle Schmerzen	29 (11,3)	5 (1,9)	6,51 [2,48; 17,11]	5,89 [2,32; 14,98]	0,094 [0,052; 0,136]	4,44 [1,71; 11,54] 0,0008
PT Dyspepsie	29 (11,3)	16 (6,1)	1,95 [1,03; 3,68]	1,84 [1,02; 3,31]	0,052 [0,003; 0,100]	1,48 [0,80; 2,74] 0,2103
PT Oberbauch-schmerzen	28 (10,9)	12 (4,6)	2,54 [1,26; 5,11]	2,37 [1,23; 4,56]	0,063 [0,017; 0,109]	1,88 [0,95; 3,72] 0,0676
Untersuchungen						
SOC Gesamt	162 (63,0)	179 (68,6)	0,78 [0,54; 1,12]	0,92 [0,81; 1,04]	-0,055 [-0,137; 0,026]	0,61 [0,49; 0,75] < 0,0001
PT Neutrophilen-zahl erniedrigt	75 (29,2)	25 (9,6)	3,89 [2,38; 6,36]	3,05 [2,00; 4,63]	0,196 [0,130; 0,262]	2,83 [1,80; 4,46] < 0,0001

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	66 (25,7)	105 (40,2)	0,51 [0,35; 0,75]	0,64 [0,49; 0,82]	-0,145 [-0,225; -0,066]	0,44 [0,32; 0,60] < 0,0001
PT Leukozyten-zahl erniedrigt	58 (22,6)	14 (5,4)	5,14 [2,79; 9,49]	4,21 [2,41; 7,35]	0,172 [0,114; 0,230]	3,68 [2,05; 6,60] < 0,0001
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	56 (21,8)	77 (29,5)	0,67 [0,45; 0,99]	0,74 [0,55; 1,00]	-0,077 [-0,152; -0,002]	0,57 [0,40; 0,81] 0,0016
PT Thrombozyten-zahl erniedrigt	54 (21,0)	112 (42,9)	0,35 [0,24; 0,52]	0,49 [0,37; 0,64]	-0,219 [-0,297; -0,141]	0,33 [0,23; 0,45] < 0,0001
PT Vermindertes Gewicht	43 (16,7)	16 (6,1)	3,08 [1,68; 5,62]	2,73 [1,58; 4,72]	0,106 [0,052; 0,160]	2,10 [1,18; 3,75] 0,0099
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	35 (13,6)	30 (11,5)	1,21 [0,72; 2,04]	1,18 [0,75; 1,87]	0,021 [-0,036; 0,078]	0,90 [0,55; 1,47] 0,6806

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
PT Blutlaktat-dehydrogenase erhöht	17 (6,6)	35 (13,4)	0,46 [0,25; 0,84]	0,49 [0,28; 0,86]	-0,068 [-0,119; -0,017]	0,37 [0,21; 0,67] 0,0007
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
SOC Gesamt	159 (61,9)	133 (51,0)	1,56 [1,10; 2,22]	1,21 [1,04; 1,41]	0,109 [0,024; 0,194]	1,03 [0,82; 1,31] 0,7663
PT Fatigue	74 (28,8)	52 (19,9)	1,63 [1,08; 2,44]	1,45 [1,06; 1,97]	0,089 [0,015; 0,162]	1,27 [0,89; 1,82] 0,1845
PT Asthenie	32 (12,5)	31 (11,9)	1,06 [0,62; 1,79]	1,05 [0,66; 1,67]	0,006 [-0,051; 0,062]	0,84 [0,51; 1,39] 0,5042
PT Unwohlsein	29 (11,3)	10 (3,8)	3,19 [1,52; 6,70]	2,95 [1,47; 5,92]	0,075 [0,029; 0,120]	2,64 [1,28; 5,45] 0,0062
PT Pyrexie	27 (10,5)	39 (14,9)	0,67 [0,40; 1,13]	0,70 [0,44; 1,11]	-0,044 [-0,102; 0,013]	0,45 [0,27; 0,74] 0,0013
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
SOC Gesamt	103 (40,1)	75 (28,7)	1,66 [1,15; 2,39]	1,39 [1,09; 1,78]	0,113 [0,032; 0,195]	1,16 [0,86; 1,57] 0,3152
PT Anämie	83 (32,3)	44 (16,9)	2,35 [1,55; 3,57]	1,92 [1,39; 2,64]	0,154 [0,081; 0,227]	1,64 [1,14; 2,37] 0,0078
PT Neutropenie	41 (16,0)	7 (2,7)	6,89 [3,03; 15,67]	5,95 [2,72; 13,01]	0,133 [0,084; 0,182]	4,60 [2,06; 10,30] < 0,0001
PT Thrombo-zytopenie	13 (5,1)	31 (11,9)	0,40 [0,20; 0,77]	0,43 [0,23; 0,80]	-0,068 [-0,116; -0,021]	0,31 [0,16; 0,60] 0,0003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
SOC Gesamt	122 (47,5)	80 (30,7)	2,04 [1,43; 2,93]	1,55 [1,24; 1,94]	0,168 [0,085; 0,251]	1,56 [1,18; 2,07] 0,0020
PT Verminderter Appetit	75 (29,2)	44 (16,9)	2,03 [1,33; 3,10]	1,73 [1,24; 2,41]	0,123 [0,051; 0,195]	1,69 [1,16; 2,45] 0,0060

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
PT Hypokaliämie	33 (12,8)	26 (10,0)	1,33 [0,77; 2,30]	1,29 [0,79; 2,09]	0,029 [-0,026; 0,083]	0,95 [0,56; 1,59] 0,8435
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
SOC Gesamt	139 (54,1)	75 (28,7)	2,92 [2,03; 4,20]	1,88 [1,51; 2,35]	0,253 [0,171; 0,336]	1,96 [1,48; 2,60] < 0,0001
PT Haarausfall	95 (37,0)	8 (3,1)	18,55 [8,78; 39,18]	12,06 [5,98; 24,30]	0,339 [0,276; 0,402]	13,50 [6,56; 27,79] < 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems						
SOC Gesamt	116 (45,1)	98 (37,5)	1,37 [0,96; 1,94]	1,20 [0,98; 1,48]	0,076 [-0,009; 0,160]	0,93 [0,71; 1,23] 0,6296
PT Kopfschmerzen	54 (21,0)	38 (14,6)	1,56 [0,99; 2,46]	1,44 [0,99; 2,11]	0,065 [-0,001; 0,130]	1,07 [0,70; 1,63] 0,7451
PT Benommenheit	32 (12,5)	22 (8,4)	1,54 [0,87; 2,74]	1,48 [0,88; 2,47]	0,040 [-0,012; 0,093]	1,22 [0,71; 2,11] 0,4701

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
SOC Gesamt	107 (41,6)	79 (30,3)	1,64 [1,14; 2,36]	1,38 [1,09; 1,74]	0,114 [0,032; 0,196]	0,96 [0,72; 1,29] 0,7990
PT Nasenbluten	29 (11,3)	42 (16,1)	0,66 [0,40; 1,10]	0,70 [0,45; 1,09]	-0,048 [-0,107; 0,011]	0,41 [0,25; 0,67] 0,0002
PT Husten	27 (10,5)	26 (10,0)	1,06 [0,60; 1,87]	1,05 [0,63; 1,76]	0,005 [-0,047; 0,058]	0,79 [0,46; 1,37] 0,4003
Erkrankungen der Leber und Gallenblase						
SOC Gesamt	20 (7,8)	29 (11,1)	0,68 [0,37; 1,23]	0,70 [0,41; 1,21]	-0,033 [-0,084; 0,017]	0,53 [0,29; 0,94] 0,0283
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	112 (43,6)	85 (32,6)	1,60 [1,12; 2,29]	1,34 [1,07; 1,67]	0,110 [0,027; 0,193]	1,01 [0,76; 1,35] 0,9273
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
SOC Gesamt	94 (36,6)	87 (33,3)	1,15 [0,80; 1,66]	1,10 [0,87; 1,39]	0,032 [-0,050; 0,115]	0,80 [0,59; 1,07] 0,1356
Gefäßerkrankungen						
SOC Gesamt	45 (17,5)	21 (8,0)	2,43 [1,40; 4,20]	2,18 [1,34; 3,55]	0,095 [0,038; 0,152]	1,66 [0,98; 2,80] 0,0569
Augenerkrankungen						
SOC Gesamt	41 (16,0)	30 (11,5)	1,46 [0,88; 2,42]	1,39 [0,90; 2,15]	0,045 [-0,015; 0,104]	0,92 [0,57; 1,48] 0,7323
Psychiatrische Erkrankungen						
SOC Gesamt	39 (15,2)	35 (13,4)	1,16 [0,71; 1,89]	1,13 [0,74; 1,73]	0,018 [-0,043; 0,078]	0,80 [0,50; 1,27] 0,3388
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
SOC Gesamt	32 (12,5)	27 (10,3)	1,23 [0,72; 2,12]	1,20 [0,74; 1,95]	0,021 [-0,034; 0,076]	0,79 [0,47; 1,33] 0,3712

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.						
a: Odds Ratio (OR) ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells.						
b: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.						
c: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.						
d: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.						
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.						

In Tabelle 4-77Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Safety Analysis Set (SAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd dargestellt. In Abbildung 4-77 bis Abbildung 4-102 werden zudem die Kaplan-Meier-Analysen der UE mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Insgesamt traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Beobachtungszeitraum bei 237/257 Patient*innen (92,2 %) im Verumarm unter Therapie mit T-DXd und bei 152/261 Patient*innen (58,2 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auf. Diese Analyse ist konsistent mit dem Symptombericht der Patient*innen aus den EORTC QLQ-C30. Es zeigt sich, dass die meisten dieser Ereignisse mit einem CTCAE Grad 1 oder 2 zu bewerten sind. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergibt sich dadurch ein Verhältnis zuungunsten von T-DXd (HR = 2,86; 95 %-KI [2,33; 3,52]; p < 0,0001).

Untersuchungen

Im Beobachtungszeitraum war es bei 162/257 Patient*innen (63,0 %) im Verumarm mit T-DXd-Behandlung und bei 179/261 Patient*innen (68,6 %) im Kontrollarm unter T-DM1-Therapie nötig Untersuchungen (SOC) durchzuführen. Es zeigt sich insgesamt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zum Vorteil von T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,61; 95 %-KI [0,49; 0,75]; p < 0,0001).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten im Beobachtungszeitraum bei 159/257 Patient*innen (61,9 %) im Verumarm unter Therapie mit T-DXd und bei 133/261 Patient*innen (51,0 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Es ergab sich kein Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,03; 95 %-KI [0,82; 1,31]; p = 0,7663).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Im Beobachtungszeitraum zeigten sich in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 103/257 Patient*innen (40,1 %), die mit T-DXd behandelt wurden, und bei 75/261 Patient*innen (28,7 %) unter T-DM1-Therapie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich insgesamt kein Behandlungseffekt (HR = 1,16; 95 %-KI [0,86; 1,57]; p = 0,3152).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten im Beobachtungszeitraum bei 122/257 Patient*innen (47,5 %) im Verumarm unter Behandlung mit T-DXd und bei

80/261 Patient*innen (30,7 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Therapie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Zwischen den beiden Studienarmen ergab sich im Vergleich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd (HR = 1,56; 95 %-KI [1,18; 2,07]; p = 0,0020), der ebenfalls mit dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ assoziiert ist.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Insgesamt traten in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ im Beobachtungszeitraum bei 139/257 Patient*innen (54,1 %) im Verumarm mit T-DXd-Therapie und bei 75/261 Patient*innen (28,7 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, davon zumeist als Alopezie (Haarausfall) auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme zeigte sich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd (HR = 1,96; 95 %-KI [1,48; 2,60]; p < 0,0001).

Erkrankungen des Nervensystems

In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei 116/257 Patient*innen (45,1 %) im Verumarm mit T-DXd-Behandlung und bei 98/261 Patient*innen (37,5 %) im Kontrollarm unter Therapie mit T-DM1 Erkrankungen des Nervensystems wie Kopfschmerzen und Benommenheit. Es ergab sich kein Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,93; 95 %-KI [0,71; 1,23]; p = 0,6296).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ waren im Beobachtungszeitraum bei 107/257 Patient*innen (41,6 %) im Verumarm unter T-DXd-Therapie und bei 79/261 Patient*innen (30,3 %) im Kontrollarm unter T-DM1-Behandlung Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums wie bspw. Nasenbluten zu beobachten. Darüber hinaus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,96; 95 %-KI [0,72; 1,29]; p = 0,7990).

Erkrankungen der Leber und Gallenblase

In der SOC „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei 20/257 Patient*innen (7,8 %) im Verumarm mit T-DXd-Behandlung und bei 29/261 Patient*innen (11,1 %) im Kontrollarm unter Therapie mit T-DM1 entsprechende Erkrankungen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zum Vorteil von T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,53; 95 %-KI [0,29; 0,94]; p = 0,0283).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Im Beobachtungszeitraum traten bei 112/257 Patient*innen (43,6 %), die mit T-DXd behandelt wurden, und bei 85/261 Patient*innen (32,6 %) unter T-DM1-Therapie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich kein Behandlungseffekt (HR = 1,01; 95 %-KI [0,76; 1,35]; p = 0,9273).

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes

Muskel-, Skelett- oder Bindegewebserkrankungen (SOC) zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei 94/257 Patient*innen (36,6 %) im Verumarm mit T-DXd-

Behandlung und bei 87/261 Patient*innen (33,3 %) im Kontrollarm unter Therapie mit T-DM1. Es ergab sich kein Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,80; 95 %-KI [0,59; 1,07]; p = 0,1356).

Gefäßerkrankungen

Im Beobachtungszeitraum traten bei 45/257 Patient*innen (17,5 %), die mit T-DXd behandelt wurden, und bei 21/261 Patient*innen (8,0 %) unter T-DM1-Therapie Gefäßerkrankungen (SOC) auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich kein Behandlungseffekt (HR = 1,66; 95 %-KI [0,98; 2,80]; p = 0,0569).

Augenerkrankungen

In der SOC „Augenerkrankungen“ zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei 41/257 Patient*innen (16,0 %) im Verumarm mit T-DXd-Behandlung und bei 30/261 Patient*innen (11,5 %) im Kontrollarm unter Therapie mit T-DM1 entsprechende Erkrankungen der Augen. Es ergab sich kein Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,92; 95 %-KI [0,57; 1,48]; p = 0,7323).

Psychiatrische Erkrankungen

Im Beobachtungszeitraum traten bei 39/257 Patient*innen (15,2 %), die mit T-DXd behandelt wurden, und bei 35/261 Patient*innen (13,4 %) unter T-DM1-Therapie psychiatrische Erkrankungen (SOC) auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich kein Behandlungseffekt (HR = 0,80; 95 %-KI [0,50; 1,27]; p = 0,3388).

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zeigten sich im Beobachtungszeitraum bei 32/257 Patient*innen (12,5 %) im Verumarm mit T-DXd-Behandlung und bei 27/261 Patient*innen (10,3 %) im Kontrollarm unter Therapie mit T-DM1. Es ergab sich kein Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,79; 95 %-KI [0,47; 1,33]; p = 0,3712).

Zusätzlich zu den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen und der Alopezie, die alle hauptsächlich in der Ausprägung CTCAE Grad 1 und 2 auftraten, konnten nur wenige weitere SOC bzw. PT mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Wie in Tabelle 4-79 dargestellt, gab es auch einige Fälle schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen. Es brachen jedoch lediglich 3/257 Patient*innen (1,2 %), die mit T-DXd behandelt wurden, die Therapie aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, speziell aufgrund von Colitis oder Erbrechen, ab. Dies bestätigt weiterhin, dass die Mehrheit der gastrointestinalen UE nur leichte und moderate Auswirkungen auf die Patient*innen haben.

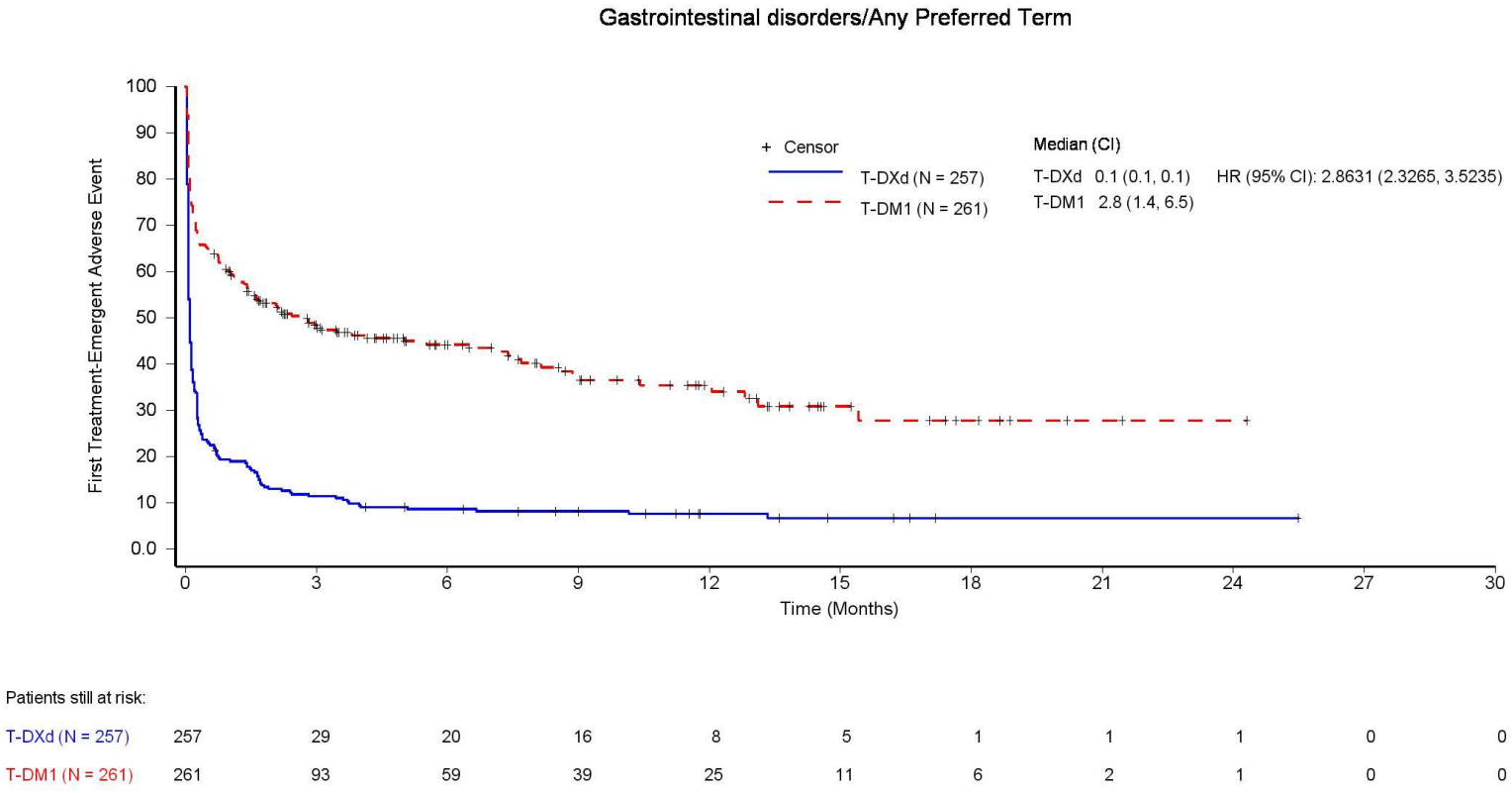


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

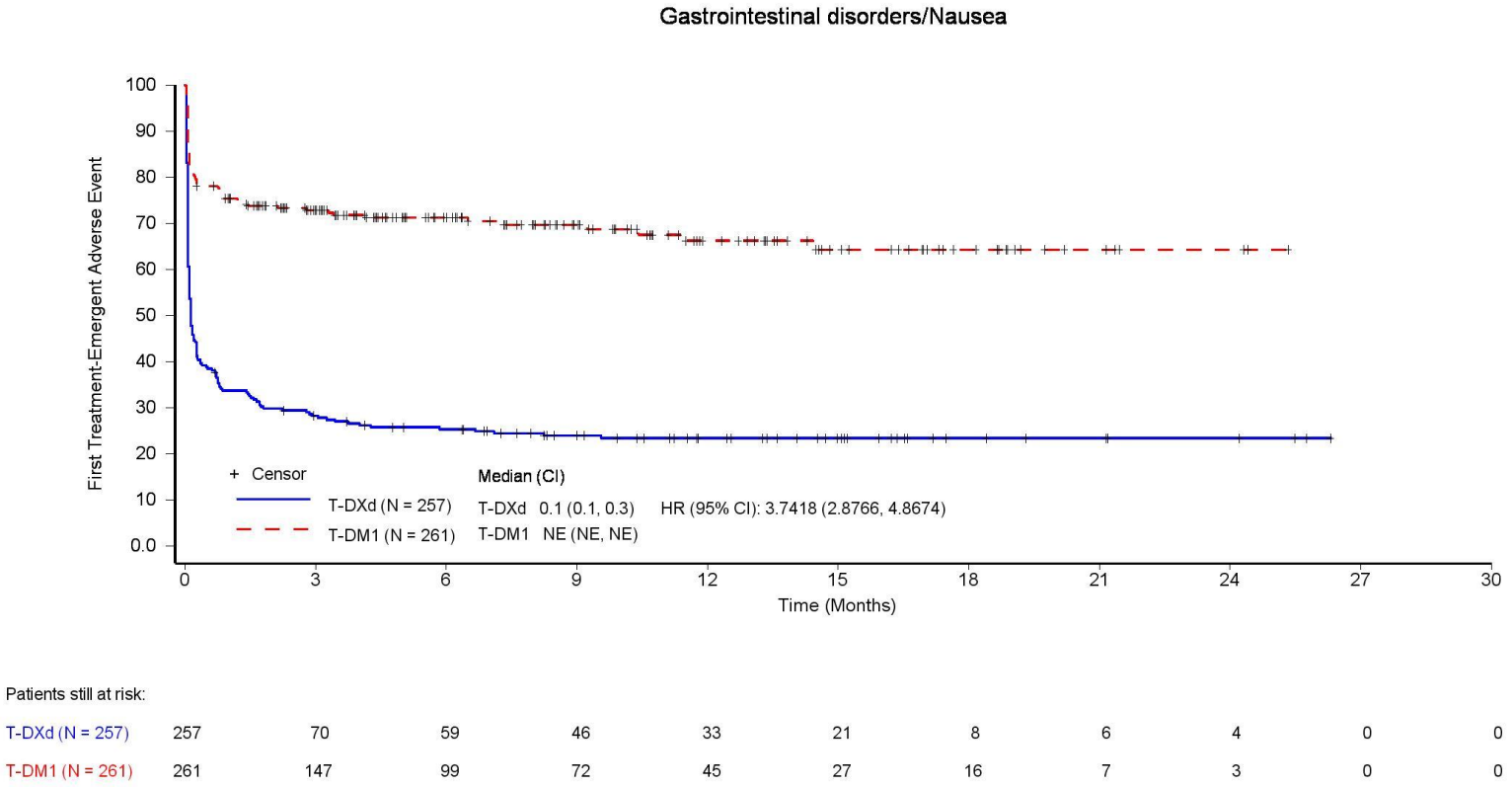


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Übelkeit“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

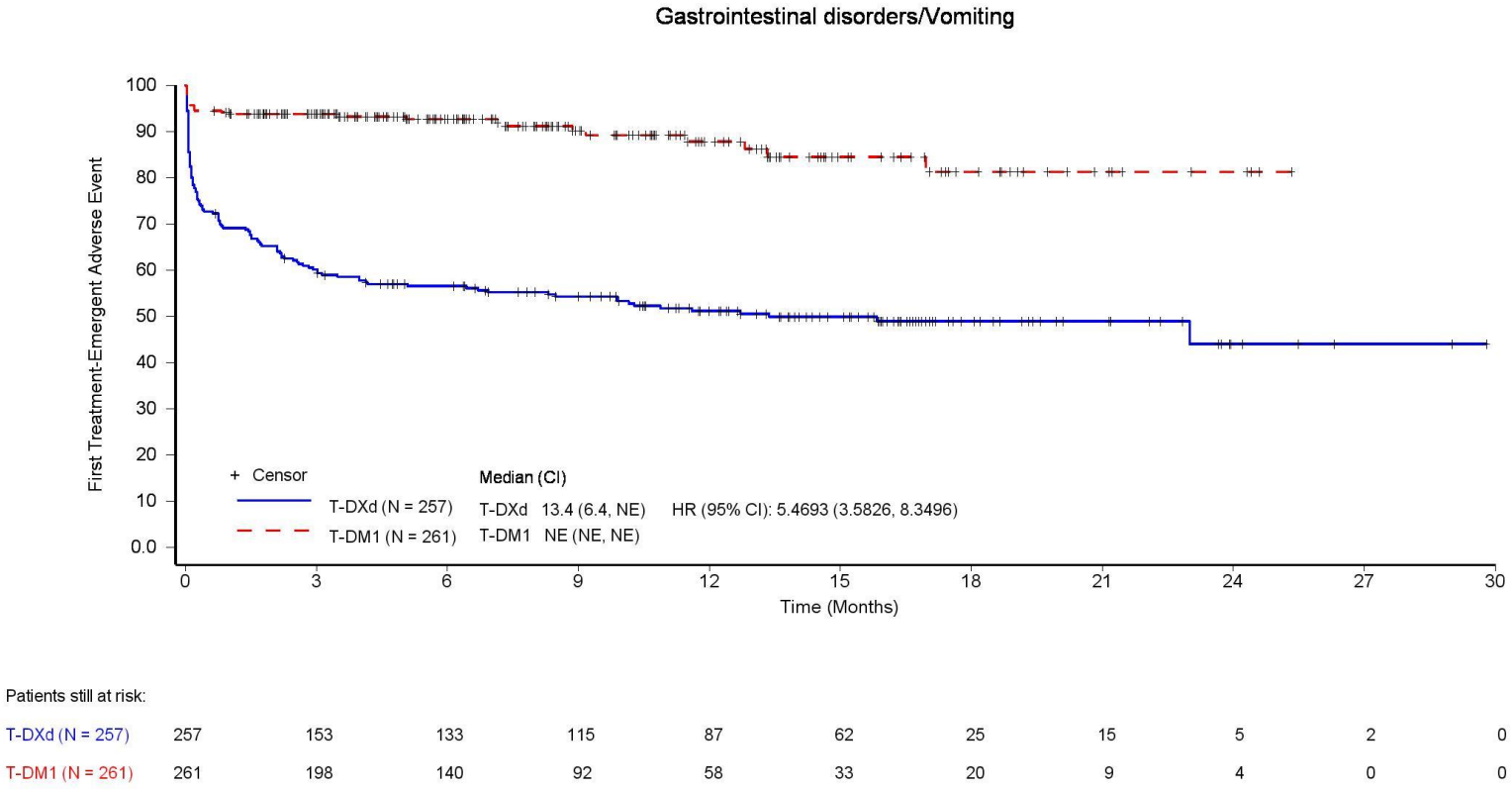


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Erbrechen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

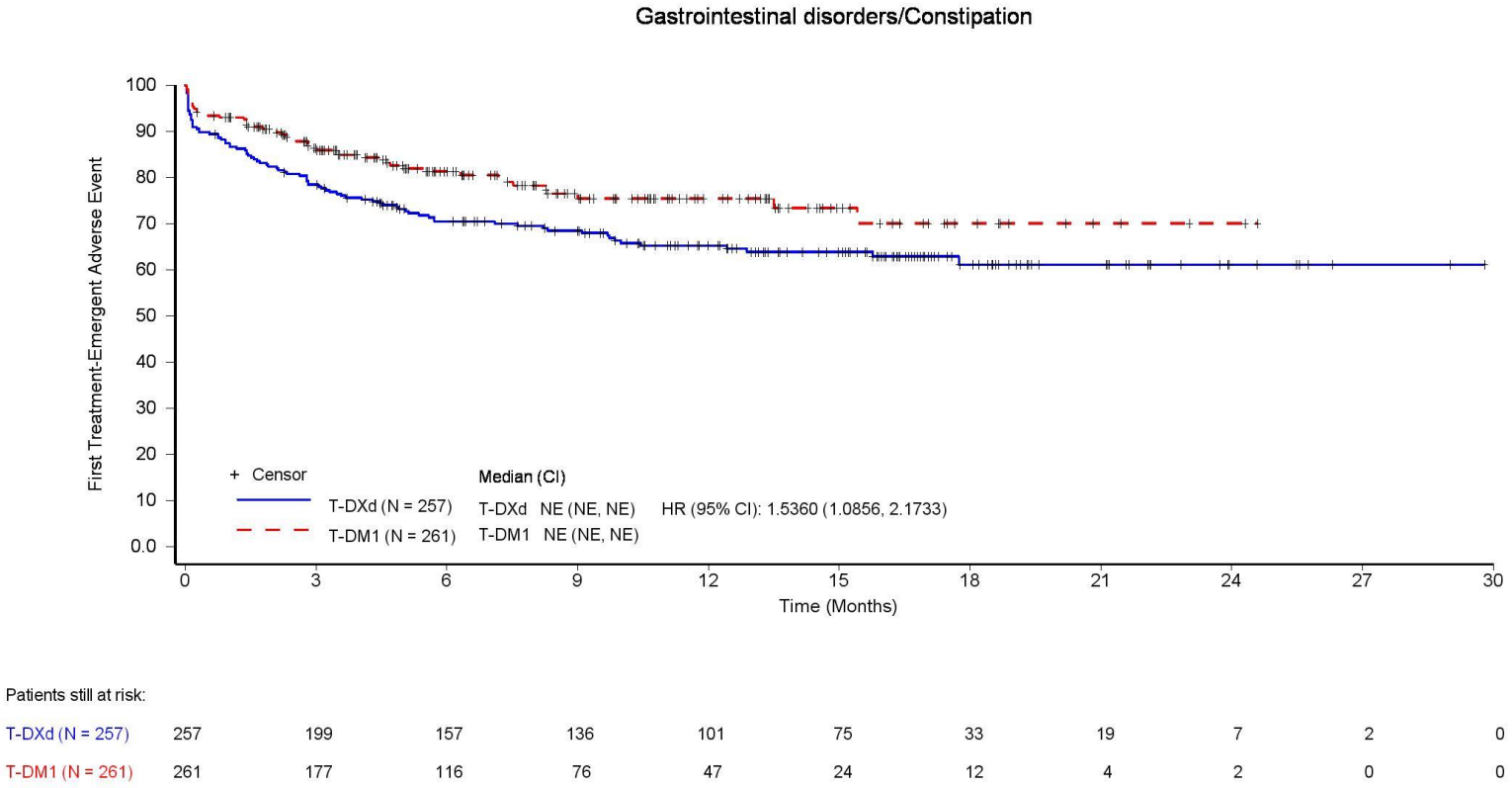


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Verstopfung“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

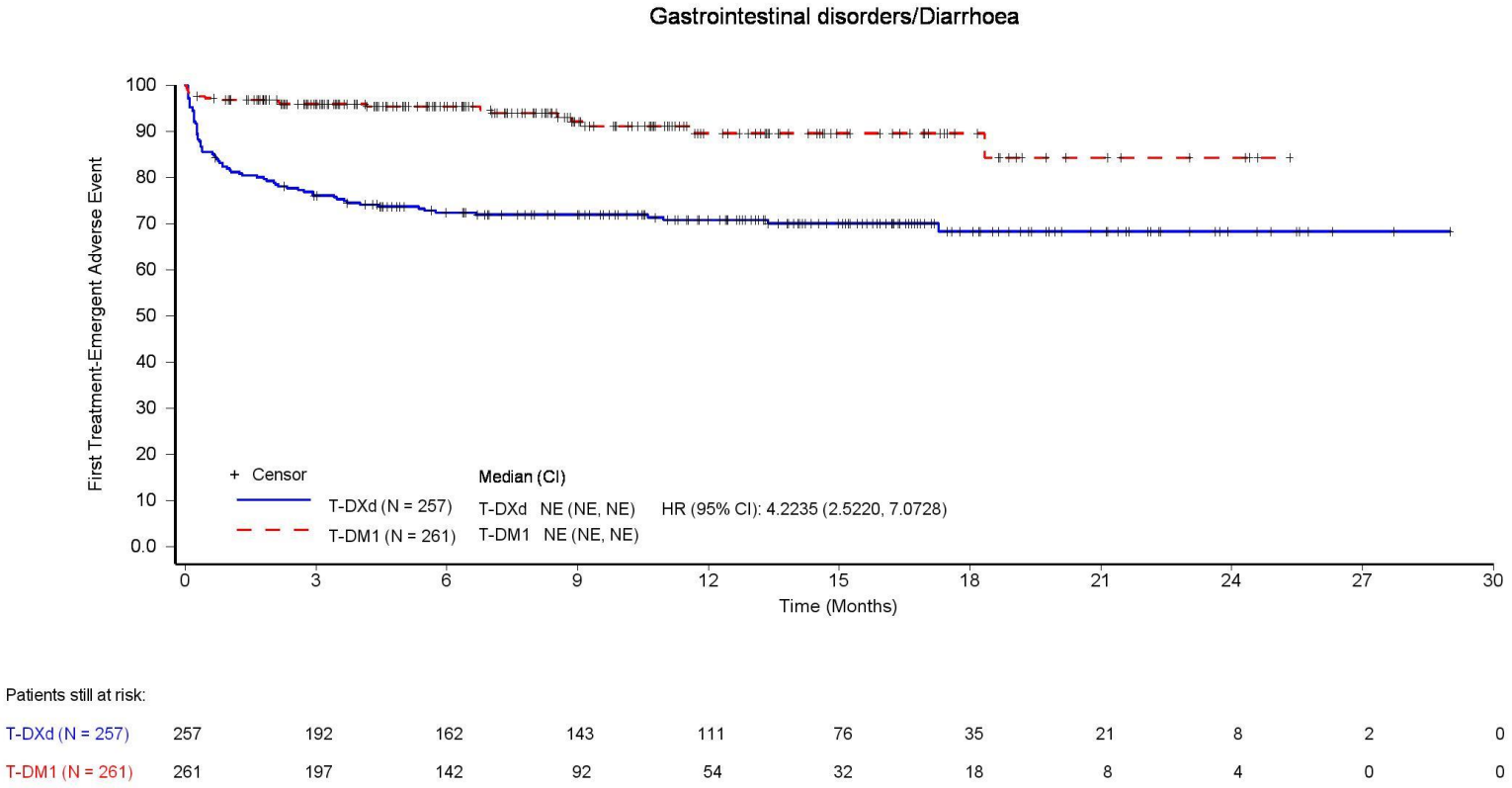


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Diarrhö“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

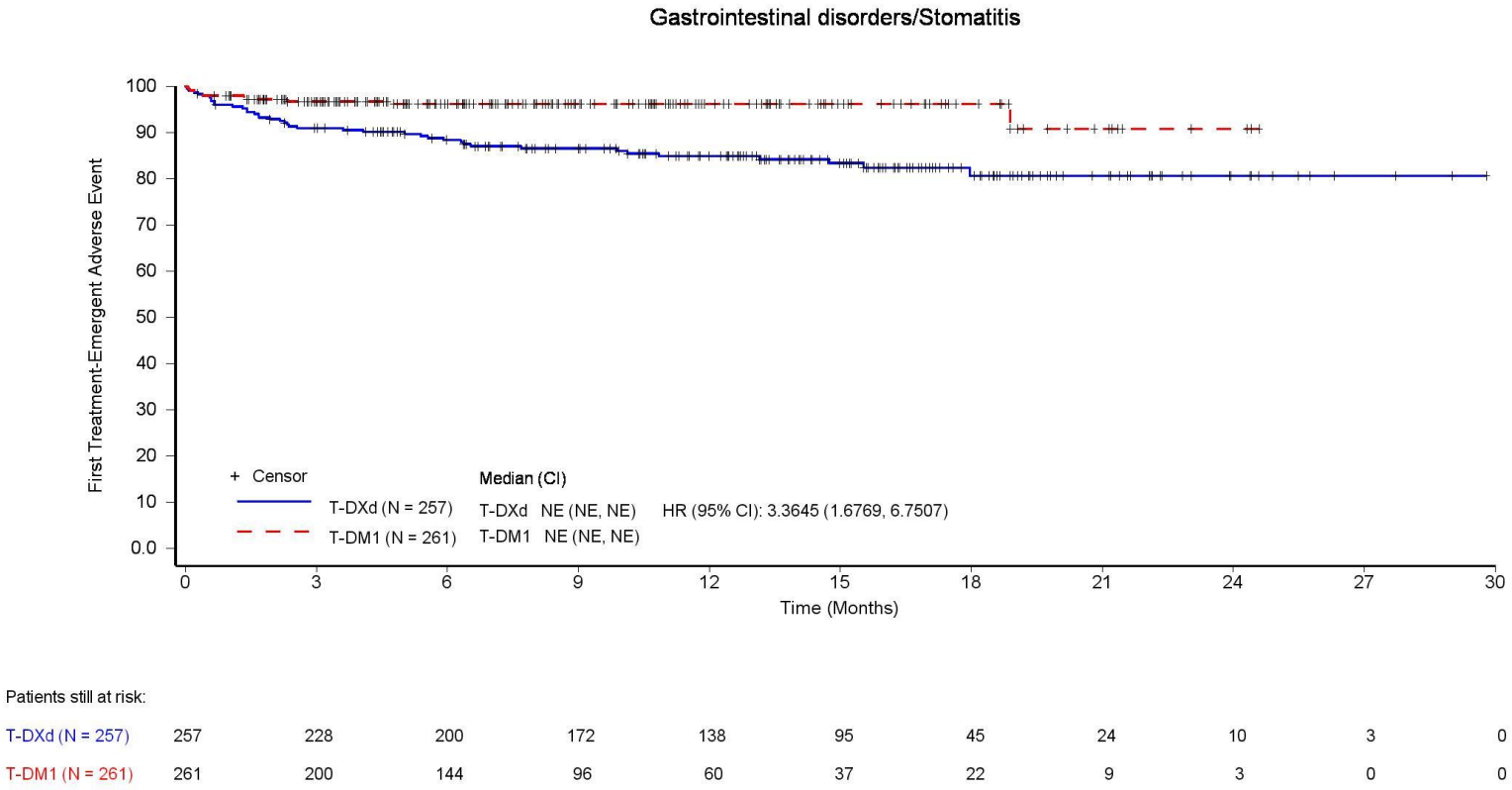


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

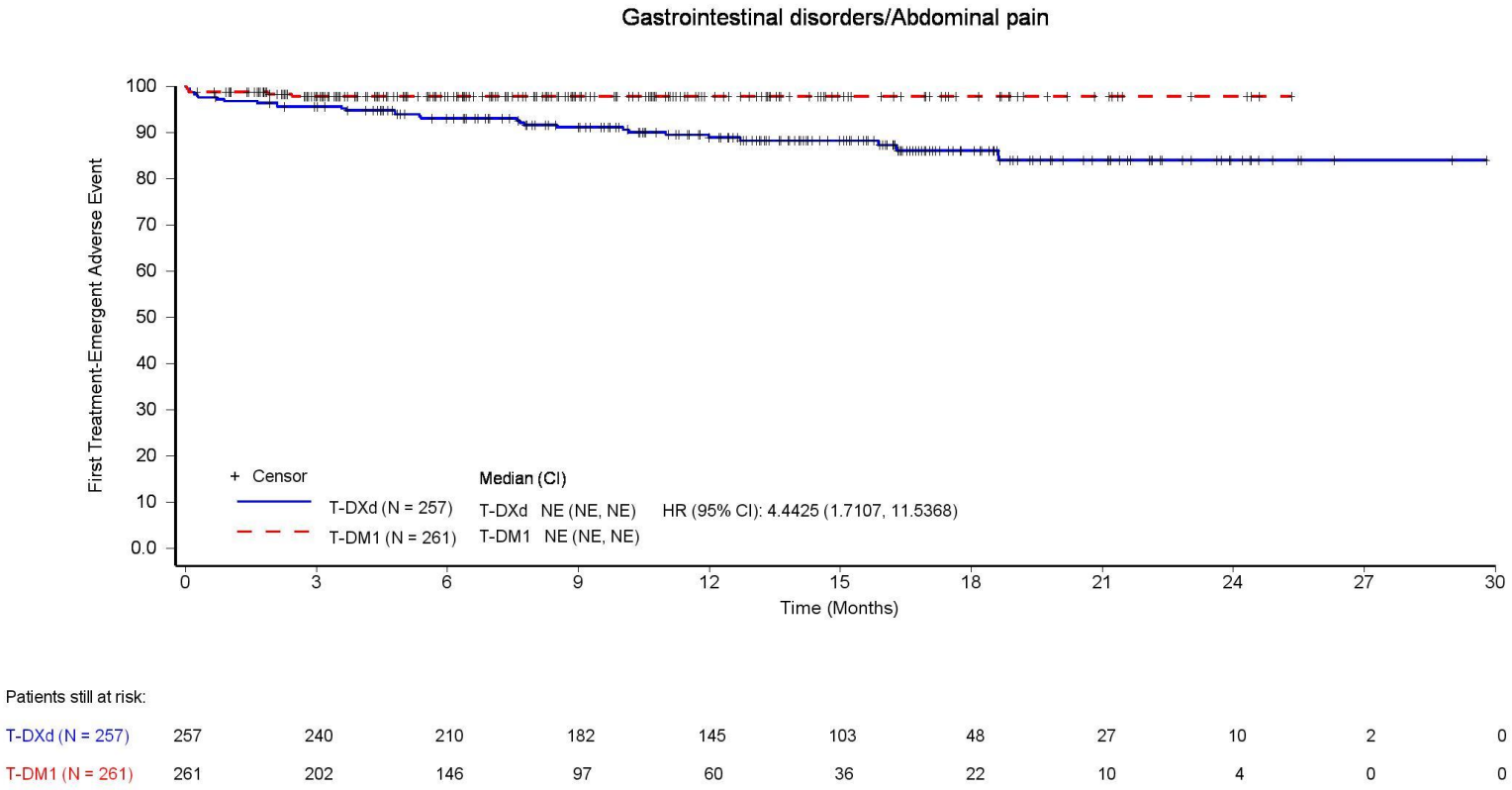


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Abdominelle Schmerzen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

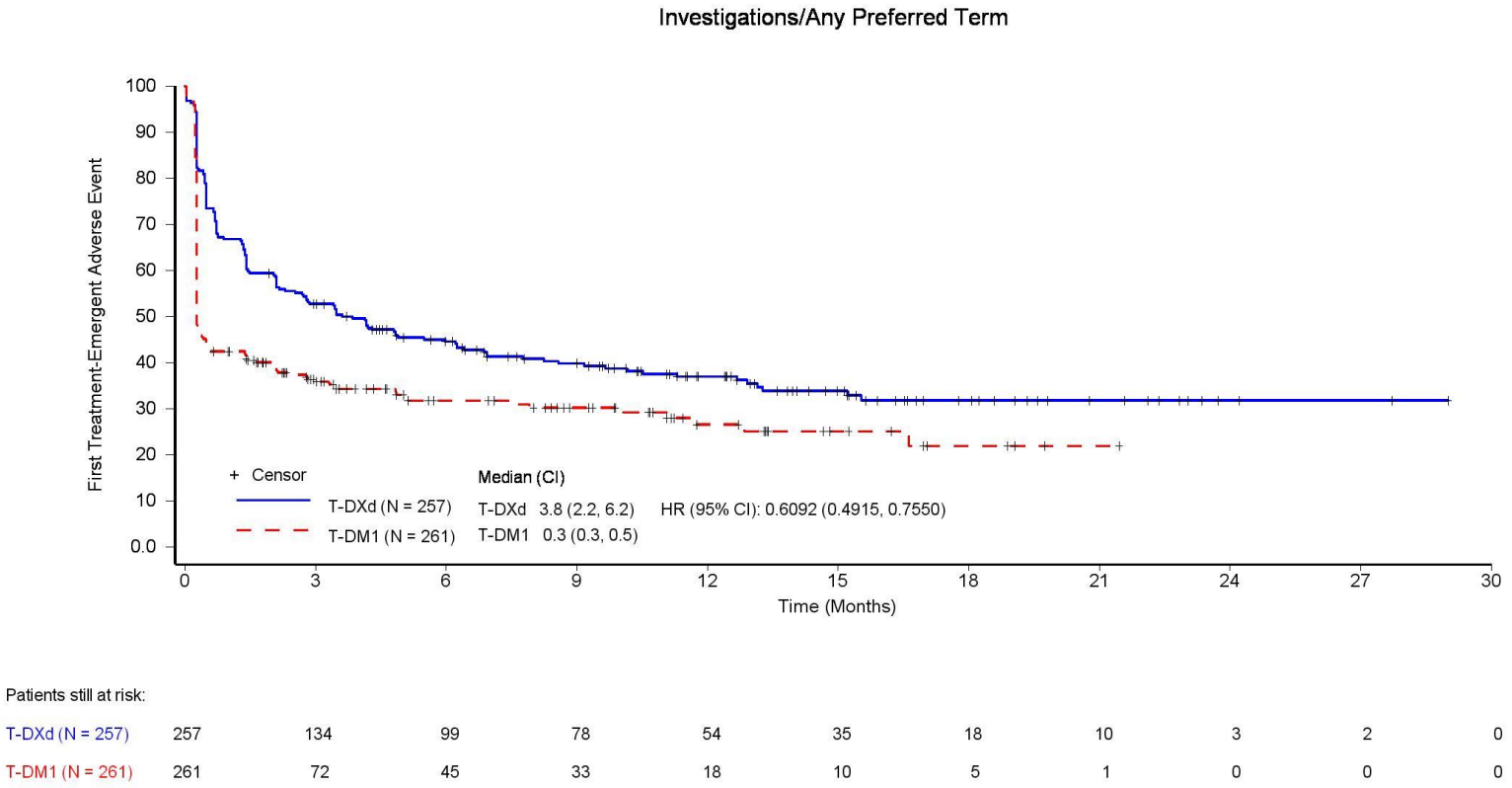


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

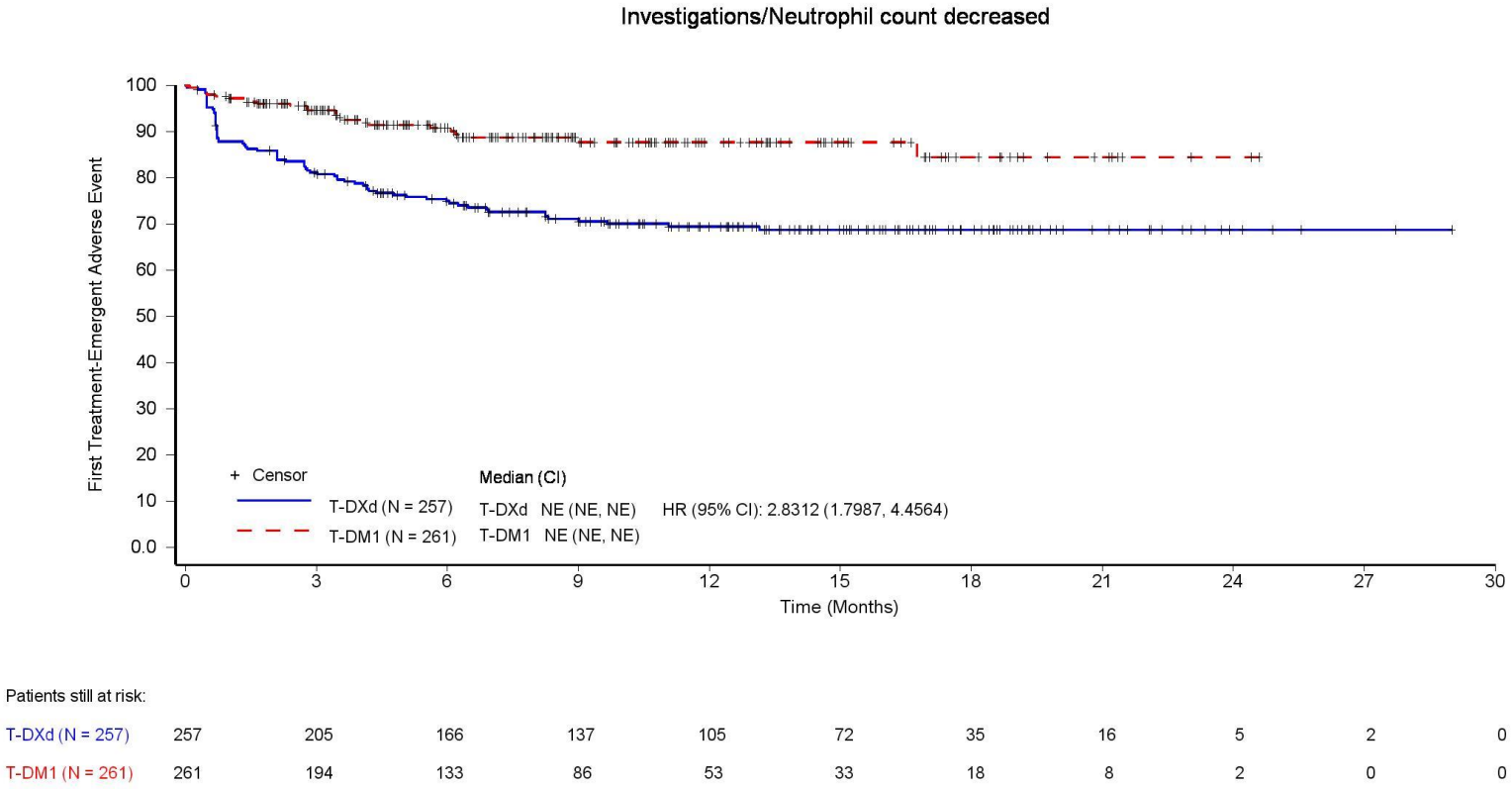


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

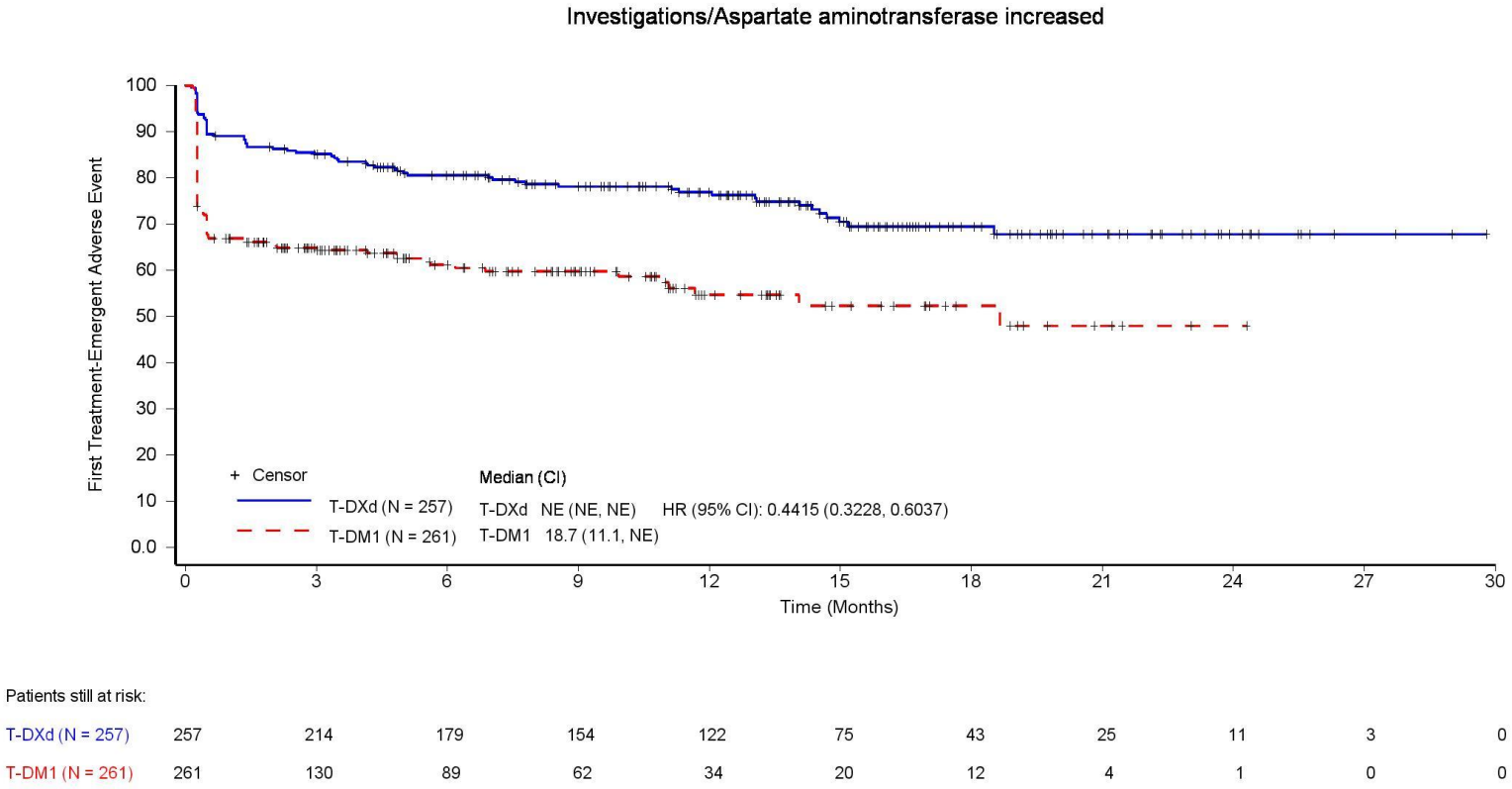


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

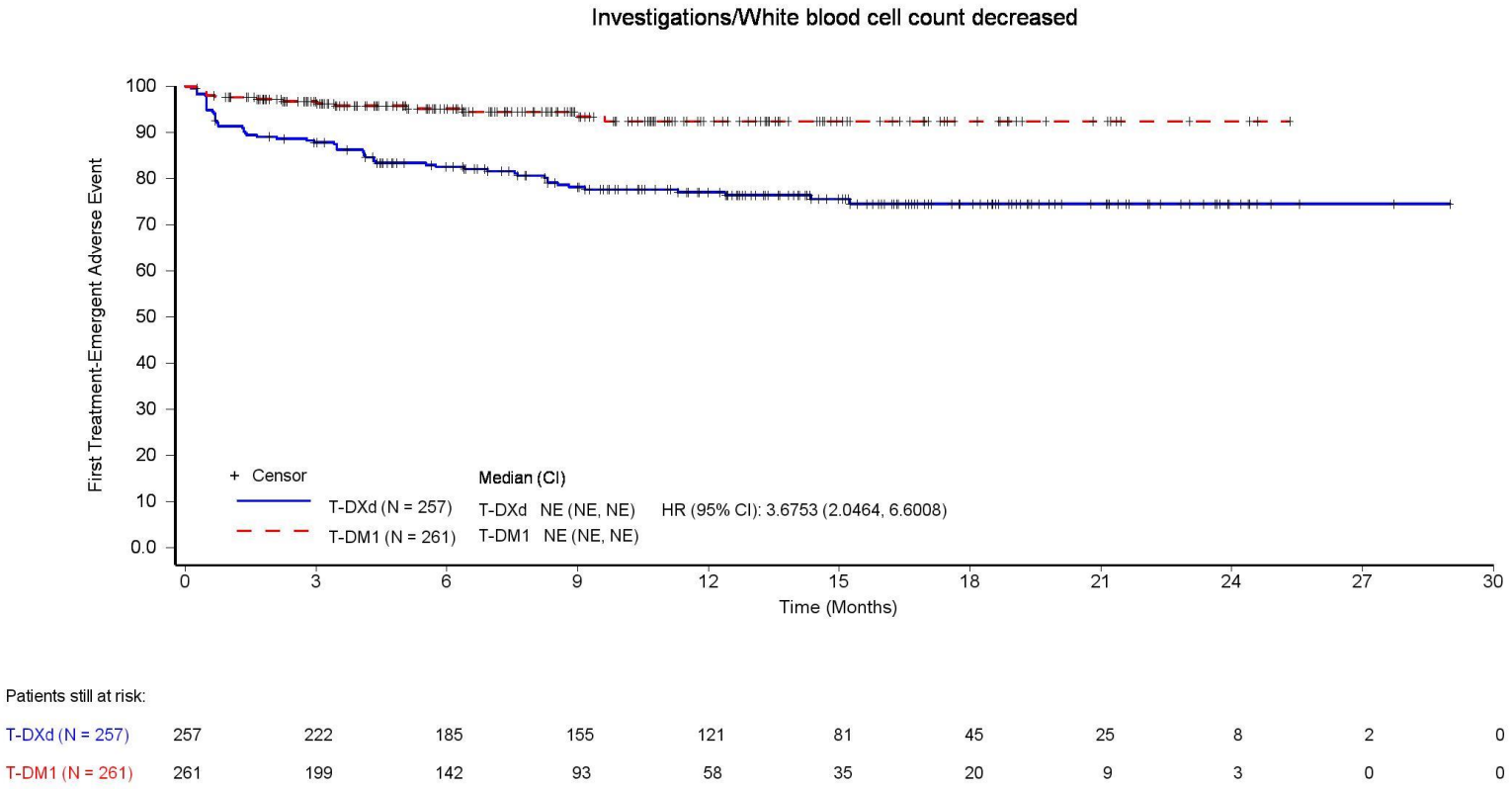


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

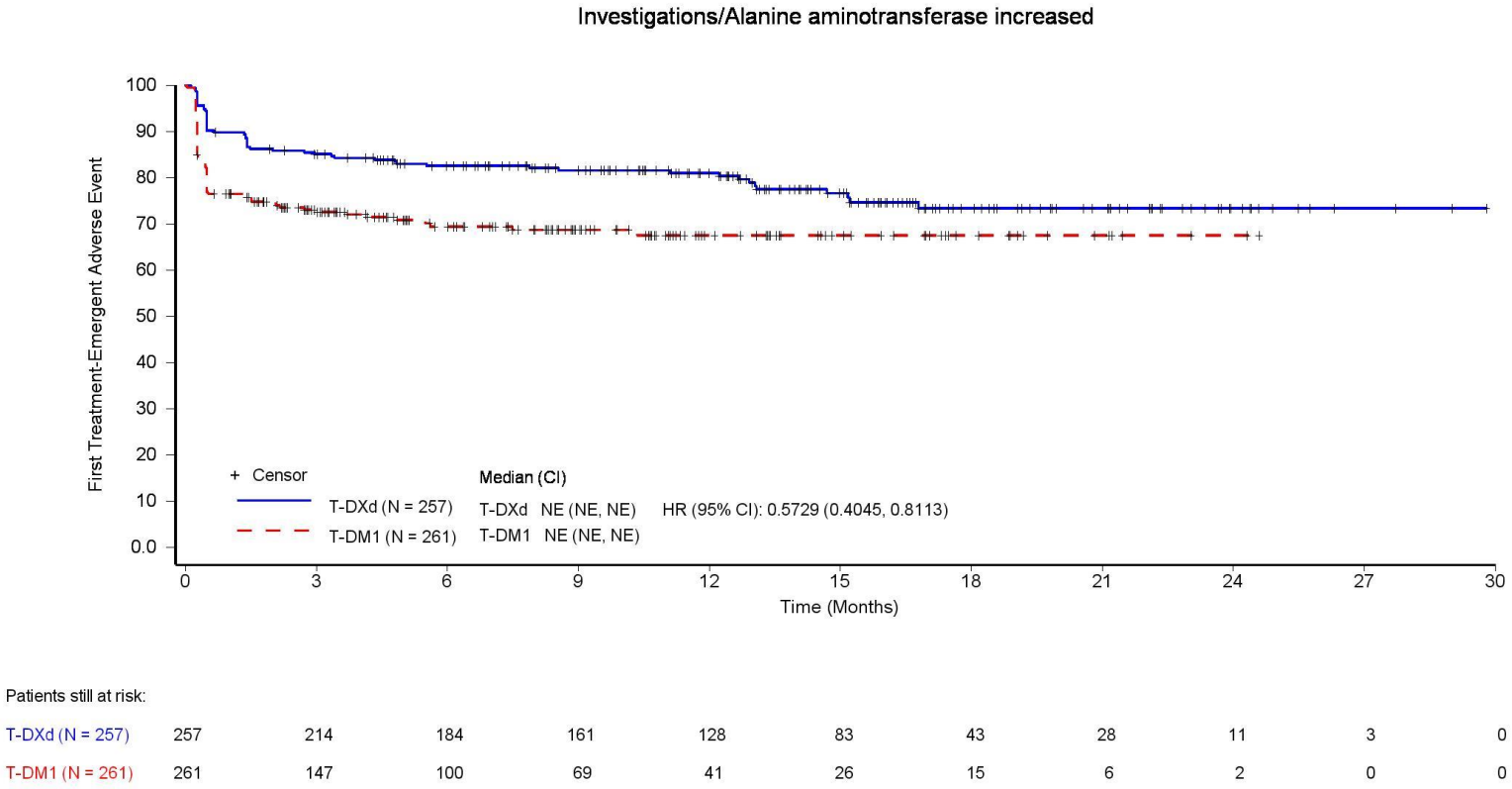


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

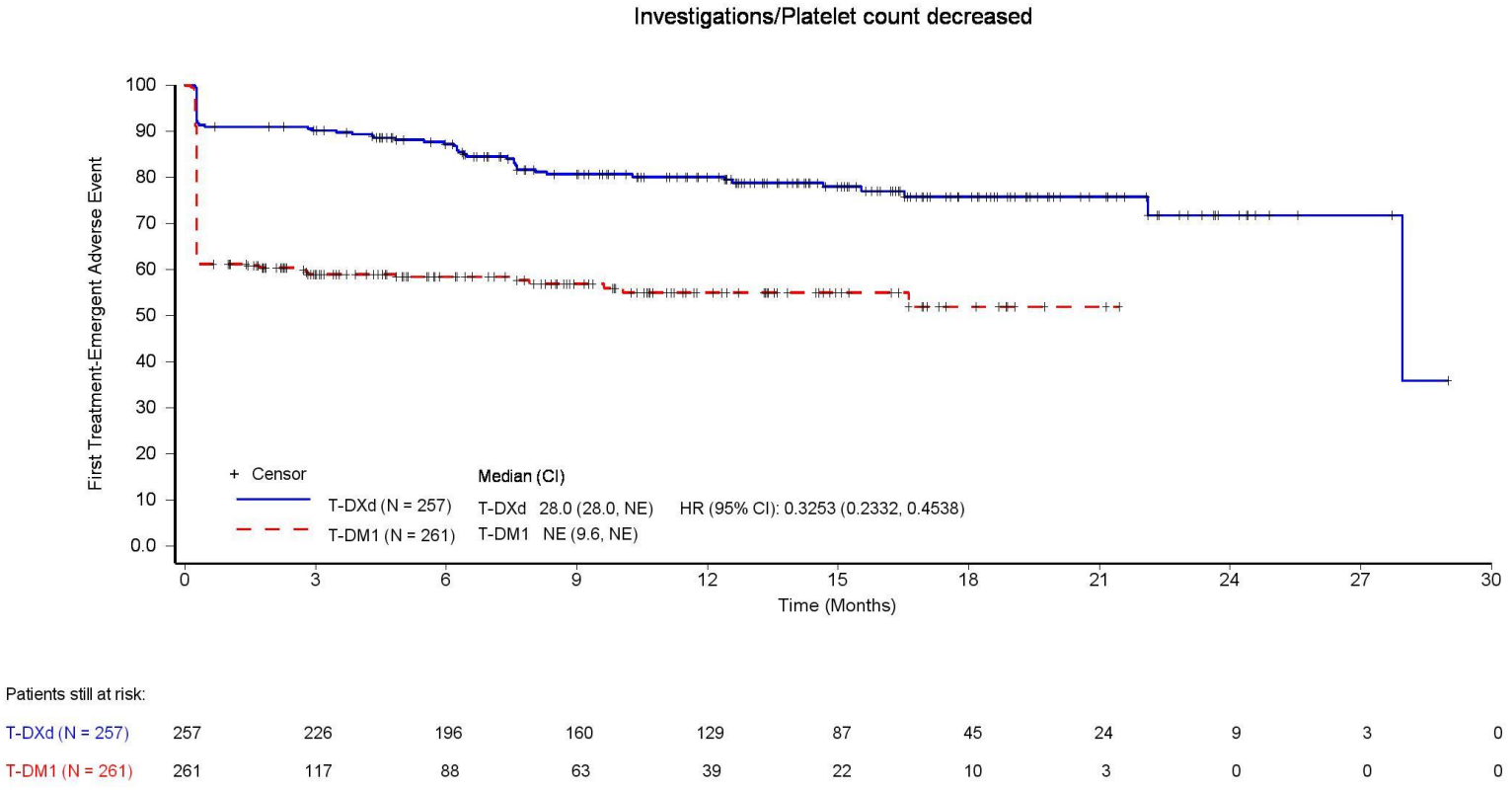


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

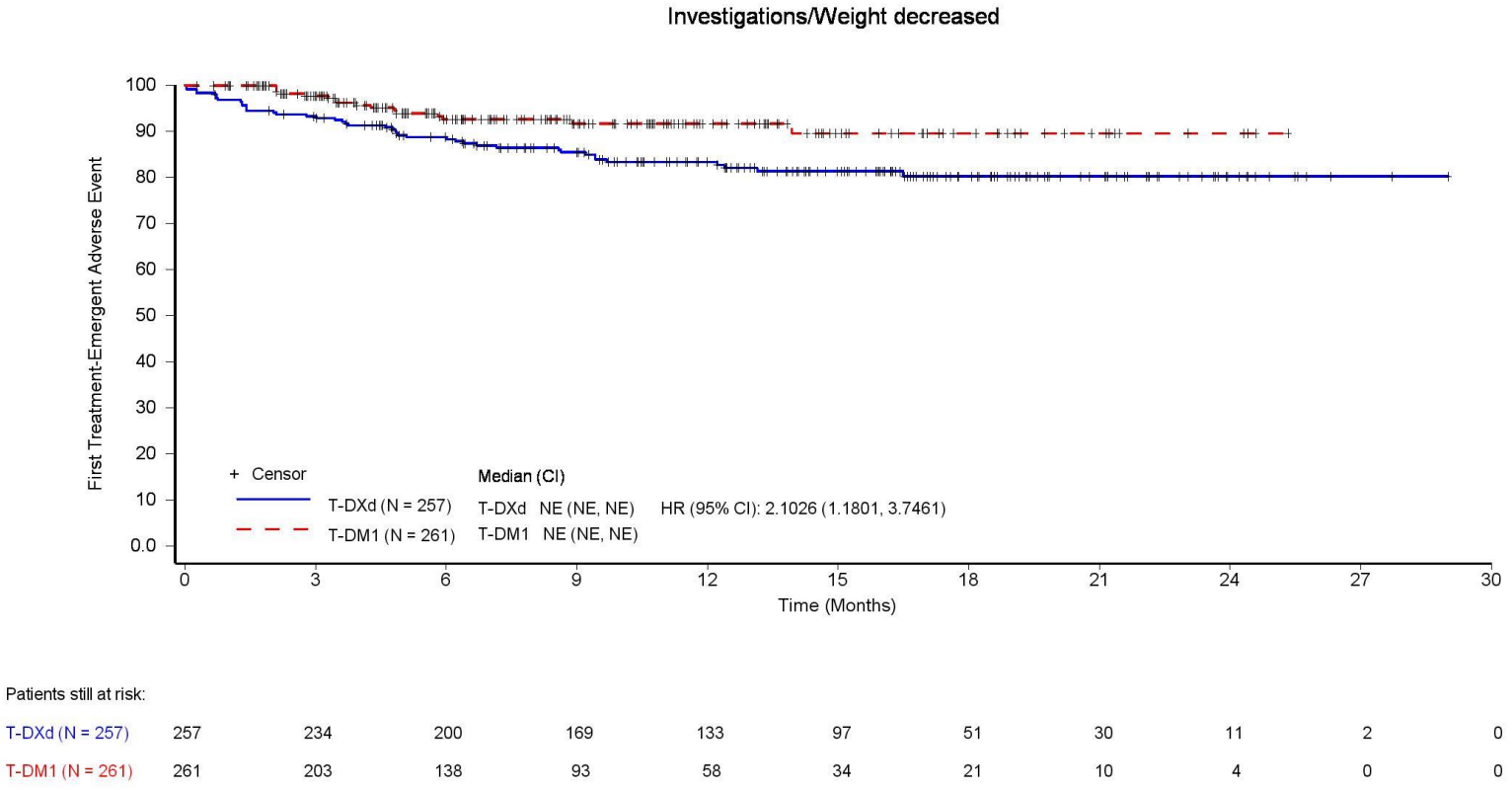


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

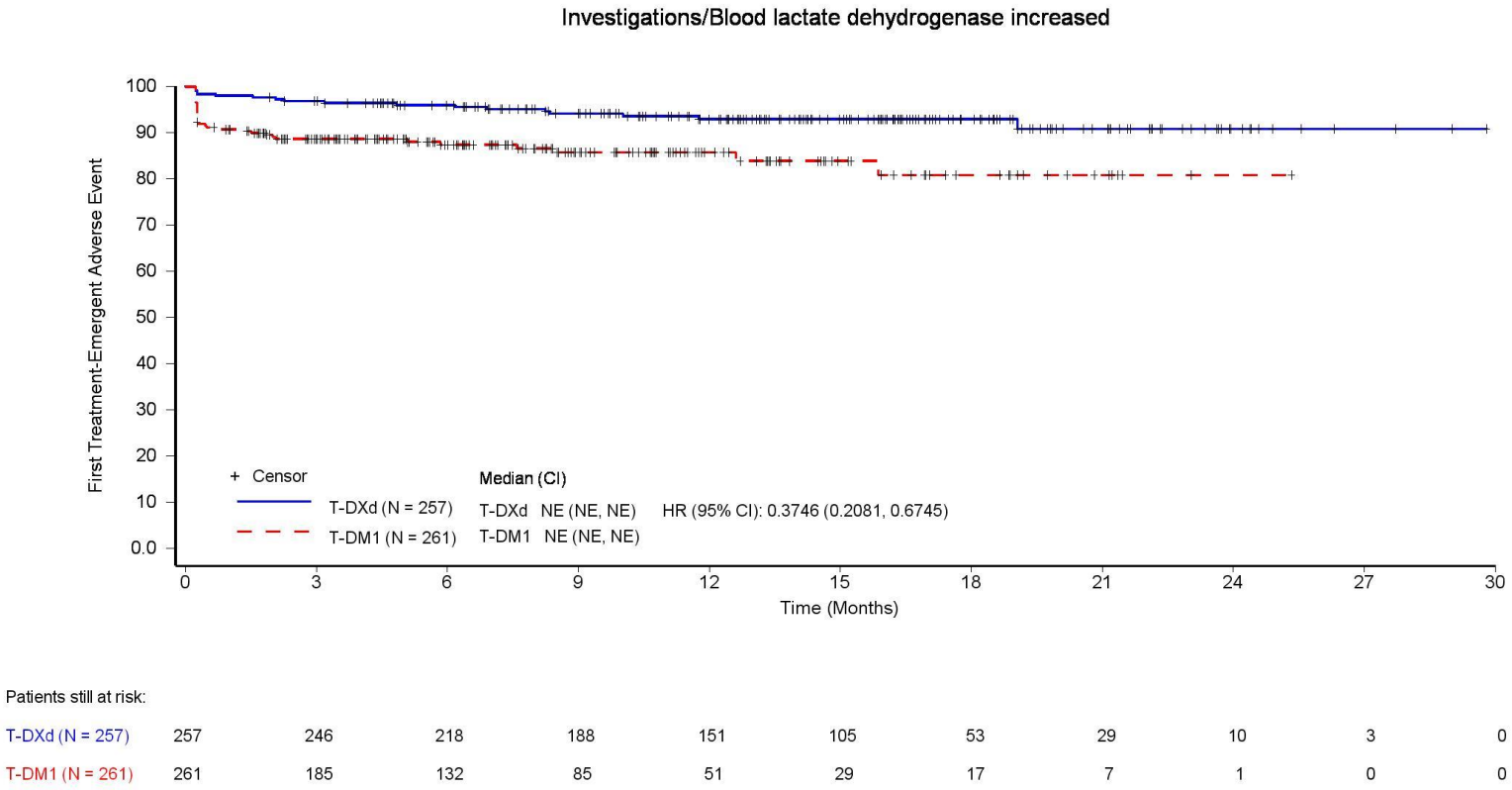


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Blutlaktatdehydrogenase erhöht“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

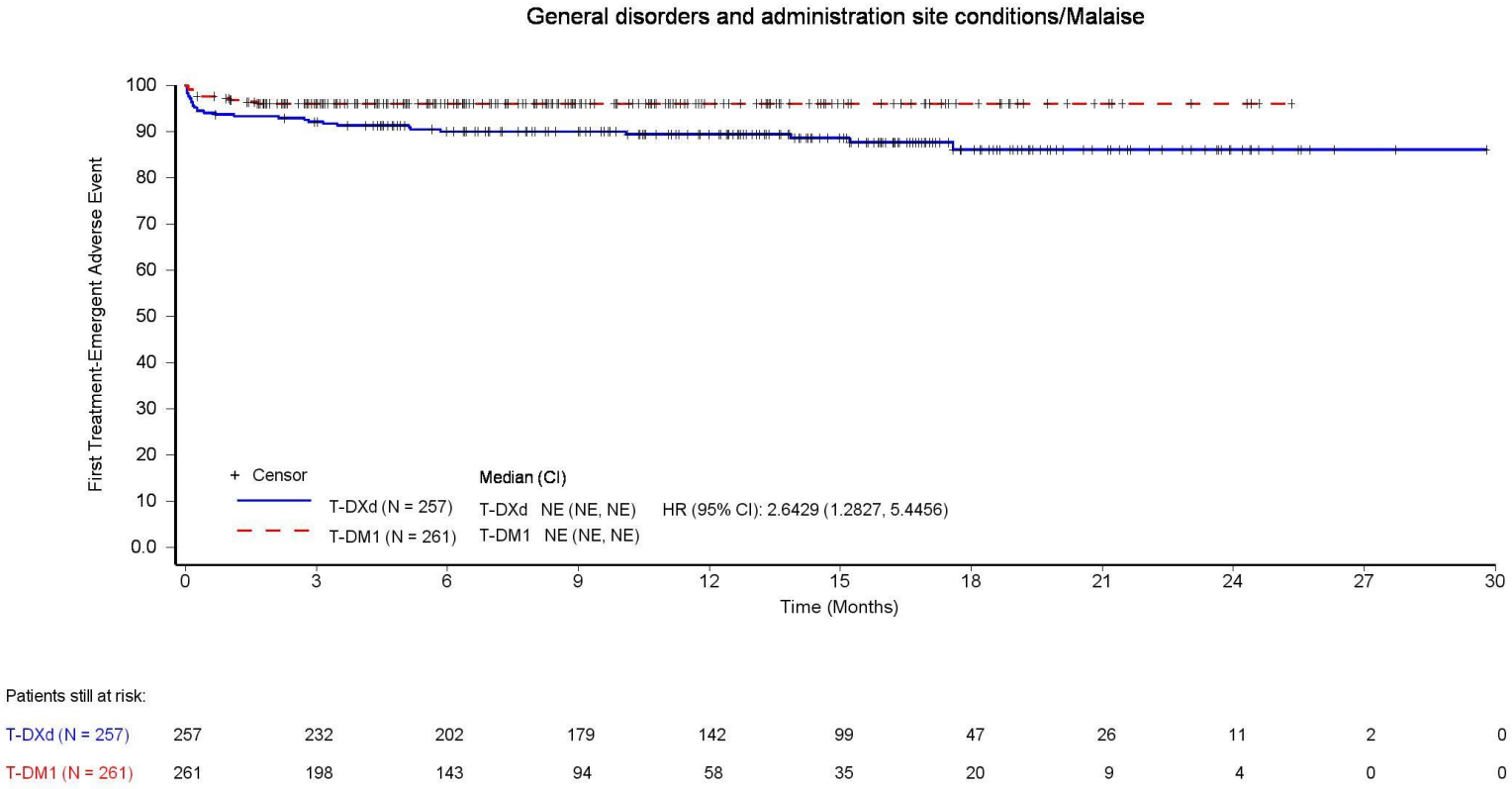


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und PT „Unwohlsein“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

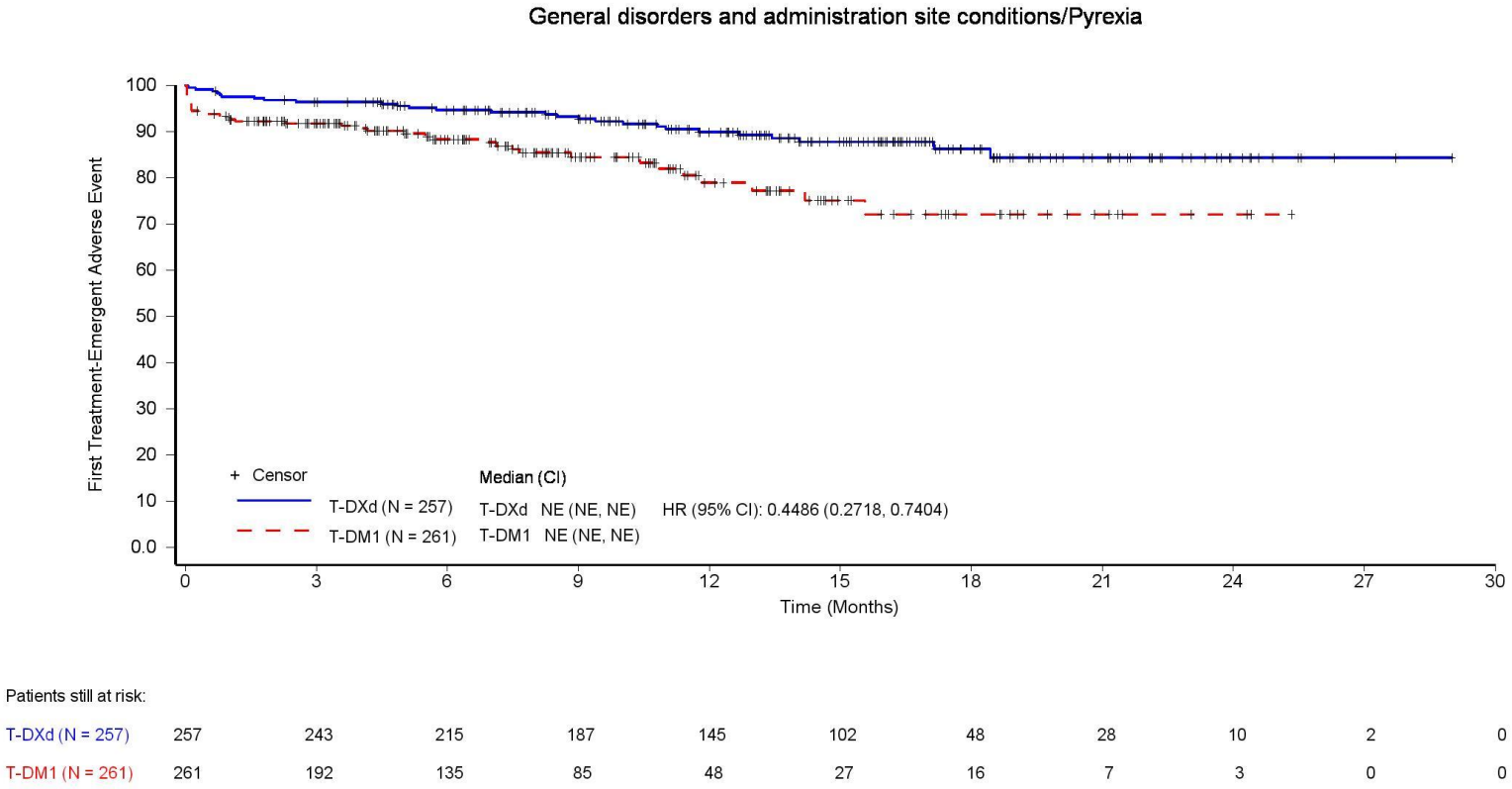


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und PT „Pyrexie“ (Fieber), die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

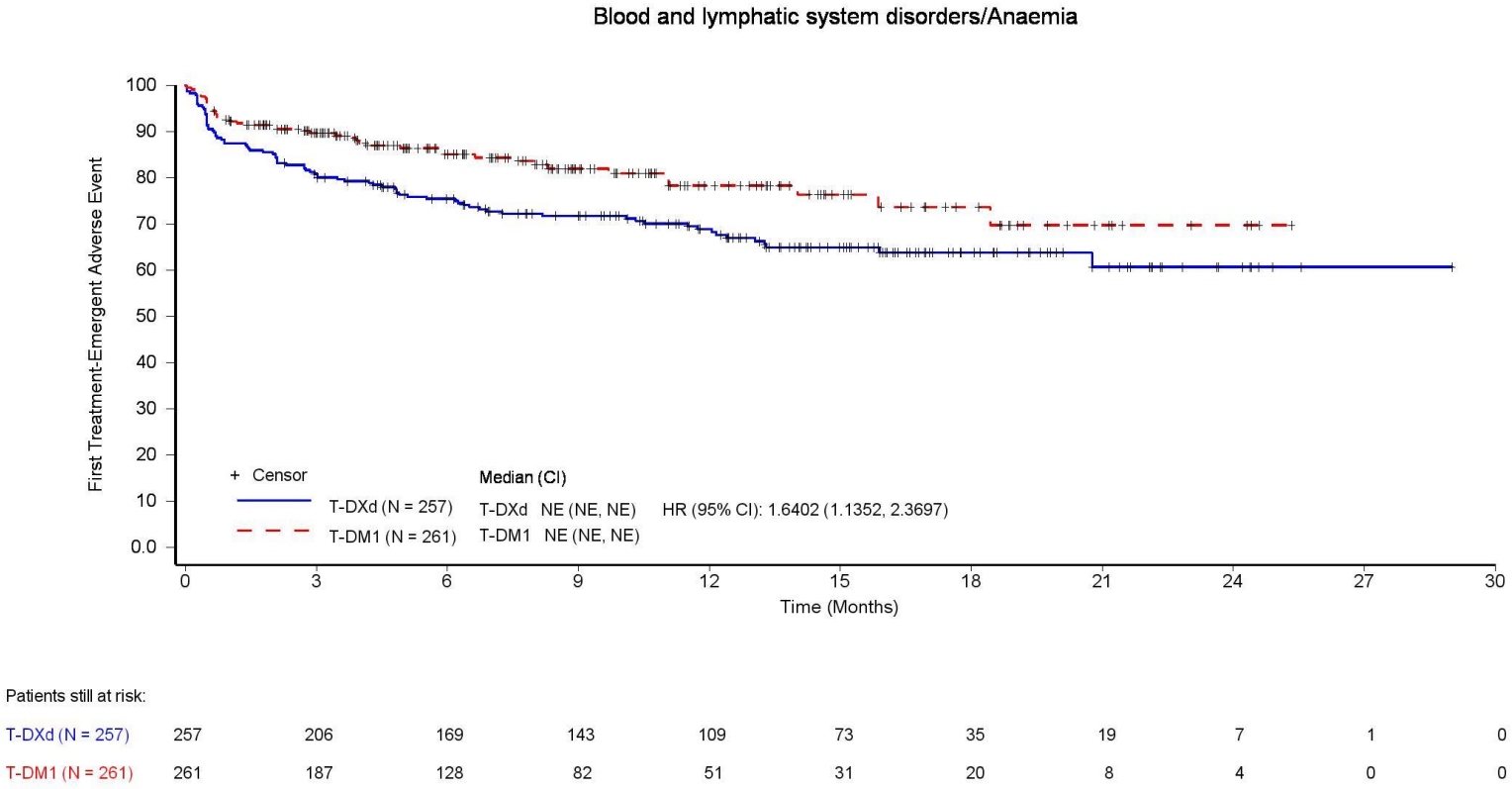


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

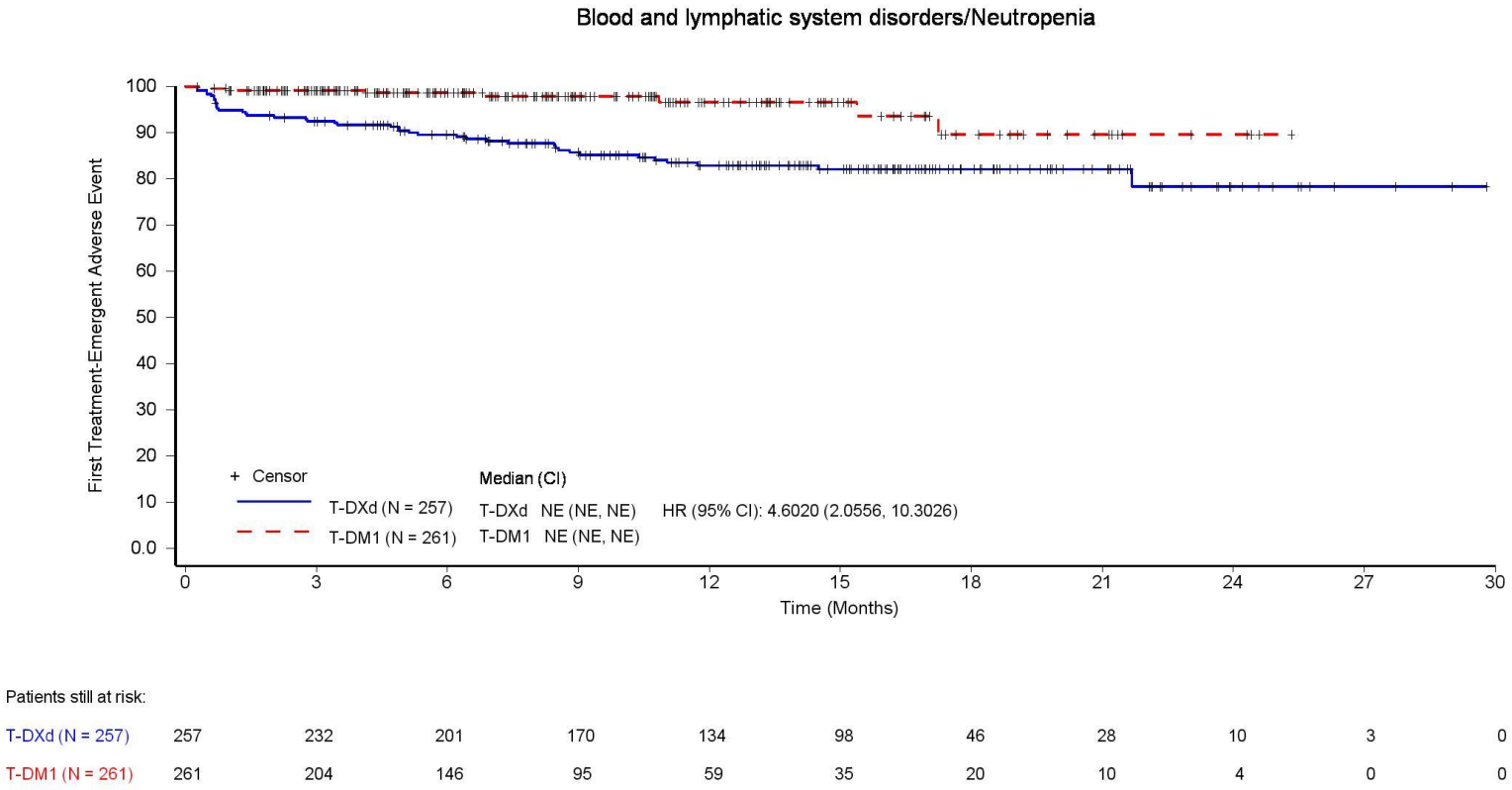


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

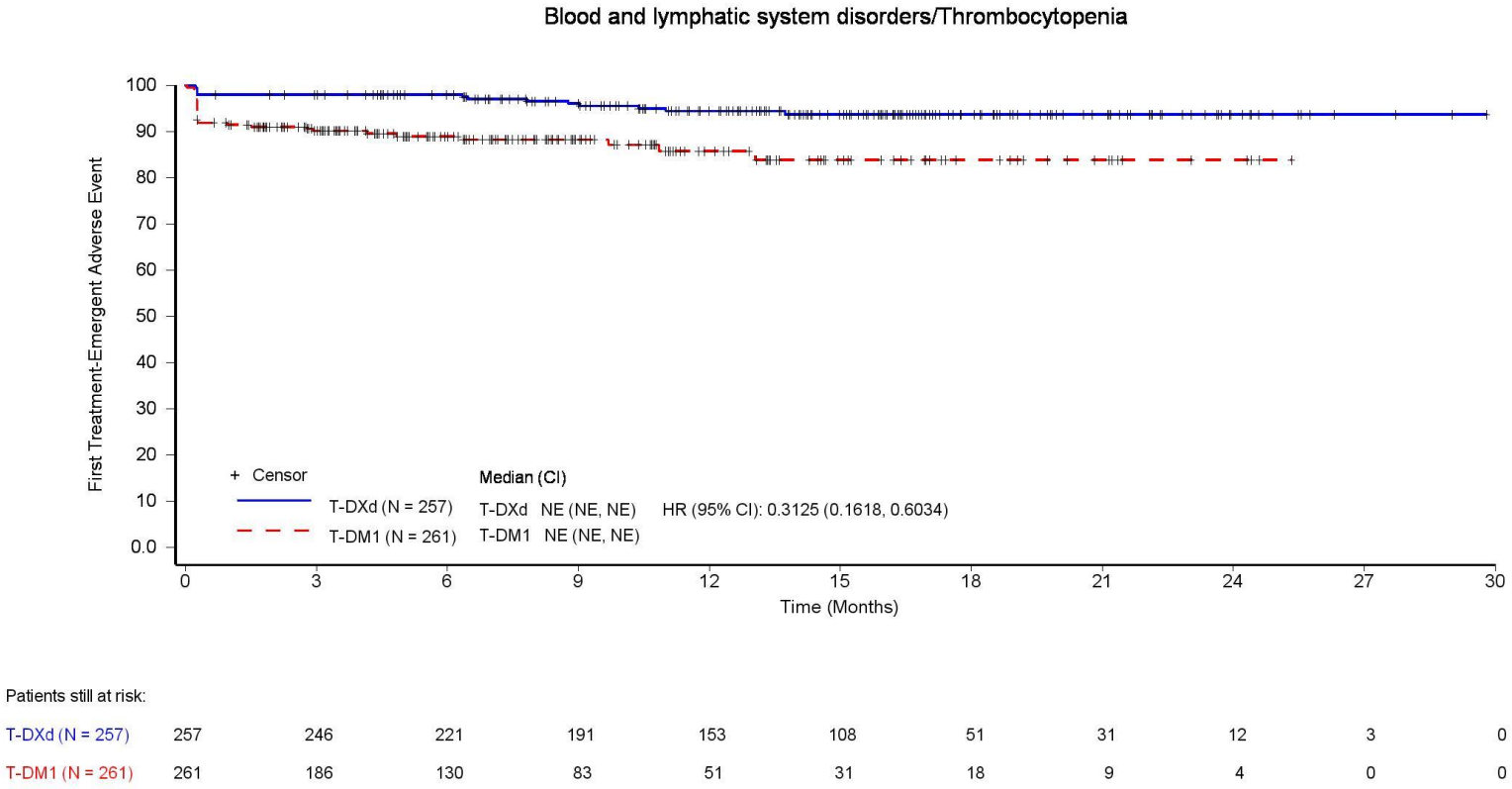
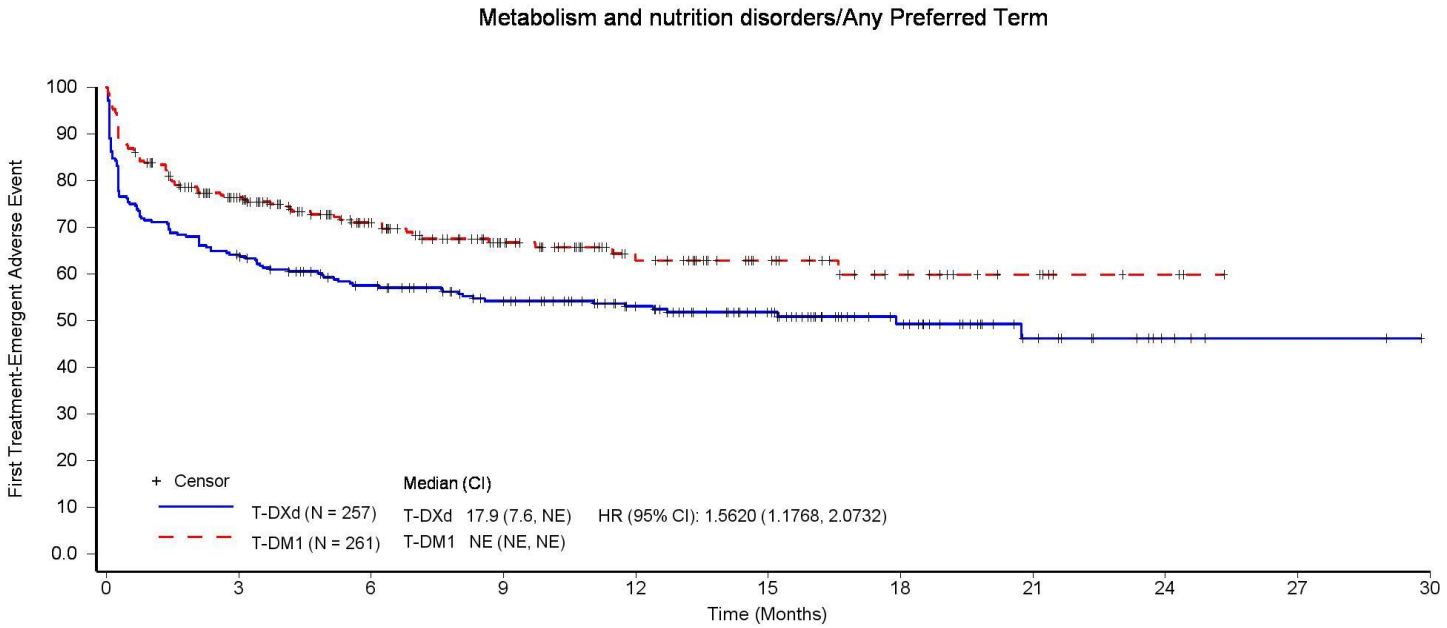


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:											
T-DXd (N = 257)	257	163	132	110	84	57	31	14	5	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	163	109	71	42	27	16	8	3	0	0

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

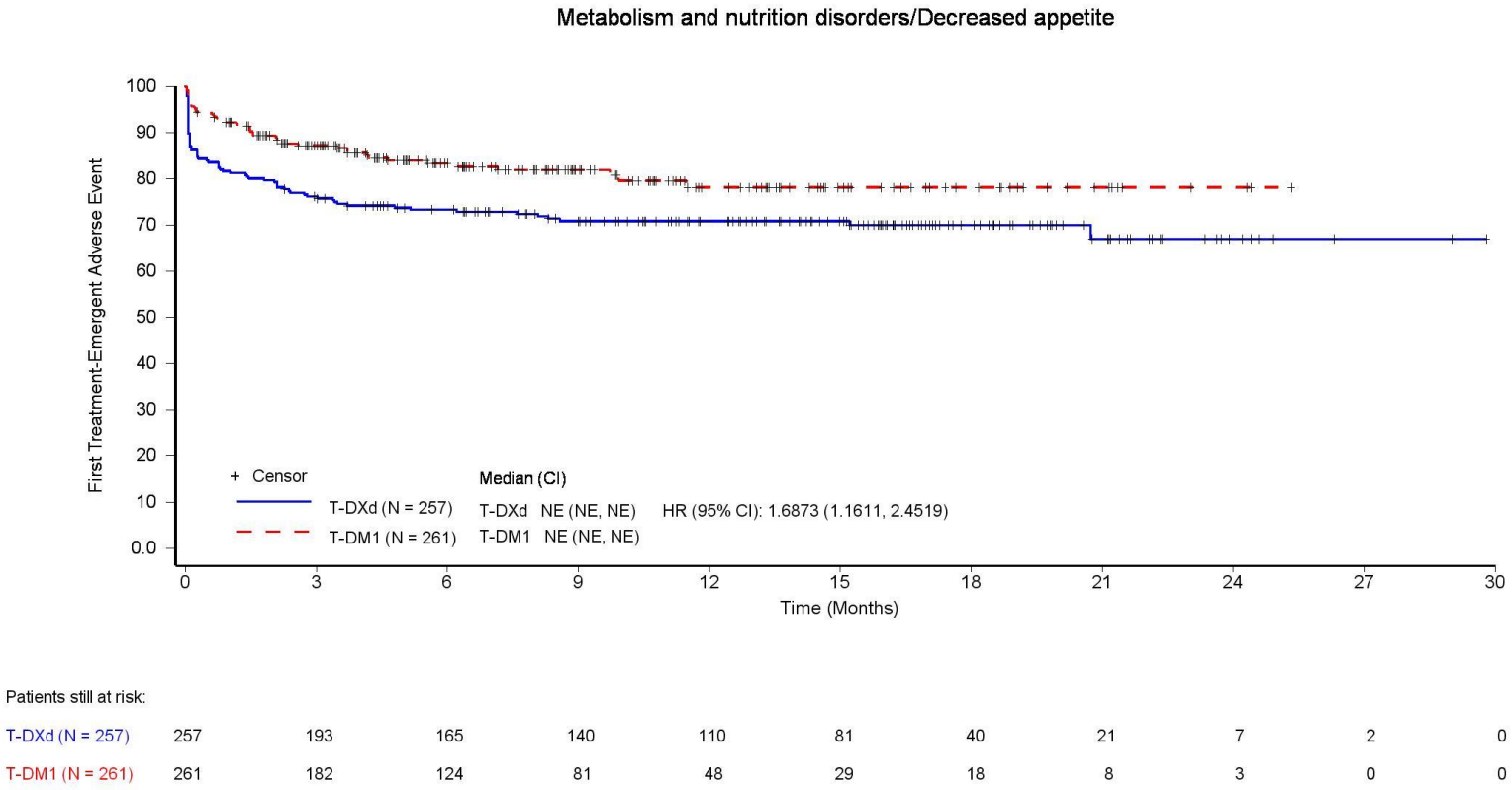
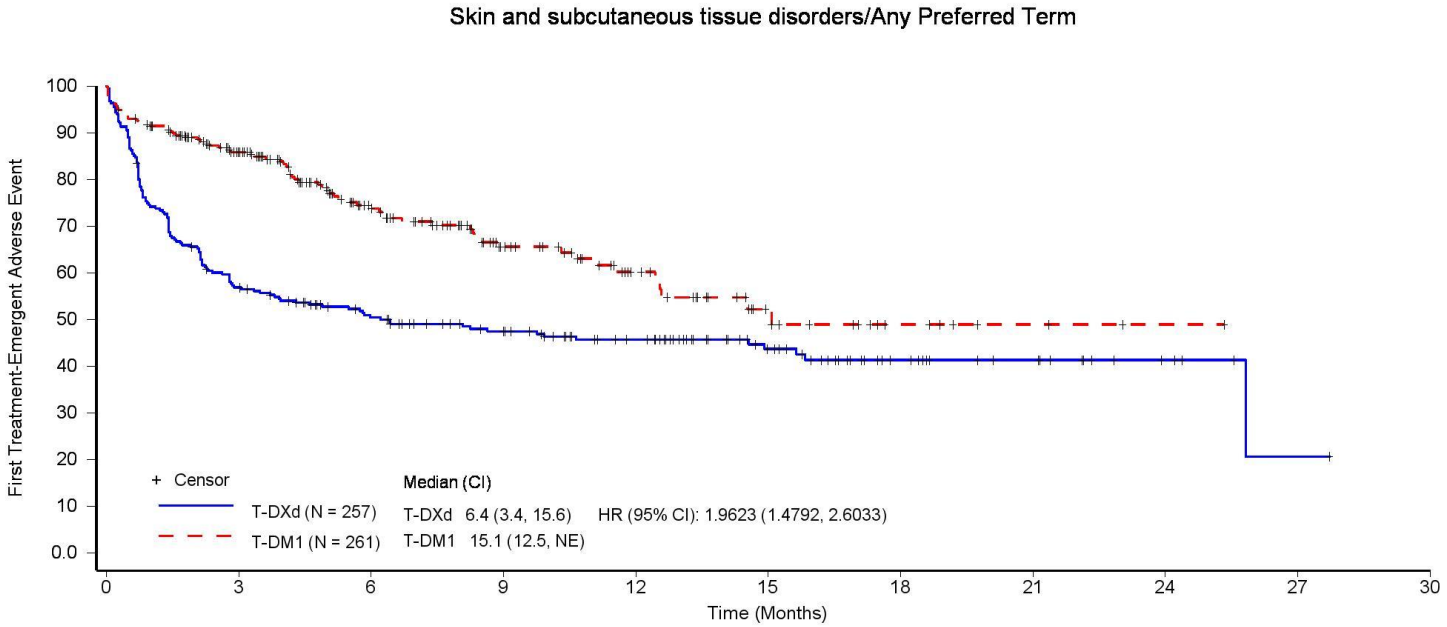


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und PT „Verminderter Appetit“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	143	109	89	69	42	20	13	5	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	178	109	61	35	16	7	3	1	0	0

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

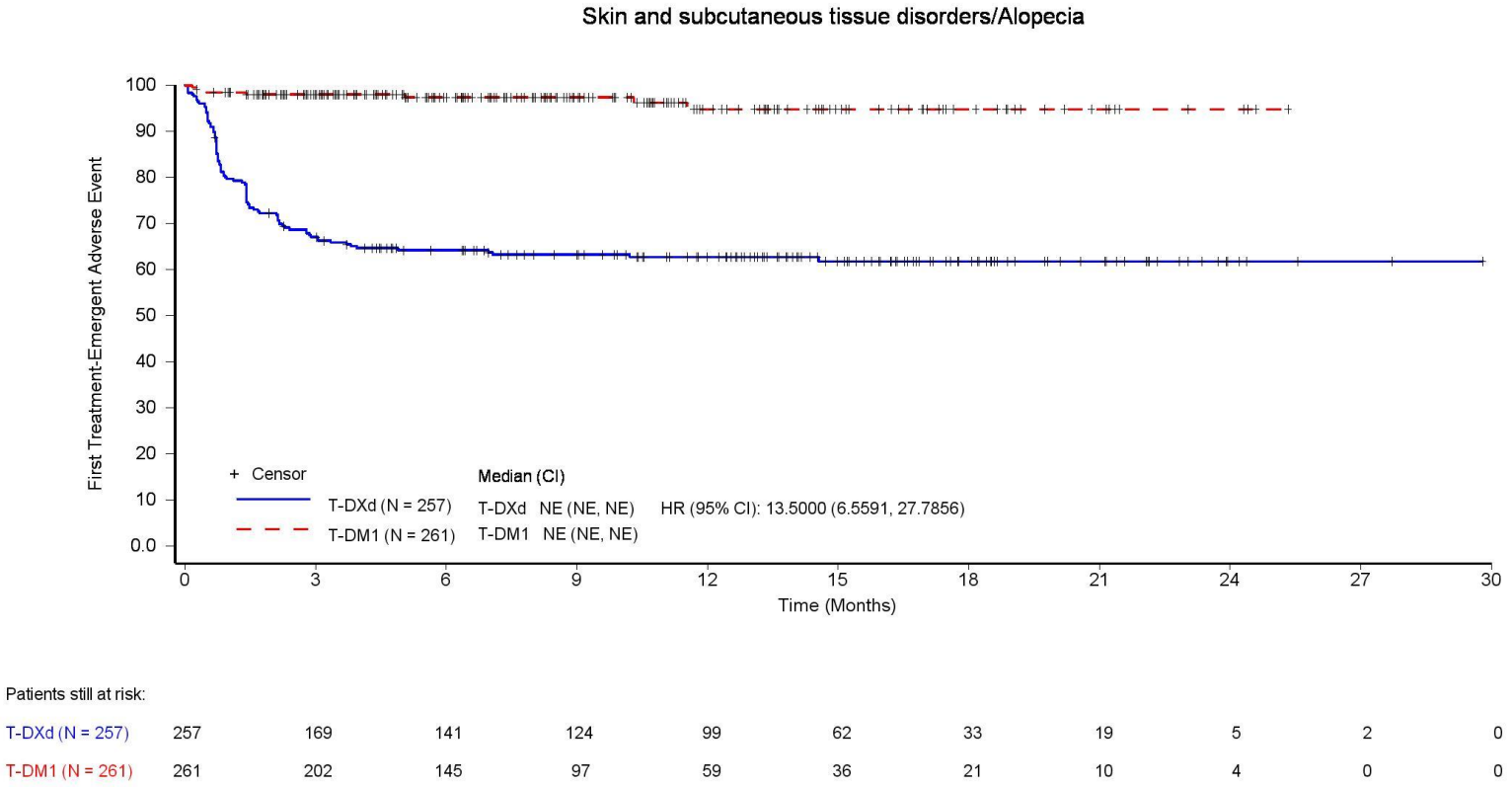


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und PT „Haarausfall“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

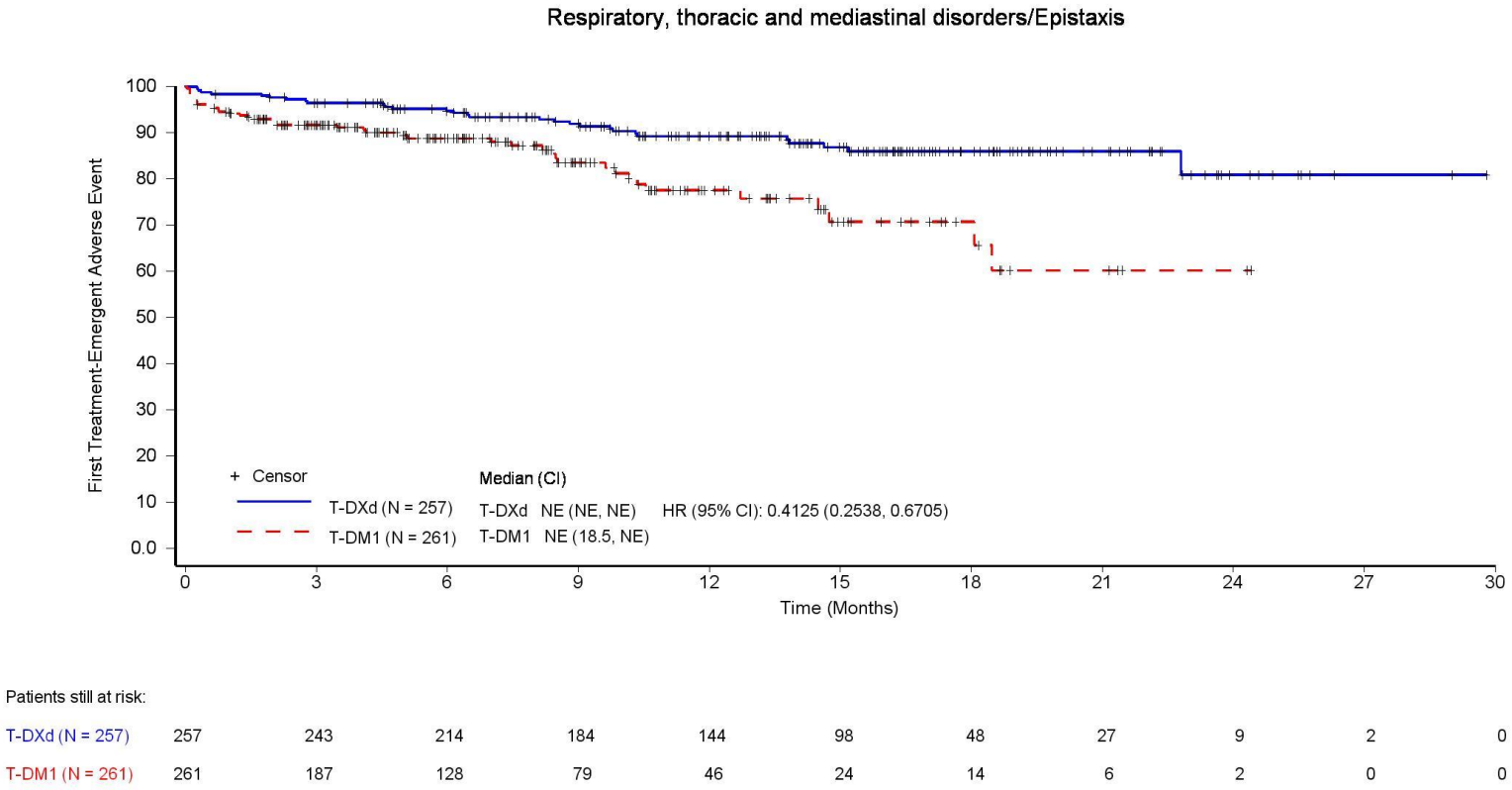


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und PT „Nasenbluten“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

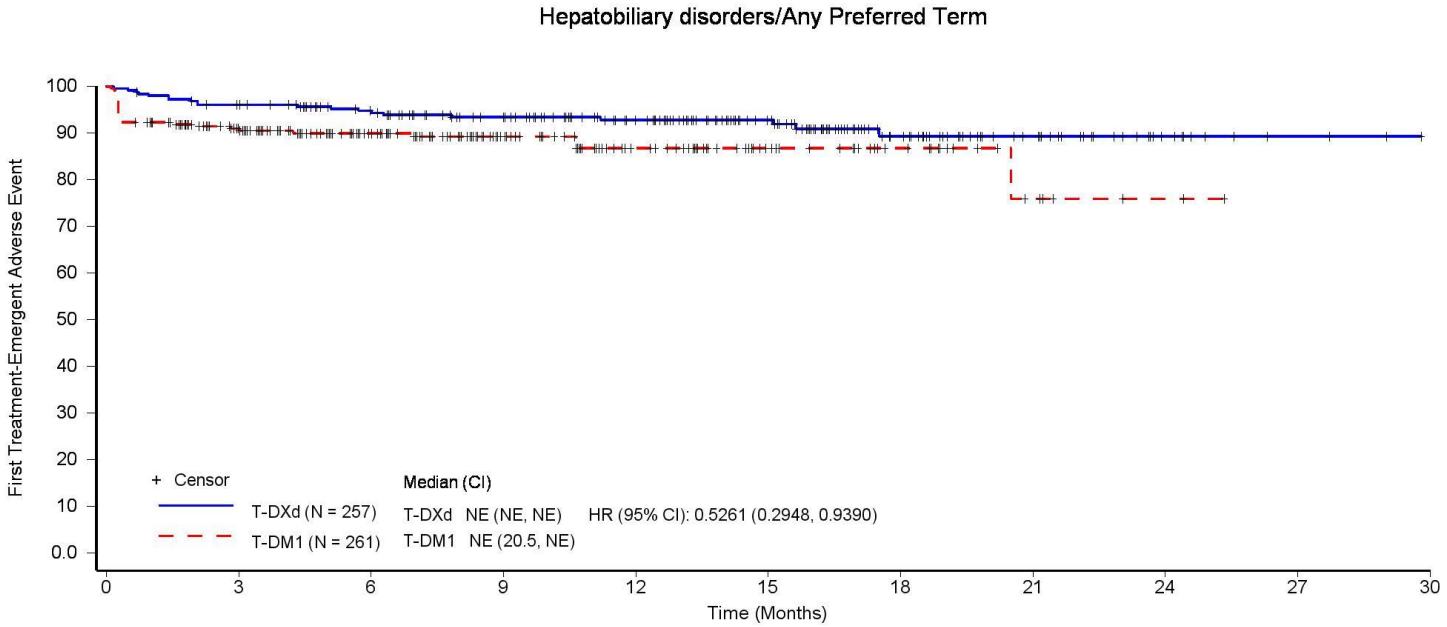


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Analysen für UE der SOC „Erkrankung der Leber und Gallenblase“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	13 (5,1)	12 (4,6)	1,11 [0,49; 2,47]	1,10 [0,51; 2,37]	0,005 [-0,032; 0,042]	0,77 [0,34; 1,70] 0,5126

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

a: Odds Ratio (OR) ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells.

b: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.

In Tabelle 4-78Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Safety Analysis Set (SAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd dargestellt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Zusammenfassend betrachtet traten in der Studie DESTINY-Breast03 nur sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, welche sich mit der genannten Häufigkeit lediglich auf die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beziehen. Im Beobachtungszeitraum zeigten 13/257 Patient*innen (5,1 %) im Verumarm unter Therapie mit T-DXd und 12/261 Patient*innen (4,6 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung entsprechende schwerwiegende UE dieser SOC wie bspw. Lungenentzündungen, Harnwegsinfektionen oder COVID-19 Erkrankungen. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergibt sich somit kein Behandlungseffekt (HR = 0,77; 95 %-KI [0,34; 1,70]; p = 0,5126). (In diesem Abschnitt 4.3.1.3.11 sind nur Kaplan-Meier-Analysen der UE mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt auf Ebene der SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.)

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
Untersuchungen						
SOC Gesamt	65 (25,3)	77 (29,5)	0,81 [0,55; 1,19]	0,86 [0,65; 1,14]	-0,042 [-0,119; 0,035]	0,64 [0,46; 0,89] 0,0097
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	39 (15,2)	7 (2,7)	6,49 [2,85; 14,81]	5,66 [2,58; 12,42]	0,125 [0,077; 0,173]	4,49 [2,00; 10,08] < 0,0001
PT Thrombozyten-zahl erniedrigt	17 (6,6)	52 (19,9)	0,28 [0,16; 0,51]	0,33 [0,20; 0,56]	-0,133 [-0,190; -0,076]	0,27 [0,16; 0,47] < 0,0001
PT Leukozytenzahl erniedrigt	15 (5,8)	1 (0,4)	16,12 [2,11; 122,92]	15,23 [2,03; 114,48]	0,055 [0,025; 0,084]	11,24 [1,48; 85,45] 0,0033
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
SOC Gesamt	37 (14,4)	33 (12,6)	1,16 [0,70; 1,92]	1,14 [0,74; 1,76]	0,018 [-0,041; 0,076]	0,79 [0,49; 1,27] 0,3363

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
PT Anämie	19 (7,4)	15 (5,7)	1,31 [0,65; 2,64]	1,29 [0,67; 2,48]	0,016 [-0,026; 0,059]	0,87 [0,44; 1,73] 0,6924
PT Thrombo-zytopenie	2 (0,8)	15 (5,7)	0,13 [0,03; 0,57]	0,14 [0,03; 0,59]	-0,050 [-0,080; -0,019]	0,11 [0,02; 0,48] 0,0004
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts						
SOC Gesamt	26 (10,1)	6 (2,3)	4,78 [1,93; 11,83]	4,40 [1,84; 10,51]	0,078 [0,037; 0,119]	3,64 [1,49; 8,89] 0,0025
PT Übelkeit	17 (6,6)	1 (0,4)	18,42 [2,43; 139,43]	17,26 [2,31; 128,78]	0,062 [0,031; 0,094]	15,62 [2,08; 117,54] 0,0003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
SOC Gesamt	23 (8,9)	4 (1,5)	6,32 [2,15; 18,53]	5,84 [2,05; 16,65]	0,074 [0,036; 0,112]	4,38 [1,51; 12,76] 0,0032
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [b] [95 %-KI]**	**ARR [c] [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [d]**
SOC Gesamt	18 (7,0)	10 (3,8)	1,89 [0,86; 4,18]	1,83 [0,86; 3,88]	0,032 [-0,007; 0,071]	1,43 [0,66; 3,11] 0,3681

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

a: Odds Ratio (OR) ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells.

b: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall.

In Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus der Studie DESTINY-Breast03 für das Safety Analysis Set (SAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd dargestellt. In Abbildung 4-103 bis Abbildung 4-110 werden zudem die Kaplan-Meier-Analysen der entsprechenden UE mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt auf Ebene der SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.

Untersuchungen

Bei Betrachtung der schweren UE war es im Beobachtungszeitraum bei 65/257 Patient*innen (25,3 %) im Verumarm unter Therapie mit T-DXd und bei 77/261 Patient*innen (29,5 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung nötig Untersuchungen (SOC) durchzuführen. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zum Vorteil von T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,64; 95 %-KI [0,46; 0,89]; p = 0,0097).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Insgesamt traten bei Betrachtung der schweren UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Beobachtungszeitraum bei 37/257 Patient*innen (14,4 %) im Verumarm mit T-DXd-Therapie und bei 33/261 Patient*innen (12,6 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich kein Behandlungseffekt (HR = 0,79; 95 %-KI [0,49; 1,27]; p = 0,3363).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Beobachtungszeitraum traten bei Betrachtung der schweren UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 26/257 Patient*innen (10,1 %) im Verumarm unter T-DXd-Therapie und bei 6/261 Patient*innen (2,3 %) im Kontrollarm unter T-DM1-Behandlung Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie zumeist schwere Übelkeit auf. Es zeigte sich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd (HR = 3,64; 95 %-KI [1,49; 8,89]; p = 0,0025).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei Betrachtung der schweren UE waren es im Beobachtungszeitraum bei 23/257 Patient*innen (8,9 %) im Verumarm unter Therapie mit T-DXd und bei 4/261 Patient*innen (1,5 %) im Kontrollarm mit T-DM1-Behandlung allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) festzustellen. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich ein Behandlungseffekt zuungunsten von T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 4,38; 95 %-KI [1,51; 12,76]; p = 0,0032).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Insgesamt traten bei Betrachtung der schweren UE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Beobachtungszeitraum bei 18/257 Patient*innen (7,0 %) im Verumarm mit T-DXd-Therapie und bei 10/261 Patient*innen (3,8 %) im Kontrollarm mit

T-DM1-Behandlung entsprechende Erkrankungen auf. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergab sich kein Behandlungseffekt (HR = 1,43; 95 %-KI [0,66; 3,11]; p = 0,3681).

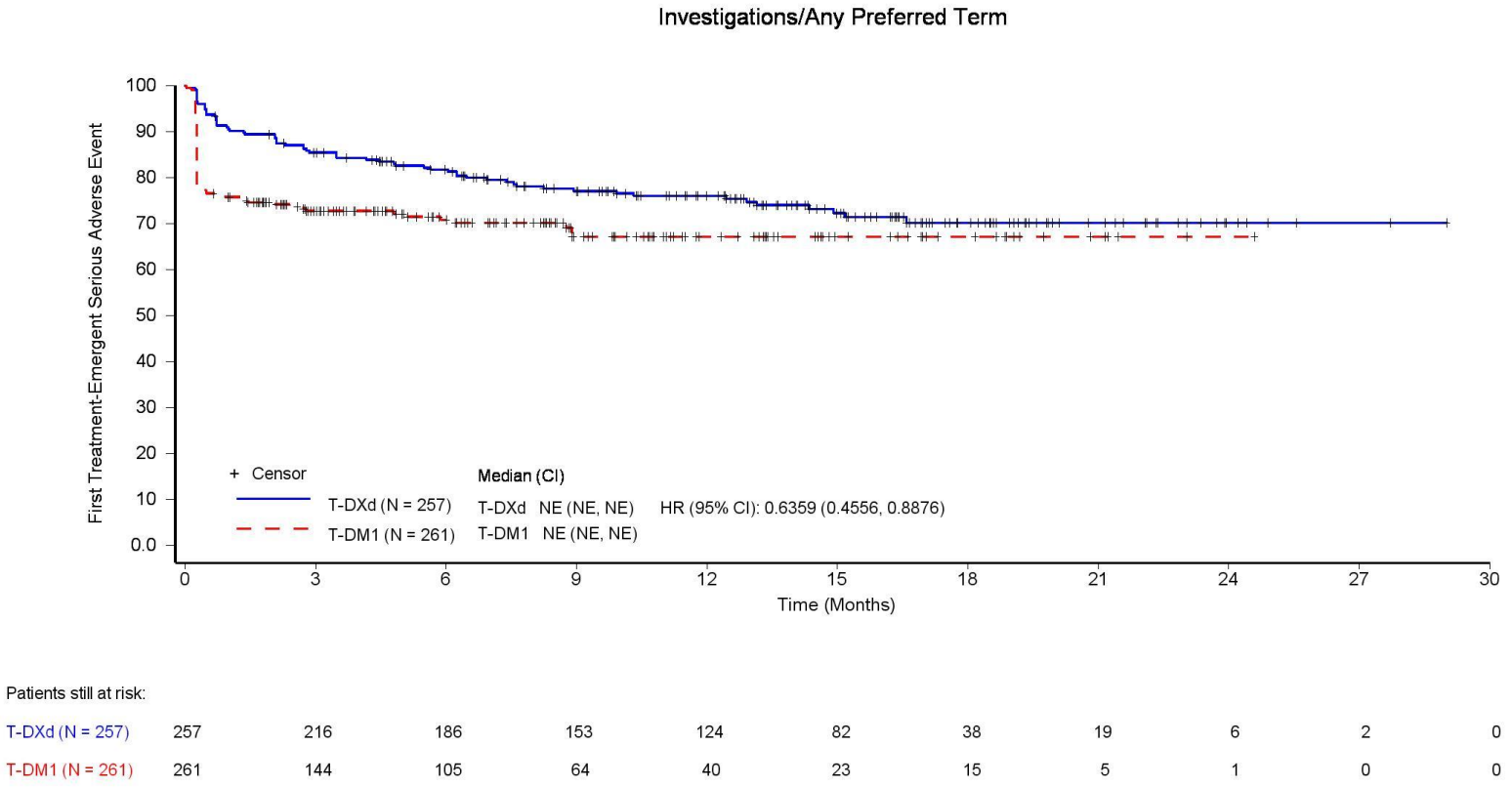


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

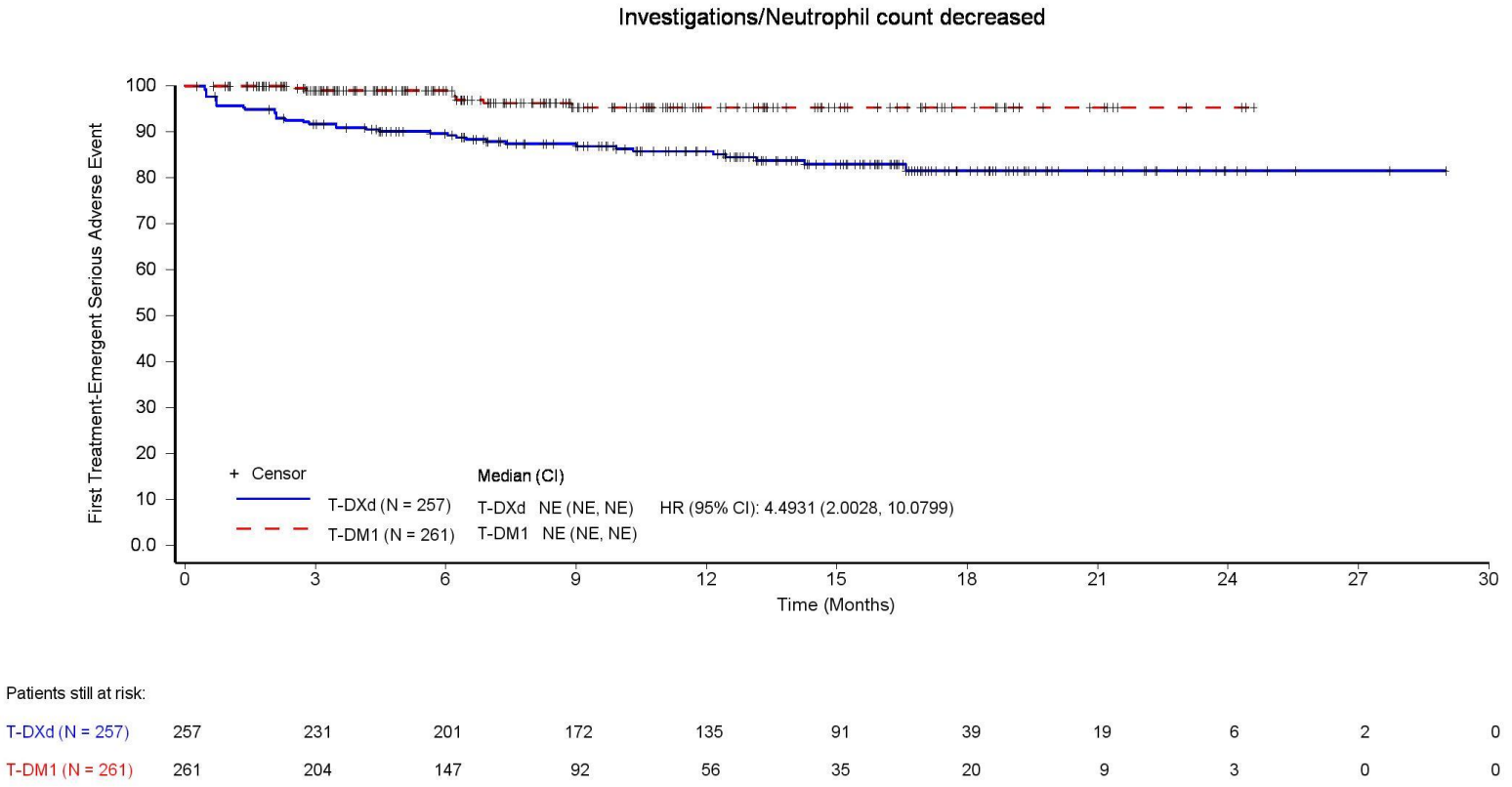


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

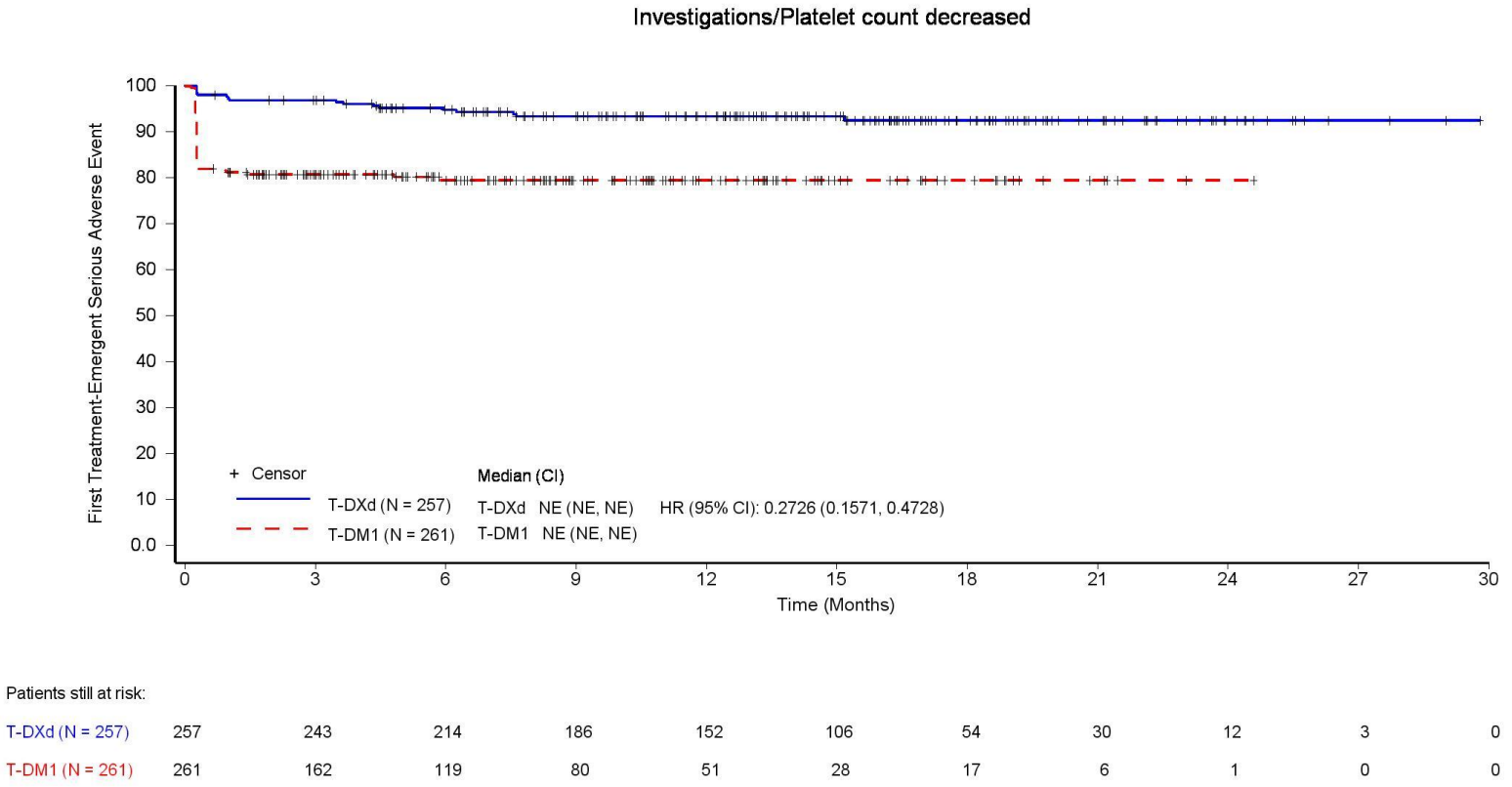


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

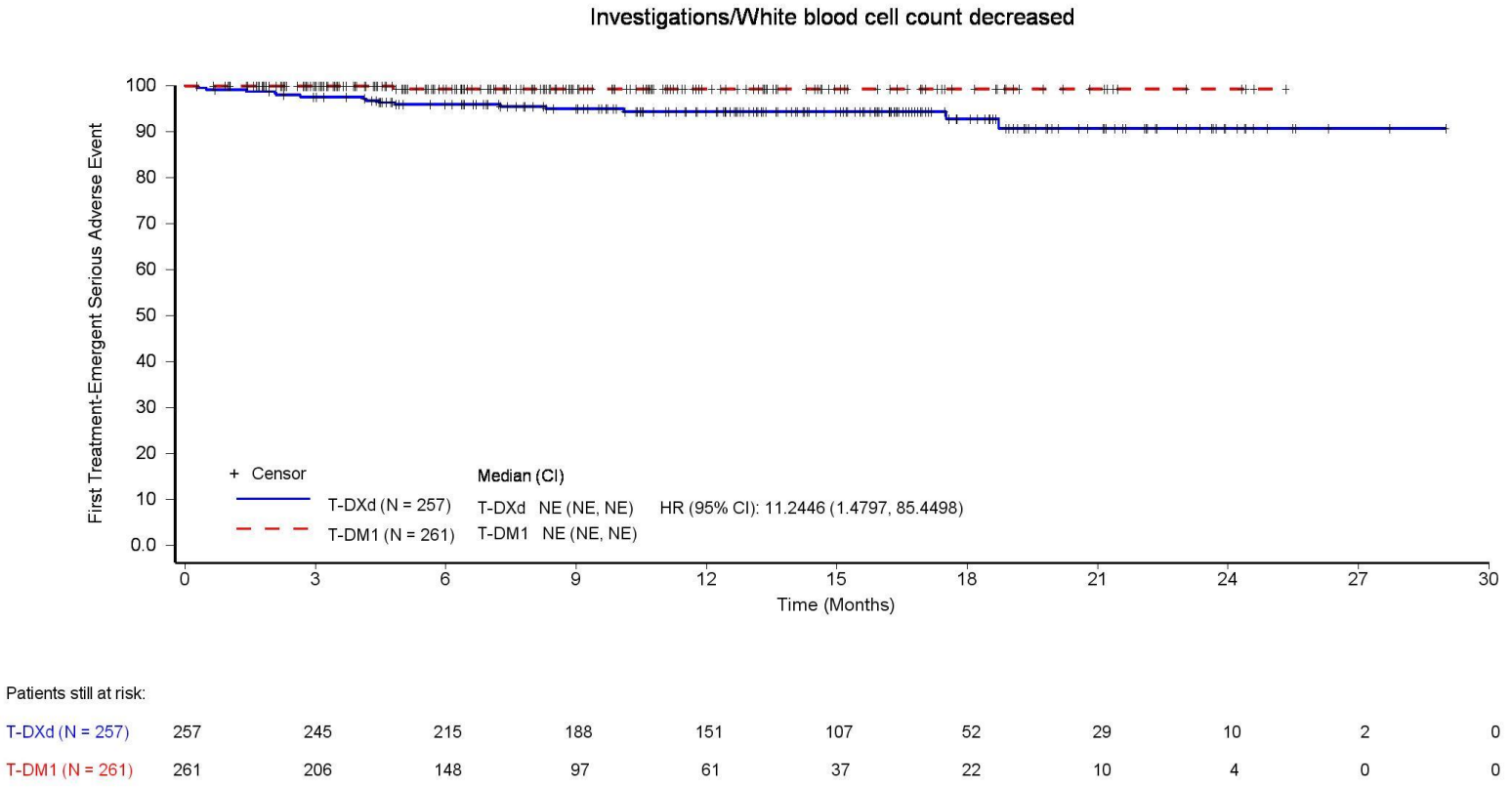


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozyten erniedrigt“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

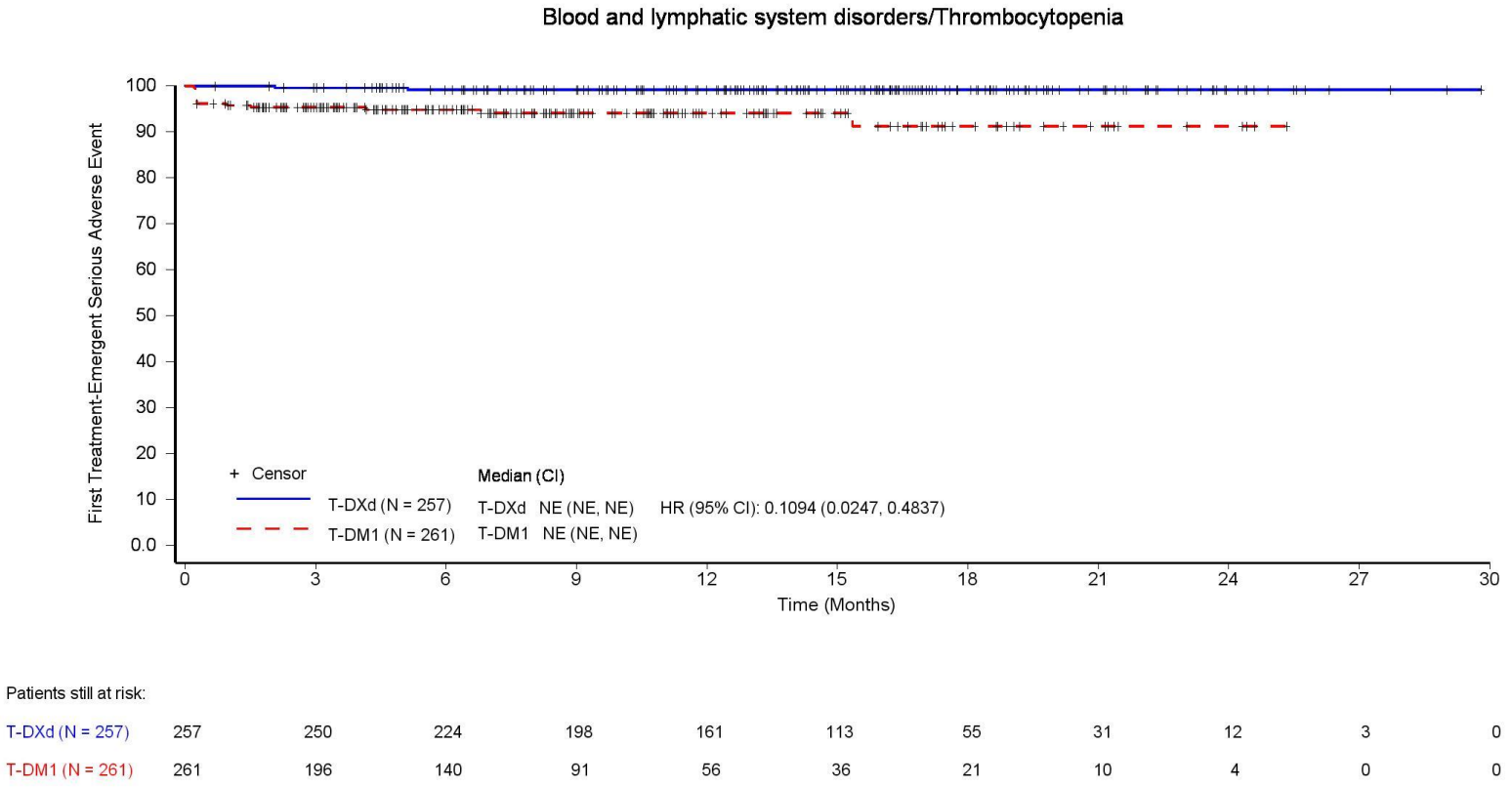


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

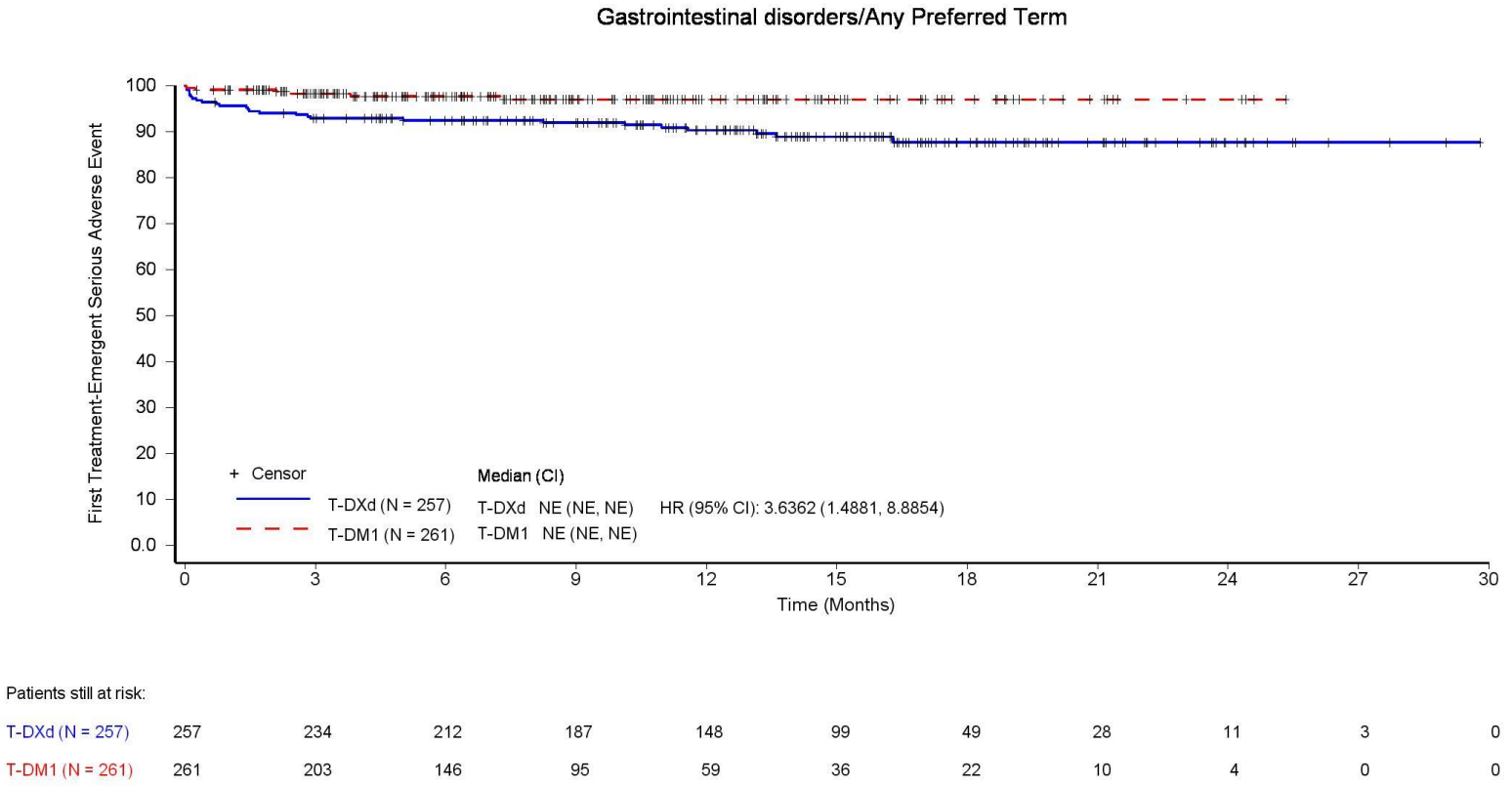


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

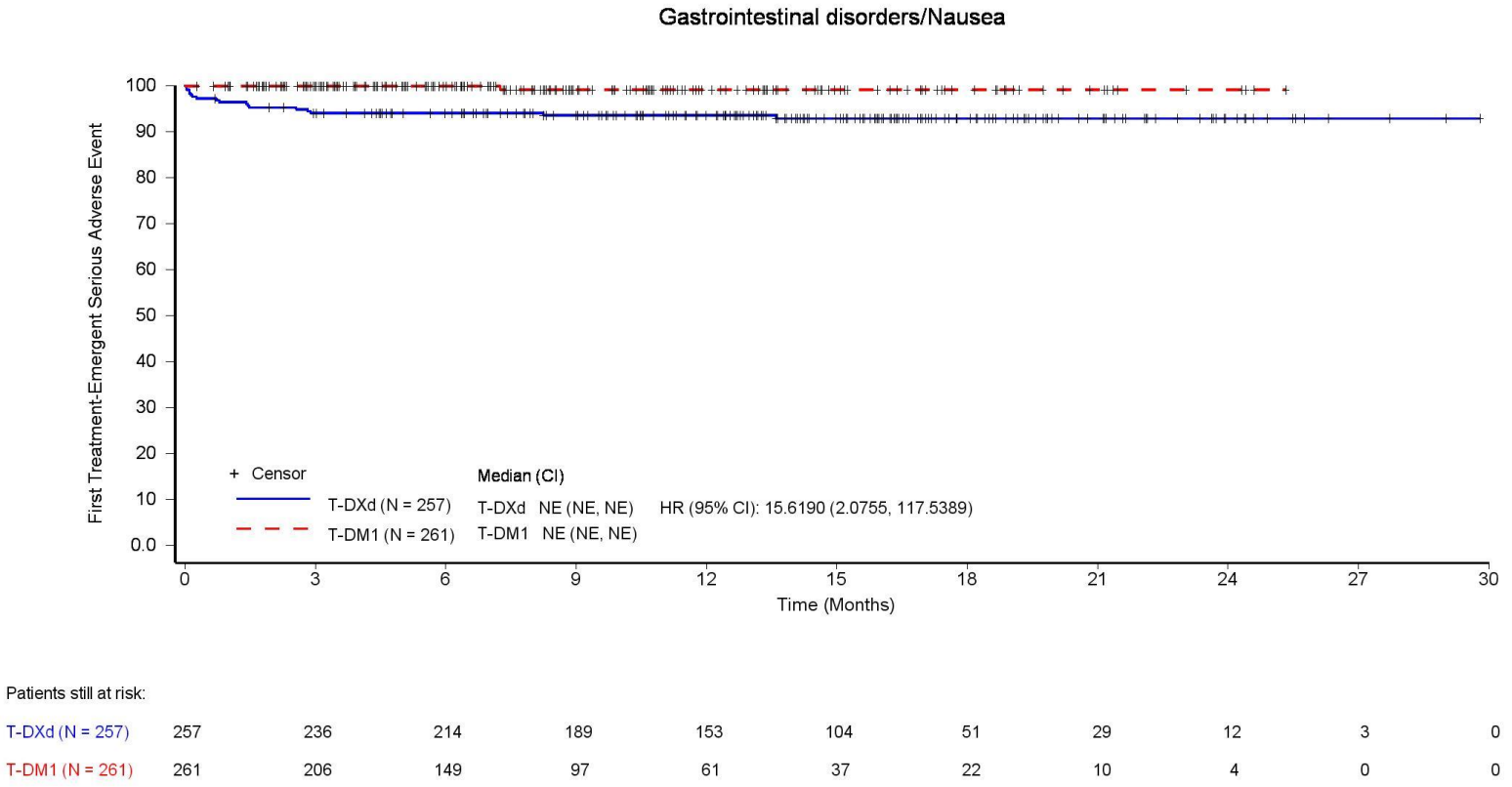


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Übelkeit“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

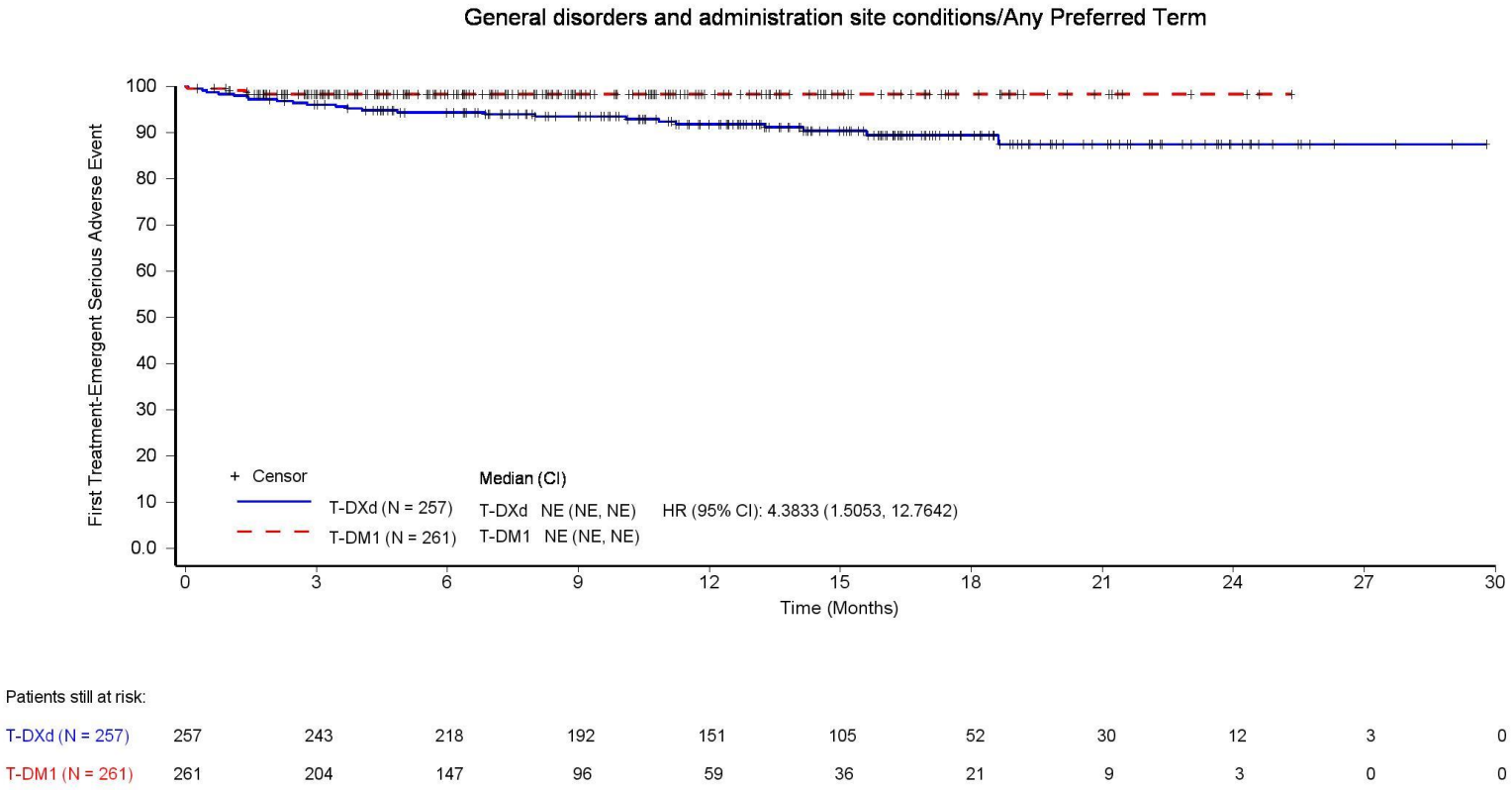


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Analysen für schwere UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS). NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 10 Patient*innen und 1 % der Patient*innen)

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 RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) sind im Anhang 4-G dargestellt.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bei der vorliegenden Indikation des inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs handelt es sich um eine nicht mehr zu heilende Erkrankung mit schlechter Prognose für die Patient*innen. Bei der Behandlung mit hoch zytotoxischen Substanzen bzw. Therapien kommt es im Allgemeinen häufig zu unerwünschten Ereignissen. Bezüglich schwerer, lebensbedrohlicher und zum Tod führender UE (schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3) zeigte T-DXd auch auf Ebene der SOC und PT ein ähnliches Sicherheitsprofil wie T-DM1. Bei leichten und moderaten UE (nicht schwere UE mit CTCAE Grad 1 oder 2) konnte in wenigen SOC ein Behandlungseffekt zuungunsten T-DXd festgestellt werden. Die UE, deren Häufigkeit in der Studie DESTINY-Breast03 zum Behandlungsvorteil von T-DM1 ausgewertet wurden, fielen hauptsächlich in den Bereich leichter und moderater gastrointestinaler Erkrankungen wie beispielsweise Übelkeit (91,3 % der betroffenen Patient*innen unter T-DXd-Therapie mit Grad ≤ 2), Erbrechen (96,8 % der betroffenen Patient*innen unter T-DXd-Therapie mit Grad ≤ 2) und Diarrhö (96,0 % der betroffenen Patient*innen unter T-DXd-Therapie mit Grad ≤ 2). Gegen diese leichten bzw. moderaten und gut behandelbaren Nebenwirkungen der gastrointestinalen Erkrankungen liegen etablierte Behandlungsstrategien vor. Gemäß der Produktinformation von Enhertu® sowie klinischen Expertenmeinungen zur Handhabung ADC-induzierter Nebenwirkungen können je nach Verträglichkeit für den Patient*innen zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika bzw. Antidiarrhoika gegeben werden (1, 88).

Der therapeutische Erfolg des ADC T-DXd lässt sich auch an den langen medianen Behandlungsdauern ablesen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und zeigt die Bedeutung, die einer Kontrolle der Emese zugesprochen werden kann. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig UE der gastrointestinalen Erkrankungen über eine geeignete Prophylaxe noch weiter reduziert werden können. Es zeigt sich bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse kein höherer Schaden der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht als einzige Studie die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [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.

[16] unbesetzt

- 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. post-hoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Für die in der Studie DESTINY-Breast03 durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen (Tabelle 4-11). Es ergibt sich die in der Tabelle 4-80 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen. Die Subgruppenvariablen wurden für die Studie DESTINY-Breast03 präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wurden Subgruppenanalysen getrennt nach sämtlichen präspezifizierten Subgruppenvariablen für alle genannten Endpunkte durchgeführt; dies unabhängig davon, ob Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt a priori geplant waren. Die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests sind in Tabelle 4-81 und Tabelle 4-92 dargestellt. In Abschnitt 4.3.1.3.12.1.1 bis 4.3.1.3.12.2.8 wird eine zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests statistisch signifikante p-Werte liefern (p-Wert $< 0,05$), gegeben. Subgruppenanalysen mit nicht statistisch signifikantem Interaktionstest (p-Wert $\geq 0,05$) sind per se nicht relevant und werden demnach nicht weiter beschrieben, sind jedoch ergänzend in Anhang 4-H berichtet.

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Pertuzumab Vorbehandlung mit Pertuzumab-Behandlung**	**Linien der systemischen Therapie vor Baseline**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Mortalität															
Gesamtüberleben (OS)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität															
Progressions-freies Überleben (PFS)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumor-ansprechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamt-hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS erstmalige/ bestätigte Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 erstmalige/ bestätigte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Pertuzumab Vorbehandlung mit Pertuzumab-Behandlung**	**Linien der systemischen Therapie vor Trastuzumab-Deruxtecan**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Verschlechterung (Symptomskalen)															
EORTC QLQ-BR23 erstmalige/ bestätigte Verschlechterung (Symptomskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
EORTC QLQ-C30 erstmalige/ bestätigte Verschlechterung (Allgemeiner Gesundheits-zustand und Funktionsskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR23 erstmalige/ bestätigte Verschlechterung (Funktions-skalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Pertuzumab Vorbehandlung mit Pertuzumab-Behandlung**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Sicherheit															
Endpunkte der Sicherheit (Gesamtraten)	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
Endpunkte der Sicherheit (nach SOC und PT)	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem.

4.3.1.3.12.1 Übersicht über die Subgruppen: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen, Hospitalisierung, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen sowie EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen sind im Folgenden für die Studie DESTINY-Breast03 dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen sowie EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen werden sowohl Interaktionstests für die erstmalige Verschlechterung als auch für die bestätigte Verschlechterung mit dem universellen Responsekriterium von jeweils mindestens 15 Punkten aufgeführt. Eine Darstellung aller entsprechenden Analysen unabhängig von der statistischen Signifikanz des Interaktionsterms findet sich im Anhang 4-H.

In Tabelle 4-81 werden die Interaktionsterme aller Subgruppenanalysen unabhängig von ihrer statistischen Signifikanz präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient*innen umfassen und zudem bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Im Anschluss werden für diejenigen Subgruppenanalysen, für die ein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), die detaillierten Ergebnisse berichtet und die Ereigniszeitanalysen grafisch dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT DESTINY-Breast03

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Mortalität																
Gesamtüberleben (OS) [a]																
DESTINY-Breast03	**0,0135**	0,9995	0,0857	0,4288	0,8033	0,6655	0,4891	0,5408	0,7399	0,8286	0.9175	0,3414	0,7545	0,9158	0,4132	0,9124
Morbidität																
Progressionsfreies Überleben (PFS) [a]																
DESTINY-Breast03	0,7555	0,4898	0,2702	0,4729	0,7242	0,8593	0,9743	0,1428	0,8014	0,9372	0,8316	0,3175	0,9184	0,6835	**0,0337**	0,3736
Tumoransprechen: Gesamtansprechrate (ORR) [b]																
DESTINY-Breast03	0,7581	0,3859	0,9067	0,4861	0,5036	0,7271	0,9859	0,4259	0,7799	0,6568	0,6957	0,5480	0,7444	0,4523	**0,0489**	0,7306
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) [a]																
DESTINY-Breast03	0,4802	0,2973	0,2308	0,1675	0,9044	0,8771	0,9933	0,2712	**0,0168**	**0,0232**	**0,0221**	0,6628	0,2136	0,2399	0,1948	0,0745

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Tumoransprechen: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) [a]																
DESTINY-Breast03	0,9383	0,7727	0,8122	0,6455	0,7135	0,0956	0,4256	0,0744	0,8538	0,9657	0,4790	0,6168	0,1768	0,6970	0,8767	0,1819
Tumoransprechen: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) [b]																
DESTINY-Breast03	0,5572	0,1646	0,1913	0,2176	0,2877	0,6419	0,8361	0,9198	0,9262	0,8866	0,2513	0,7271	0,8684	0,3205	**0,0203**	0,8291
Gesamthospitalisierung [a]																
DESTINY-Breast03	0,4227	0,3501	0,7406	0,7027	0,5348	0,6928	0,7779	0,2682	0,7092	0,6711	0,9766	0,9922	0,4935	0,2665	0,5269	0,6003
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte [a]																
DESTINY-Breast03	0,9001	0,1510	0,3506	0,3150	0,9285	0,3999	0,0658	0,1186	0,9260	0,9433	0,2964	0,7897	0,0615	0,1368	0,5649	**0,0256**
EORTC QLQ-C30 bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Symptomskalen) [a]																
Fatigue, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4872	0,0859	0,1905	0,2827	0,1884	0,2460	0,3470	0,1723	0,2440	0,2764	0,5787	0,5968	0,1928	0,3434	0,2891	0,8149

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Übelkeit und Erbrechen, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4685	**0,0417**	0,9151	0,1629	0,5285	0,5609	0,7101	0,7120	0,4672	0,2931	0,4783	0,9905	0,3162	0,5468	0,3404	0,1754
Schmerz, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	**0,0031**	0,3854	0,2163	0,1084	**0,0455**	0,4569	0,5646	0,9537	0,5122	0,3850	0,4971	0,2929	0,3856	0,1531	0,0847	0,6208
Dyspnoe, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	**0,0354**	0,0727	0,0724	0,8334	0,7753	0,2544	0,0509	0,4959	0,9341	0,7441	0,2758	0,0561	0,8492	0,5600	**0,0209**	0,0902
Insomnie, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,5823	0,1765	0,4586	0,5715	0,6779	0,6575	0,3189	0,2410	0,3798	0,4920	0,3230	0,5958	0,3757	**0,0320**	0,1438	0,9406
Appetitlosigkeit, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3720	0,6954	0,3793	0,9865	0,4089	0,0884	0,6721	0,9124	0,5283	0,5108	0,5086	0,3709	0,6498	**0,0278**	0,8742	0,7418

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Obstipation, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9421	**0,0180**	0,4008	0,6219	0,3463	0,5222	0,3157	0,7584	0,4302	0,3474	0,1396	0,3693	0,7001	**0,0357**	0,3156	0,3220
Diarrhö, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,5333	0,9358	**0,0285**	0,4647	0,6116	0,7054	0,6032	0,0698	0,1504	0,2481	0,5969	0,5490	0,5006	0,9054	0,5367	0,3969
Finanzielle Schwierigkeiten, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,6441	0,6005	0,5199	0,6762	0,7111	0,6835	0,9138	0,3931	0,3306	0,2518	0,0823	**0,0143**	0,4843	0,9365	0,6918	0,6065
EORTC QLQ-BR23 bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Symptomskalen) [a]																
Nebenwirkungen der systemischen Therapie, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,7964	0,2902	0,7459	0,3811	0,5916	0,2679	0,4656	0,8292	0,5412	0,5600	0,9771	0,1092	0,3931	0,1647	0,4286	0,9236
Brustsymptome, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,5683	0,1919	0,1131	0,2382	0,7386	0,1271	0,2092	0,2459	0,6024	0,3985	0,9860	0,9082	**0,0273**	0,3692	0,8509	0,4807
Armsymptome, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,8764	0,7136	0,9198	0,8172	0,2815	0,6934	0,9746	0,4201	0,7791	0,6381	0,4106	0,0833	0,2515	0,1279	0,9887	0,5108
Verärgert durch Haarausfall, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,2759	n.b.	0,5316	0,2053	0,6811	0,5027	0,2735	0,2307	0,0778	0,1108	0,0708	0,8195	0,1184	n.b.	0,2885	0,3536
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																
EORTC QLQ-C30 bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) [a]																
Allgemeiner Gesundheitszustand, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3906	0,9453	0,3168	0,1268	0,2010	0,6791	0,4720	0,5229	0,8378	0,9726	0,7302	0,3386	0,3714	0,4935	0,9511	0,6689
Physische Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,4121	0,5327	0,5804	0,2063	0,4860	0,5707	0,9487	0,9952	**0,0494**	0,0653	0,1875	0,2599	0,0790	0,0959	0,5470	0,1224
Rollenfunktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,6062	0,7759	**0,0010**	0,1860	0,2637	0,1188	0,1064	0,3019	0,4890	0,3037	0,8697	0,1661	**0,0246**	0,5889	0,5019	0,4068
Emotionale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3787	0,0826	**0,0110**	0,7312	0,8810	0,4720	0,1977	0,7373	0,8826	0,9349	0,2868	0,0895	0,2912	0,1406	**0,0223**	0,5034
Kognitive Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3498	0,7296	0,2063	**0,0367**	0,3416	0,0718	0,1597	0,2283	0,1032	0,2725	0,1993	0,3592	0,3716	0,5996	0,4815	0,9876
Soziale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	**0,0345**	0,6964	0,6550	0,8782	0,4376	0,8239	0,2203	0,2191	0,8740	0,8739	0,9319	**0,0040**	0,8885	0,7886	0,6298	0,3781
EORTC QLQ-BR23 bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Funktionsskalen) [a]																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Körperbild, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,5228	0,8628	0,7359	0,4000	0,9218	0,3633	0,9065	0,8995	0,3252	0,3230	0,7795	0,7857	**0,0084**	0,7344	0,1399	0,7100
Sexuelle Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,1966	0,8309	0,1055	**0,0148**	0,9749	0,5191	0,9034	0,5200	0,0735	0,1235	0,2535	0,8467	0,1401	0,9999	0,1570	0,0699
Sexuelles Vergnügen, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9997	n.b.	0,2386	0,5012	**0,0142**	0,4356	0,9633	0,7651	0,2106	0,2780	0,8019	0,0790	0,1779	n.b.	0,7971	0,5803
Zukunftsperspektive, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,1318	0,8990	0,3783	0,9831	0,1833	0,9684	0,0549	0,1924	0,0635	0,0845	0,1811	0,5409	0,9259	0,3318	0,6471	0,3544

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Morbidität (*supportive Analysen*)																
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte [a]																
DESTINY-Breast03	0,7815	0,0643	0,0668	**0,0067**	0,7904	0,8335	0,2000	0,3008	0,1205	0,0789	0,6869	0,2424	0,3772	0,1374	0,6206	0,8051
EORTC QLQ-C30 erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Symptomskalen) [a]																
Fatigue, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,1757	0,8511	0,1193	0,1900	0,1254	0,4089	0,8725	0,8874	0,2549	0,3250	0,9146	0,2934	0,1640	0,9001	0,9651	0,7244
Übelkeit und Erbrechen, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,6087	0,0508	0,9959	0,9776	0,5962	0,8908	0,4139	0,5133	0,7759	0,8810	0,8408	0,7893	0,1013	0,6876	**0,0465**	0,1614
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	**0,0127**	0,7569	**0,0260**	**0,0379**	0,4113	0,5641	0,2639	0,3842	**0,0201**	**0,0164**	0,0778	0,4256	0,3956	0,6196	0,0556	0,7007
Dyspnoe, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	**0,0207**	0,0837	0,1071	0,6315	0,4940	0,5109	**0,0264**	0,2141	0,3965	0,5741	0,6272	**0,0323**	0,3720	0,5098	**0,0267**	0,5906
Insomnie, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9347	0,4591	0,8090	0,4272	0,9718	0,4450	0,1917	0,2299	0,3676	0,4188	0,9669	0,4472	0,3020	0,5223	0,1905	0,6398
Appetitlosigkeit, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4858	0,1491	0,4708	0,1422	0,6360	0,1420	0,3181	0,8655	0,9874	0,9710	0,8515	0,1967	0,3079	0,9165	0,1235	0,9006
Obstipation, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,6806	0,1884	0,2040	0,2519	**0,0695**	0,8177	0,6071	0,4829	0,3358	0,2144	0,1039	0,2129	0,3198	**0,0347**	0,5636	0,0770
Diarrhö, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,8580	0,6842	0,0607	0,8265	0,5950	0,5750	0,9190	0,3842	0,0529	0,1575	0,0777	0,0721	0,0569	0,6872	0,1675	0,0844
Finanzielle Schwierigkeiten, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,0706	0,1510	0,7668	0,6298	0,2280	0,6671	0,2026	0,7342	0,3870	0,3759	0,3801	0,2489	0,9125	0,8807	0,4630	0,8502
EORTC QLQ-BR23 erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Symptomskalen) [a]																
Nebenwirkungen der systemischen Therapie, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9546	0,2830	0,4919	0,2012	0,6750	0,9171	0,2166	0,3338	0,3681	0,2928	0,1104	**0,0171**	0,6979	0,1658	0,1028	0,6237
Brustsymptome, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,6667	**0,0148**	0,6398	0,9123	0,7543	0,4135	0,9622	0,7652	0,4676	0,5818	0,5368	0,8494	0,0714	0,6550	0,4472	0,3616
Armsymptome, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4687	0,2520	0,1837	0,2924	0,2443	0,9021	0,8301	0,1395	0,5169	0,5401	0,5978	**0,0371**	0,5041	0,1960	0,8644	0,3854
Verärgert durch Haarausfall, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3929	n.b.	0,0550	0,1197	0,9474	0,0823	0,3360	0,5177	0,5827	0,8371	**0,0210**	0,2728	0,1423	n.b.	0,6192	0,7444

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*supportive Analysen*)																
EORTC QLQ-C30 erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) [a]																
Allgemeiner Gesundheitszustand, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9626	0,5033	0,0651	0,0920	0,0341	0,9836	0,4775	0,9306	0,3543	0,3635	0,2534	0,5744	0,1144	0,9708	0,3368	0,9640
Physische Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,7678	0,5457	0,0995	0,3838	0,1615	0,1572	0,8201	0,8335	0,4327	0,4700	0,7867	0,1946	0,4618	0,6008	0,7313	0,8604
Rollenfunktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3664	0,6535	**< 0,0001**	0,3593	0,7158	0,6010	0,0659	0,1949	0,7180	0,4662	0,8737	0,3657	**0,0085**	0,5023	0,1445	0,8167
Emotionale Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4484	0,6940	0,3900	0,4263	0,2318	0,7223	0,1100	0,7290	0,1400	0,0643	0,9804	0,0553	0,3468	**0,0450**	0,1503	0,6588
Kognitive Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,4668	0,8846	0,3325	**0,0123**	0,3755	**0,0397**	0,2521	0,6226	**0,0240**	**0,0433**	0,0628	0,1808	0,7017	0,1825	0,7375	0,9811
Soziale Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,1610	0,6580	0,6232	0,8452	0,3228	0,8191	0,2704	0,3646	0,6068	0,7521	0,8470	**0,0021**	0,7741	0,6076	0,1886	0,1812
EORTC QLQ-BR23 erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte (Funktionsskalen) [a]																
Körperbild, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,4194	0,7276	0,6179	0,4130	0,6682	0,4775	0,8127	0,7051	0,0355	0,0451	0,4436	0,5155	0,0065	0,8541	0,1566	0,9175
Sexuelle Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,1554	0,8804	0,2412	0,0305	0,7015	0,4046	0,8590	0,4226	0,0386	0,0560	0,2169	0,8557	0,3646	0,1484	0,1614	0,0282
Sexuelles Vergnügen, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,9996	n.b.	0,4610	0,4502	0,2151	0,1356	0,9211	0,7502	0,5461	0,6645	0,6095	0,0306	0,8711	n.b.	0,7058	0,6241

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geografische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Zukunftsperspektive, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte																
DESTINY-Breast03	0,3475	0,5567	0,8271	0,9404	**0,0135**	0,9339	0,3044	0,4730	0,0537	0,0812	0,1822	0,1262	0,4034	0,8068	0,3892	0,2858

a: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell.

b: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem; n.b.: nicht bestimmbar.

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.

4.3.1.3.12.1.1 Gesamtüberleben (OS) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
Gesamtüberleben (OS)	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [b] [95 %-KI] p-Wert**	**p-Wert [c]**
Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	24/212 (11,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/206 (22,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,4338 [0,2652; 0,7095] 0,0006	0,0135
≥ 65 Jahre	9/49 (18,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/57 (10,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,7362 [0,6178; 4,8797] 0,2893	

Es werden die Ergebnisse bis zum 1. Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung" als einziger kategorieller Variable im Modell. P-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; OS: Gesamtüberleben; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht bestimmbar.

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-82 dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für die Analyse der Subgruppe „Alter“ in der Kategorie „< 65 Jahre“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,4338 (95 %-KI [0,2652; 0,7095]; p = 0,0006). In der Kategorie „≥ 65 Jahre“ zeigte sich im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 1,7362 (95 %-KI [0,6178; 4,8797], p = 0,2893). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0135).

Es traten in der Subgruppe der über 65-jährigen Patient*innen bei Betrachtung beider Studienarme nur insgesamt 15 Ereignisse auf, die sich auf 9/39 Ereignisse (18,4 %) im Verumarm mit T-DXd und 6/57 Ereignisse (10,5 %) unter der Behandlung mit T-DM1 verteilten. Dadurch ist eine Verzerrung durch sehr geringe Fallzahlen denkbar. Zudem zeigte sich kein signifikanter Interaktionsterm bei Betrachtung des Gesamtüberlebens von Patient*innen mit mindestens 75 Jahren und Patient*innen unter 75 Jahren (Analyse aufgrund des nicht signifikanten Interaktionsterms sowie der geringen Fallzahlen im Anhang 4-H gezeigt). Da auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie PFS, Tumoransprechen, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS und den Endpunkten zur Sicherheit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ festgestellt wurde, ist zusammenfassend keine Rationale für eine Modifikation des Behandlungseffekts bedingt durch das Patientenalter ersichtlich. Die Ereigniszeitanalysen der Subgruppenanalyse „Alter“ nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie DESTINY-Breast03 befinden sich in Abbildung 4-111 und Abbildung 4-112.

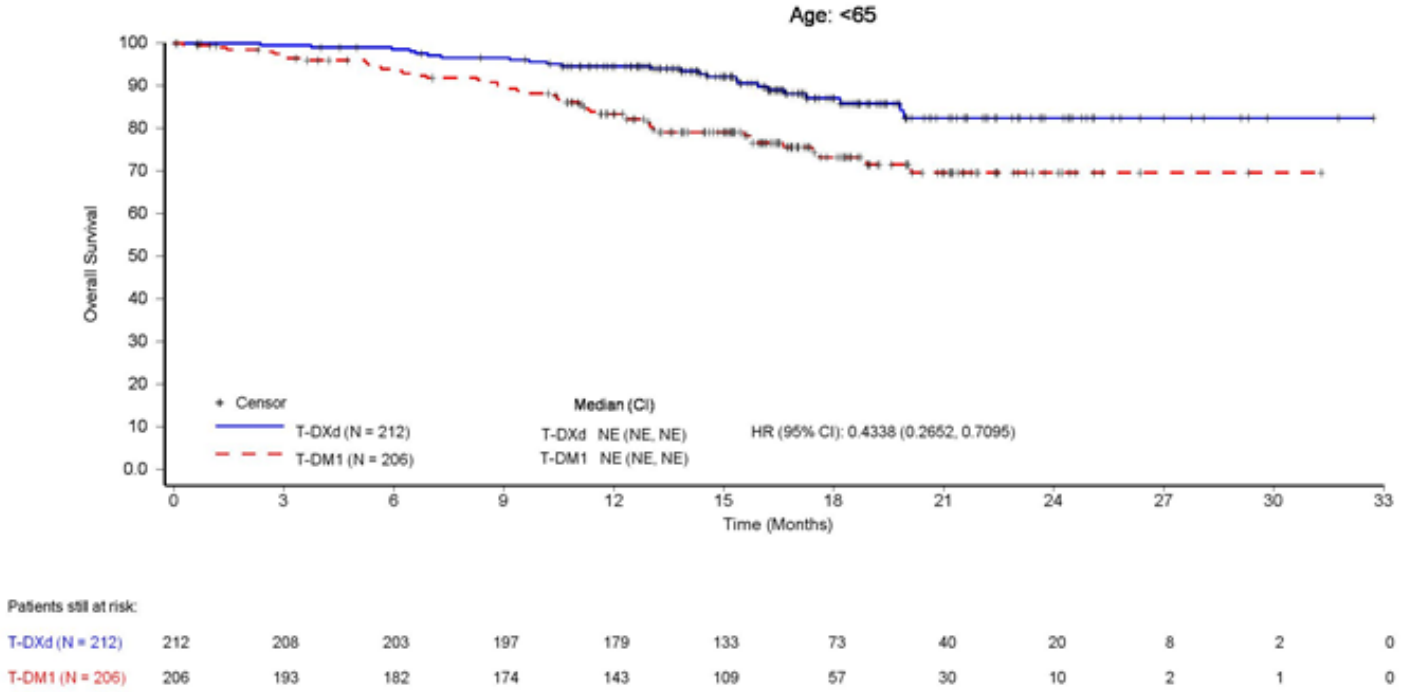


Abbildung 4-111: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

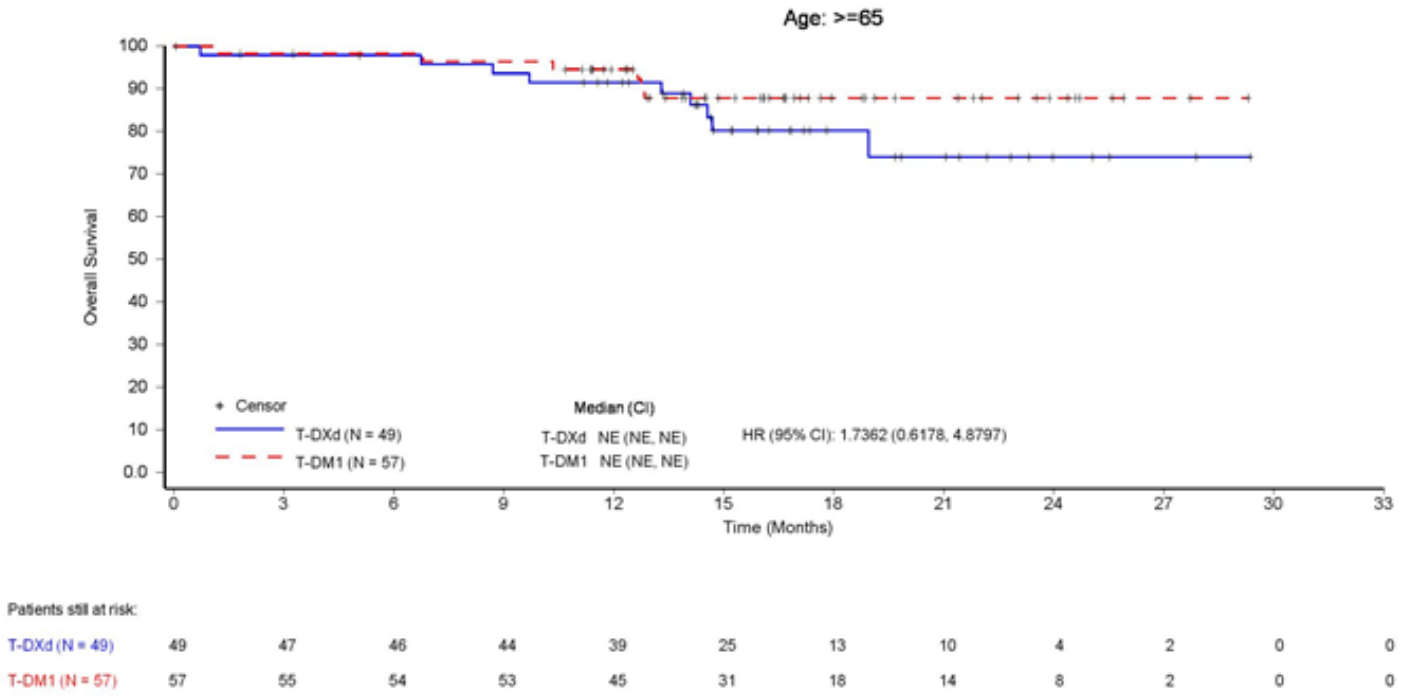


Abbildung 4-112: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“ des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

4.3.1.3.12.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
Progressionsfreies Überleben (PFS)	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Mediane (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	39/130 (30,0)	n.b. [21,6; n.b.]	84/130 (64,6)	5,5 [4,2; 8,0]	0,2178 [0,1472; 0,3223] < 0,0001	0,0337
Milde Schädigung	38/92 (41,3)	17,7 [14,2; n.b.]	61/104 (58,7)	7,1 [5,7; 11,1]	0,4326 [0,2875; 0,6511] < 0,0001	
Moderate Schädigung	8/30 (26,7)	n.b. [13,9; n.b.]	10/22 (45,5)	15,2 [3,0; n.b.]	0,3638 [0,1424; 0,9291] 0,0278	

Es werden die Ergebnisse bis zum 1.Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. P-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und ein längeres progressionsfreies Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; OS: Gesamtüberleben; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht bestimmbar.

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-83 dargestellt.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich in der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p = 0,0337). Es zeigten sich für alle Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von T-DXd. Somit ergab sich im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,2178 (95 %-KI [0,1472; 0,3223]; p < 0,0001). In der Kategorie „milde Schädigung“ zeigte sich im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,4326 (95 %-KI [0,2875; 0,6511]; p < 0,0001). Für die Kategorie „moderate Schädigung“ ergab sich im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,3638 (95 %-KI [0,1424; 0,9291]; p = 0,0278). Die Ereigniszeitanalysen der Subgruppenanalyse „Nierenschädigung zur Baseline“ nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03 befinden sich in Abbildung 4-113 bis Abbildung 4-115.

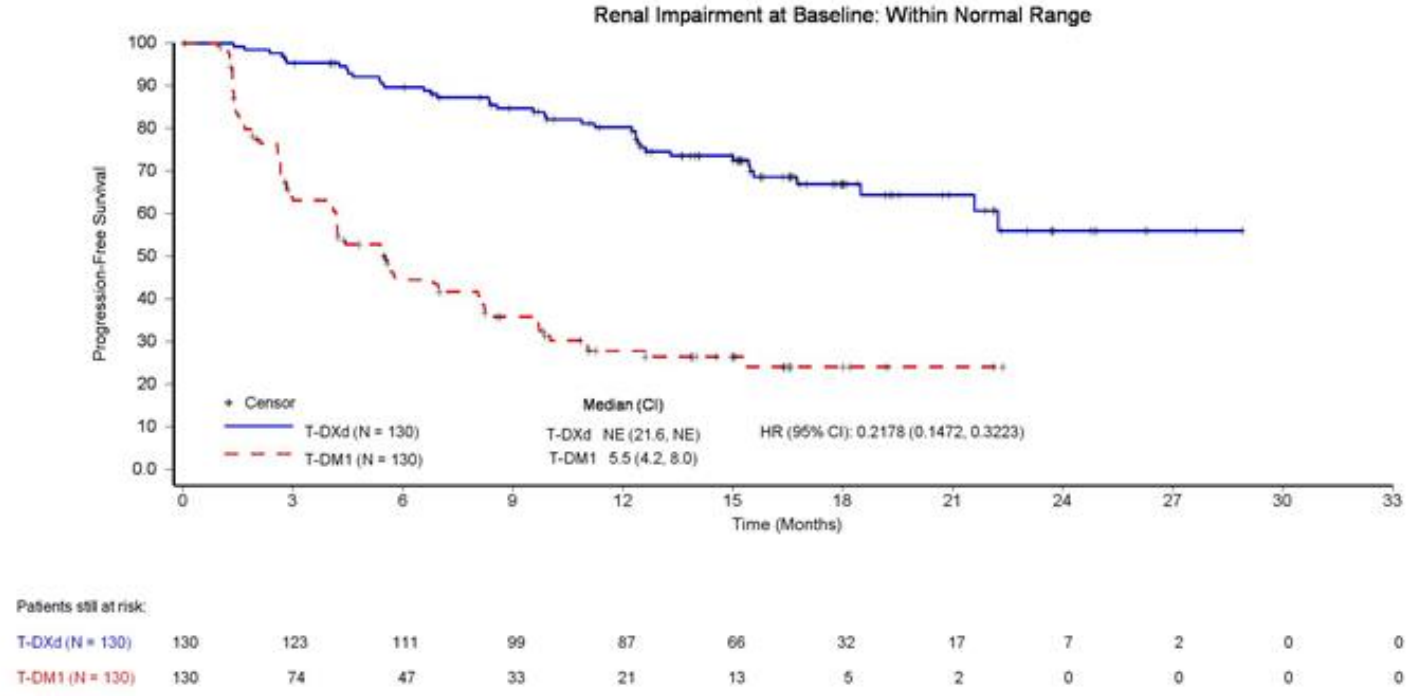


Abbildung 4-113: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „keine Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

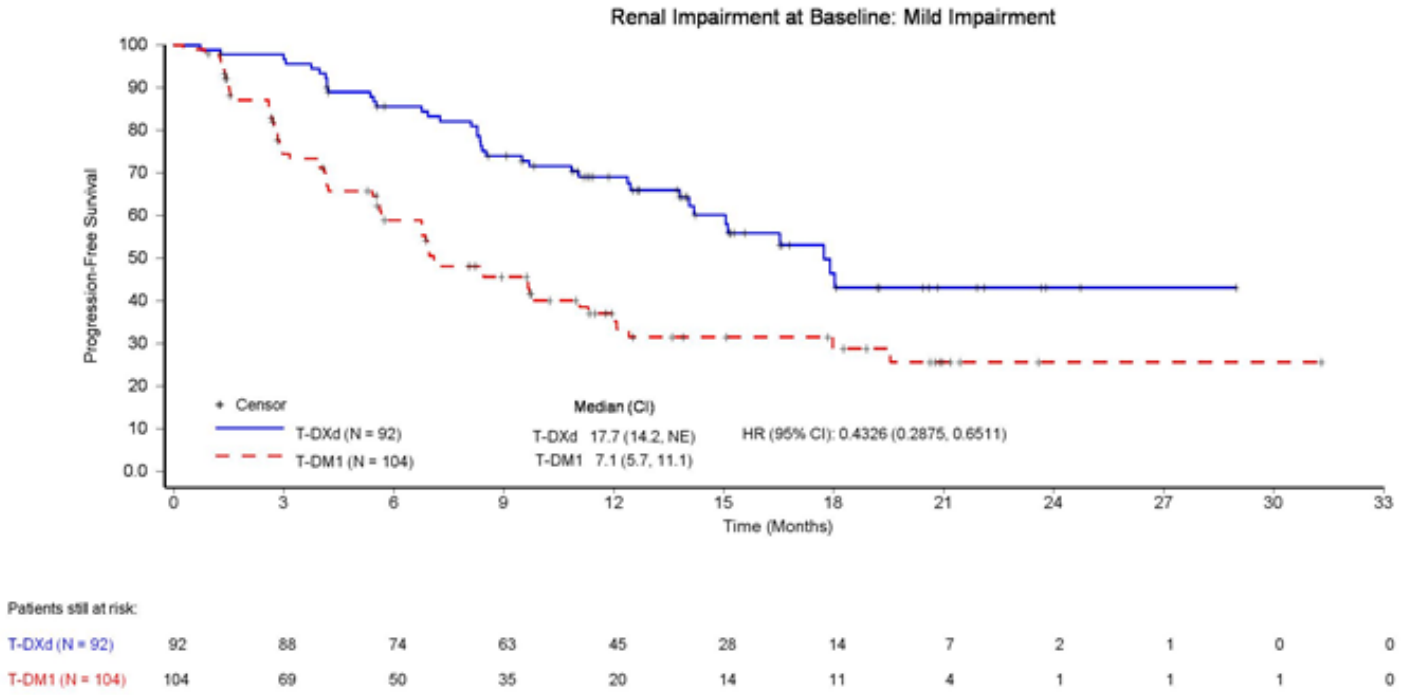


Abbildung 4-114: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „milde Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

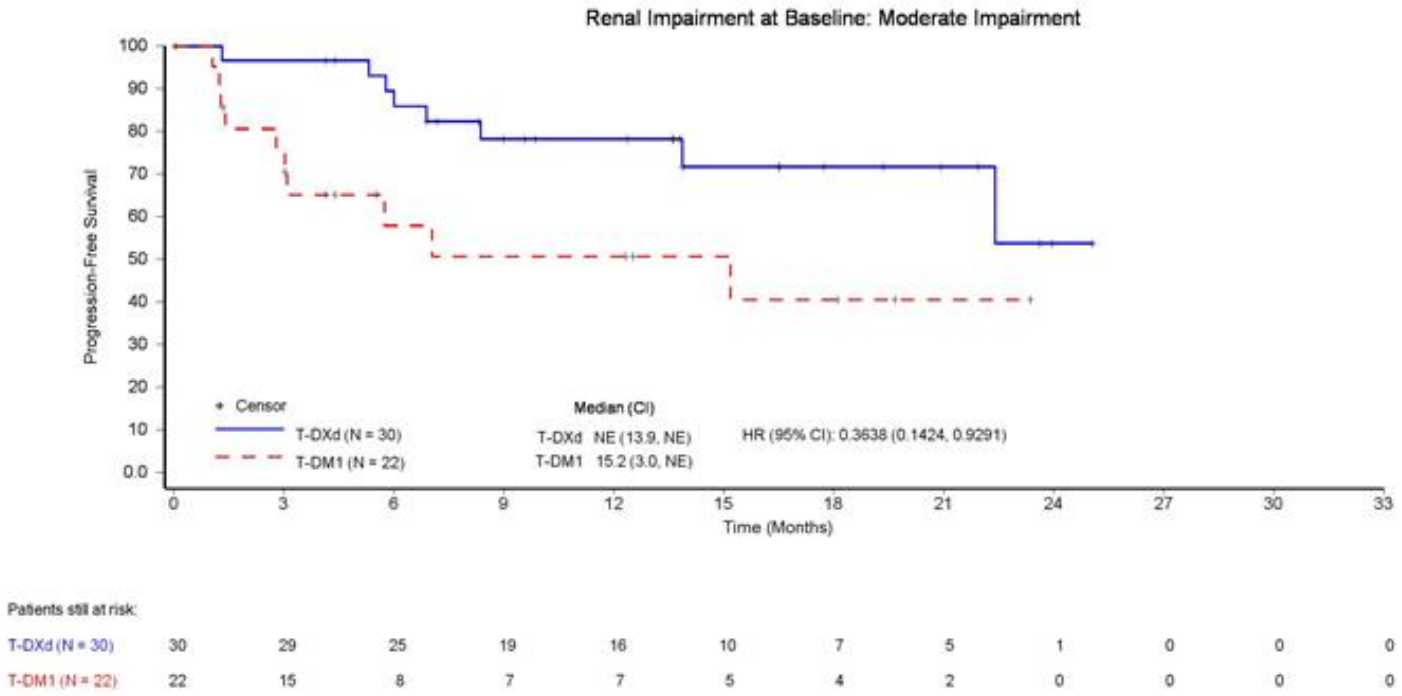


Abbildung 4-115: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „moderate Schädigung“ des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast03. NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

4.3.1.3.12.1.3 Tumoransprechen – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (ORR) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**			**Interaktionstest**
Tumoransprechen Bestätigtes ORR	**n/N (%) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%) [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RR [95 %-KI] [c]**	**ARR [95 %-KI] [d] p-Wert [e]**	**p-Wert [f]**
Gesamtansprechrate (ORR)						
Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	110/130 (84,6) [77,2; 90,3]	38/130 (29,2) [21,6; 37,8]	13,31 [7,25; 24,45]	2,89 [2,19; 3,82]	0,554 [0,446; 0,661] < 0,0001	0,0489
Milde Schädigung	69/92 (75,0) [64,9; 83,4]	41/104 (39,4) [30,0; 49,5]	4,61 [2,49; 8,52]	1,90 [1,46; 2,48]	0,356 [0,216; 0,495] < 0,0001	
Moderate Schädigung	26/30 (86,7) [69,3; 96,2]	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	11,37 [2,91; 44,53]	2,38 [1,35; 4,22]	0,503 [0,229; 0,777] 0,0002	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

a: Basierend auf der Clopper-Pearson-Methode

b: Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall ermittelt anhand eines nicht adjustierten logistischen Regressionsmodells.

c: Relatives Risiko (RR) mit 95 %-KI berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Absolute Risikoreduktion (ARR) ermittelt anhand der Differenz zwischen zwei Proportionen mit Korrektur für Kontinuität.

e: p-Wert berechnet nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

f: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; ORR: engl. objective response rate, Gesamtansprechrate.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunktes Tumoransprechen (ORR) aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-84 dargestellt.

Gesamtansprechrate (ORR)

Für die Operationalisierung Gesamtansprechrate (ORR) zeigte sich in der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p = 0,0489). Es zeigten sich für alle Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von T-DXd. Im Vergleich der beiden Studienarme zwischen T-DXd und der Behandlung mit T-DM1 zeigte sich in der Kategorie „Keine Schädigung“ ein Relatives Risiko von 2,89 (95 %-KI [2,19; 3,82]); OR = 13,31; 95 %-KI [7,25; 24,45]; ARR = 0,554; 95 %-KI [0,446; 0,661]; p < 0,0001). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich im Vergleich der Studienarme ein Relatives Risiko von 1,90 (95 %-KI [1,46; 2,48]; OR = 4,61; 95 %-KI [2,49; 8,52]; ARR = 0,356; 95 %-KI [0,216; 0,495]; p < 0,0001) und in der Kategorie „Moderate Schädigung“ ein Relatives Risiko von 2,38 (95 %-KI [1,35; 4,22] (OR = 11,37; 95 %-KI [2,91; 44,53]; ARR = 0,503; 95 %-KI [0,229; 0,777]; p = 0,0002) im Vergleich beider Studienarme.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DoR) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
Tumoransprechen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Dauer des Ansprechens (DoR)						
Subgruppe: Hormonrezeptor-Status						
Negativ	28/103 (27,2)	n.b. [20,3; n.b.]	21/47 (44,7)	11,1 [5,8; n.b.]	0,4390 [0,2481; 0,7768] 0,0038	0,0168
Positiv	30/104 (28,8)	n.b. [16,2; n.b.]	10/43 (23,3)	n.b. [15,2; n.b.]	1,2482 [0,6098; 2,5549] 0,5397	
Subgruppe: Estrogenrezeptor-Status						
Negativ	29/105 (27,6)	n.b. [20,3; n.b.]	21/48 (43,8)	11,1 [5,8; n.b.]	0,4644 [0,2638; 0,8176] 0,0066	0,0232
Positiv	29/102 (28,4)	n.b., [16,2; n.b.]	9/41 (22,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,2790 [0,6050; 2,7039] 0,5143	
Subgruppe: Progesteronrezeptor-Status						
Negativ	42/147 (28,6)	n.b. [16,6; n.b.]	28/68 (41,2)	13,8 [8,2; n.b.]	0,5419 [0,3349; 0,8766] 0,0114	0,0221
Positiv	16/59 (27,1)	n.b. [13,9; n.b.]	3/22 (13,6)	n.b. [15,2; n.b.]	2,1662 [0,6311; 7,4354] 0,2065	
Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
Tumoransprechen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Es werden die Ergebnisse bis zum 1. Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.						
a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.						
b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. P-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 beschreibt einen Behandlungseffekt zugunsten T-DXd.						
c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen im Modell. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.						
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; n.b.: nicht bestimmbar.						

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunktes Tumoransprechen (DoR) aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-85 dargestellt.

Dauer des Ansprechens (DoR)

Für die die Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) zeigte sich in der Analyse der Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“ in der Kategorie „Negativ“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,4390 (95 %-KI [0,2481; 0,7768]; p = 0,0038). In der Kategorie „Positiv“ wurde im Vergleich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,2482 (95 %-KI [0,6098; 2,5549], p = 0,5397) gezeigt. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0168). Für die DoR wurde ebenfalls in der Analyse der Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“ in der Kategorie „Negativ“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,4644 (95 %-KI [0,2638; 0,8176]; p = 0,0066) beobachtet. In der Kategorie „Positiv“ ergab sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,2790 (95 %-KI [0,6050; 2,7039]; p = 0,5143). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0232). Für die DoR ergab sich zudem in der Analyse der Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“ in der Kategorie „Negativ“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,5419 (95 %-KI [0,3349; 0,8766], p = 0,0114). In der Kategorie „Positiv“ zeigte im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 2,1662; 95 %-KI [0,6311; 7,4354]; p = 0,2065). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0221). Die Ereigniszeitanalyse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DoR) der Studie DESTINY-Breast03 befinden sich in Abbildung 4-116 bis Abbildung 4-121.

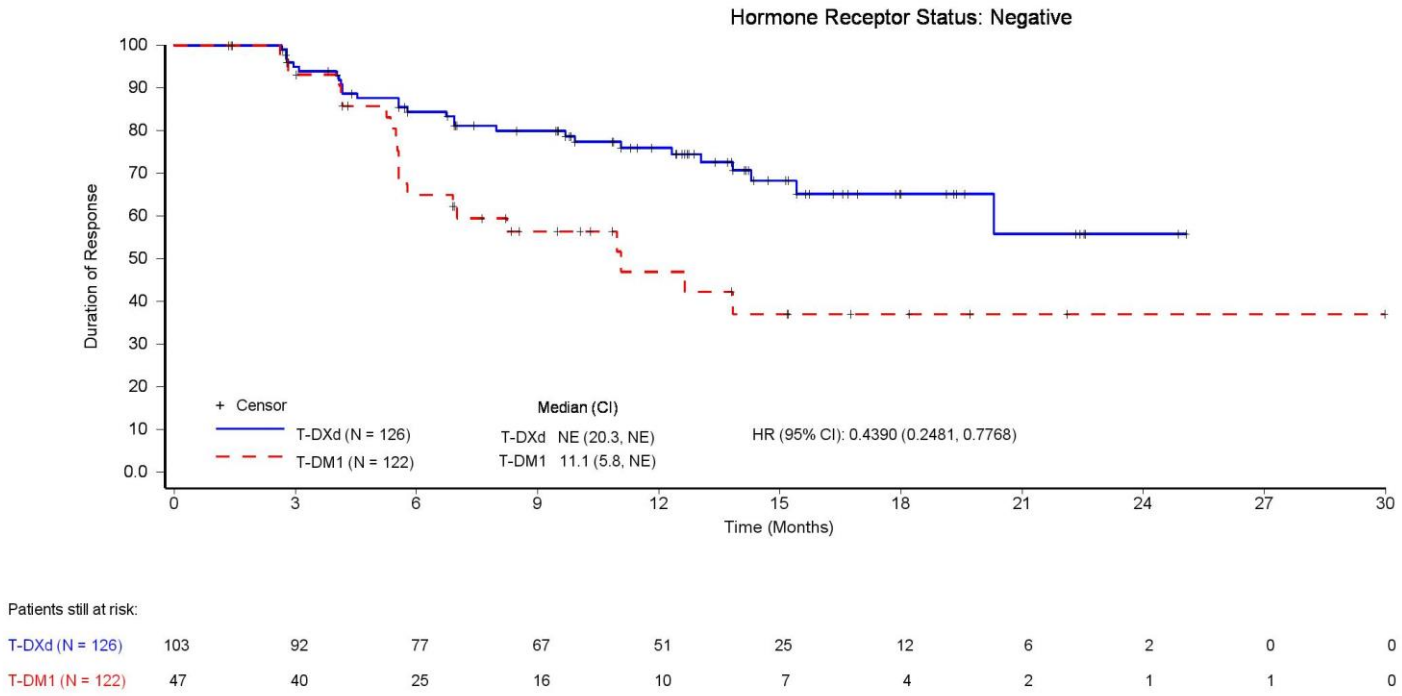


Abbildung 4-116: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

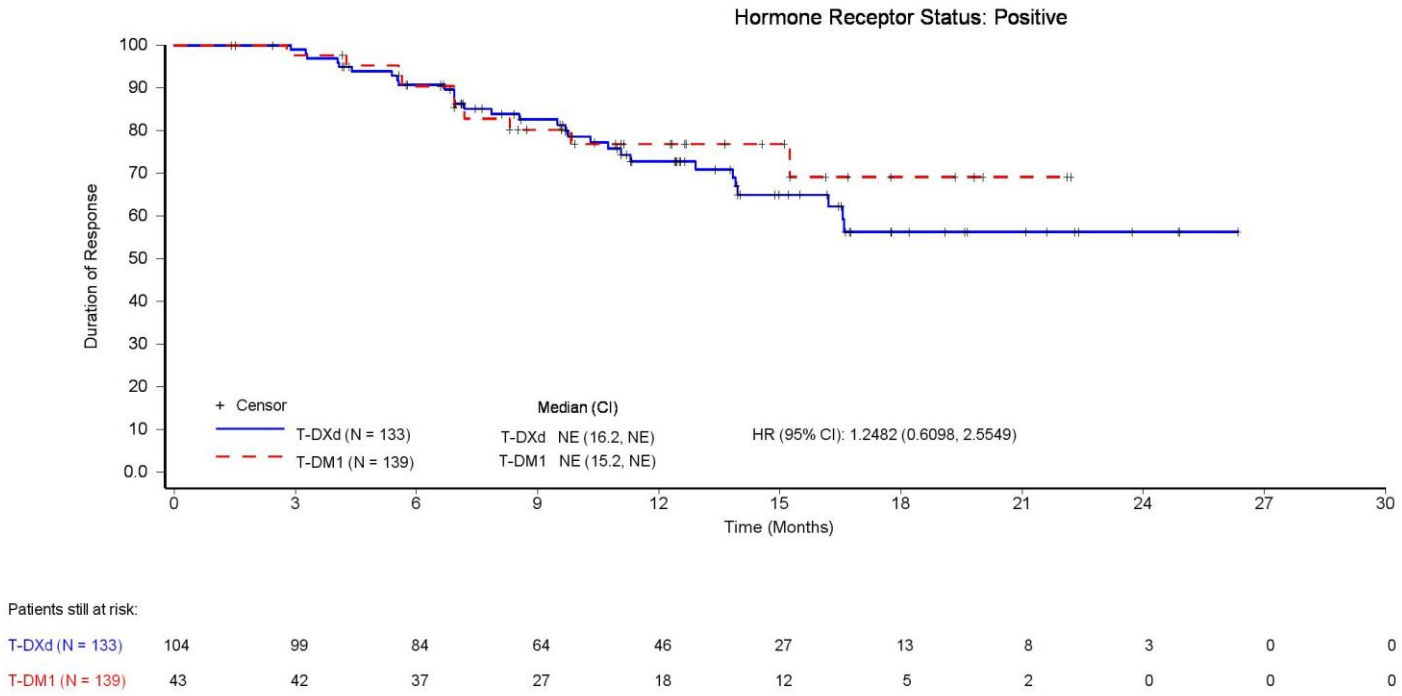


Abbildung 4-117: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

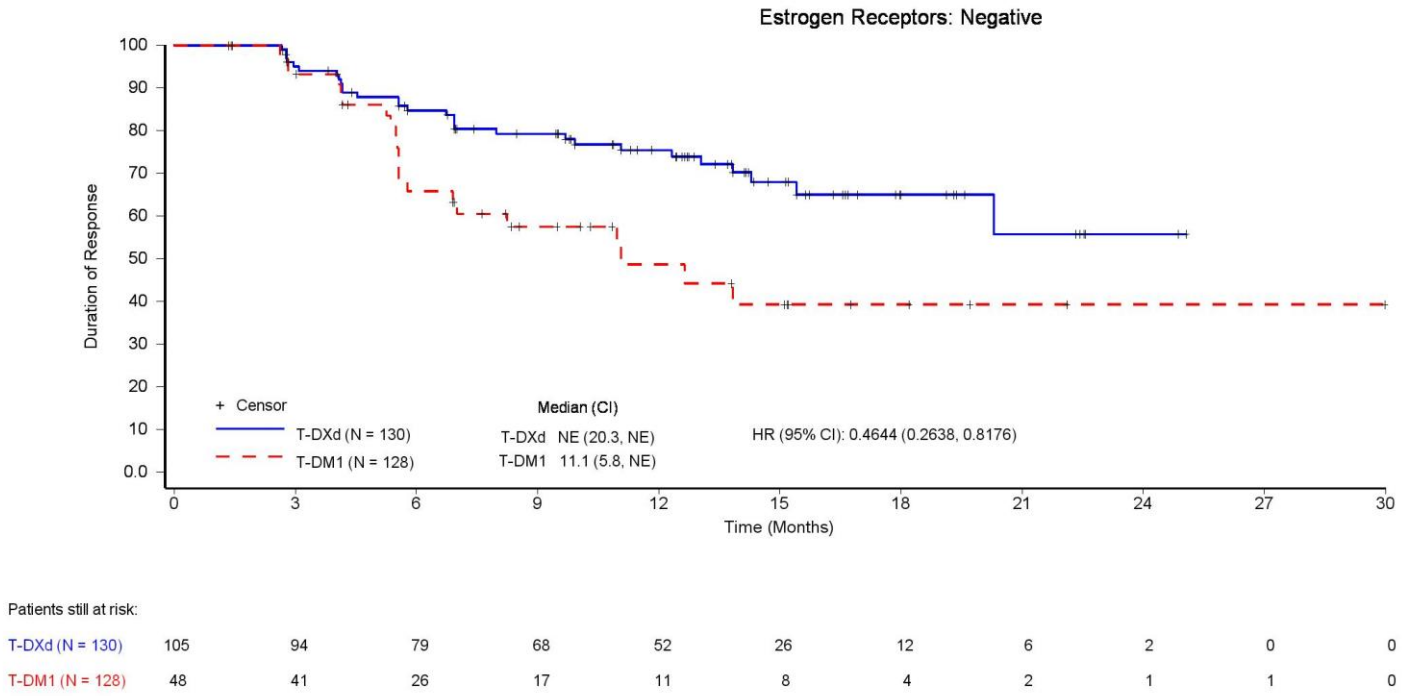


Abbildung 4-118: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

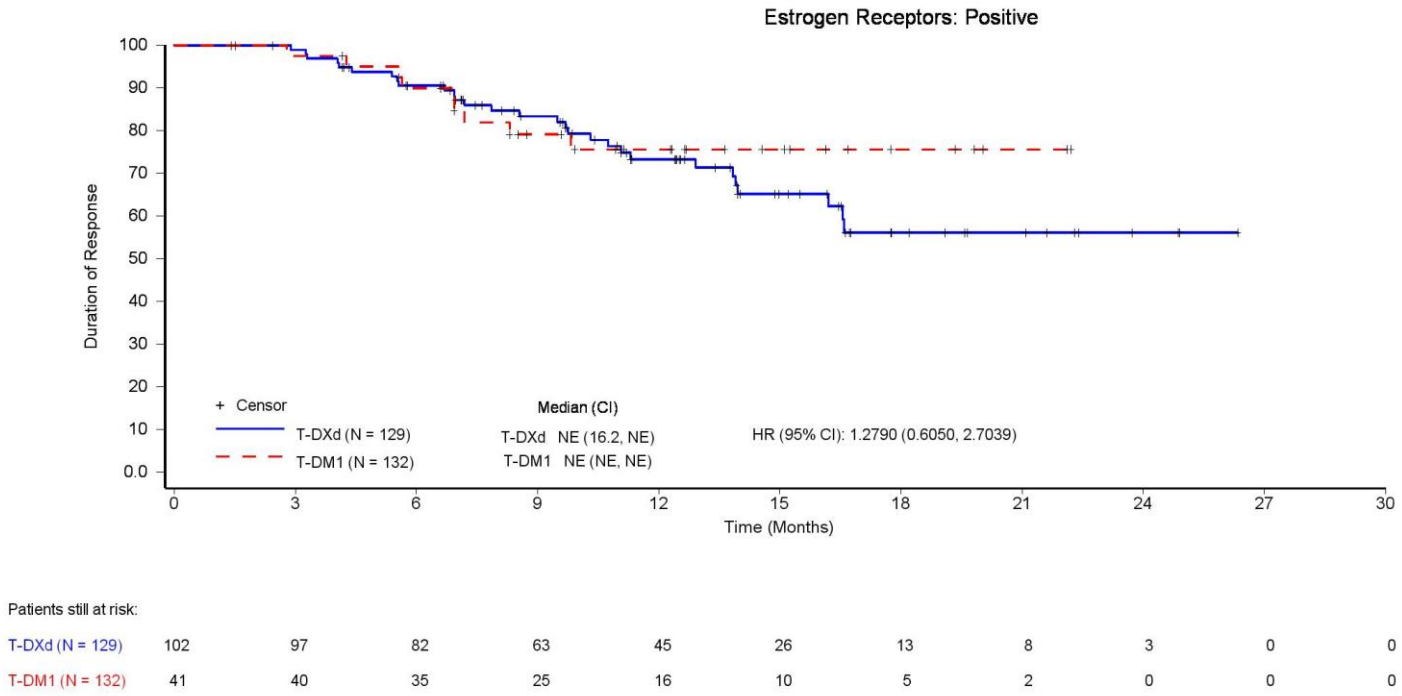


Abbildung 4-119: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

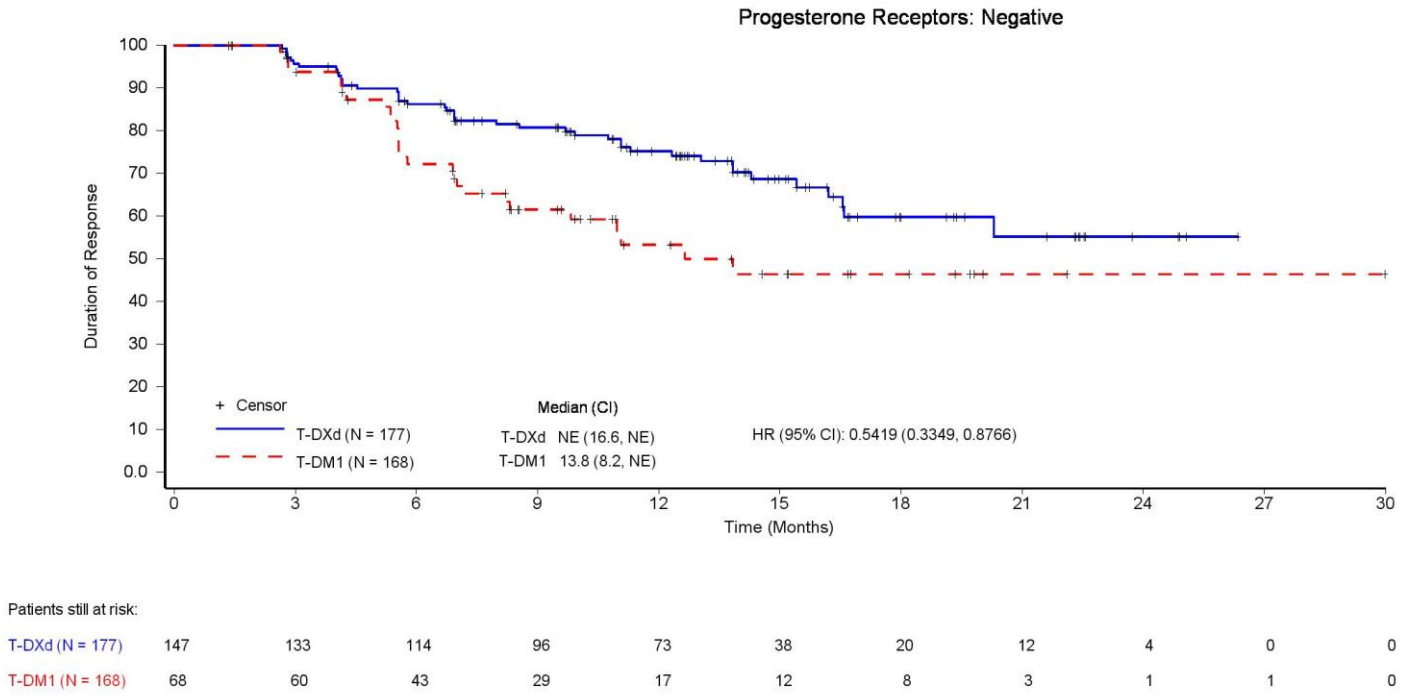


Abbildung 4-120: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Progesteron-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

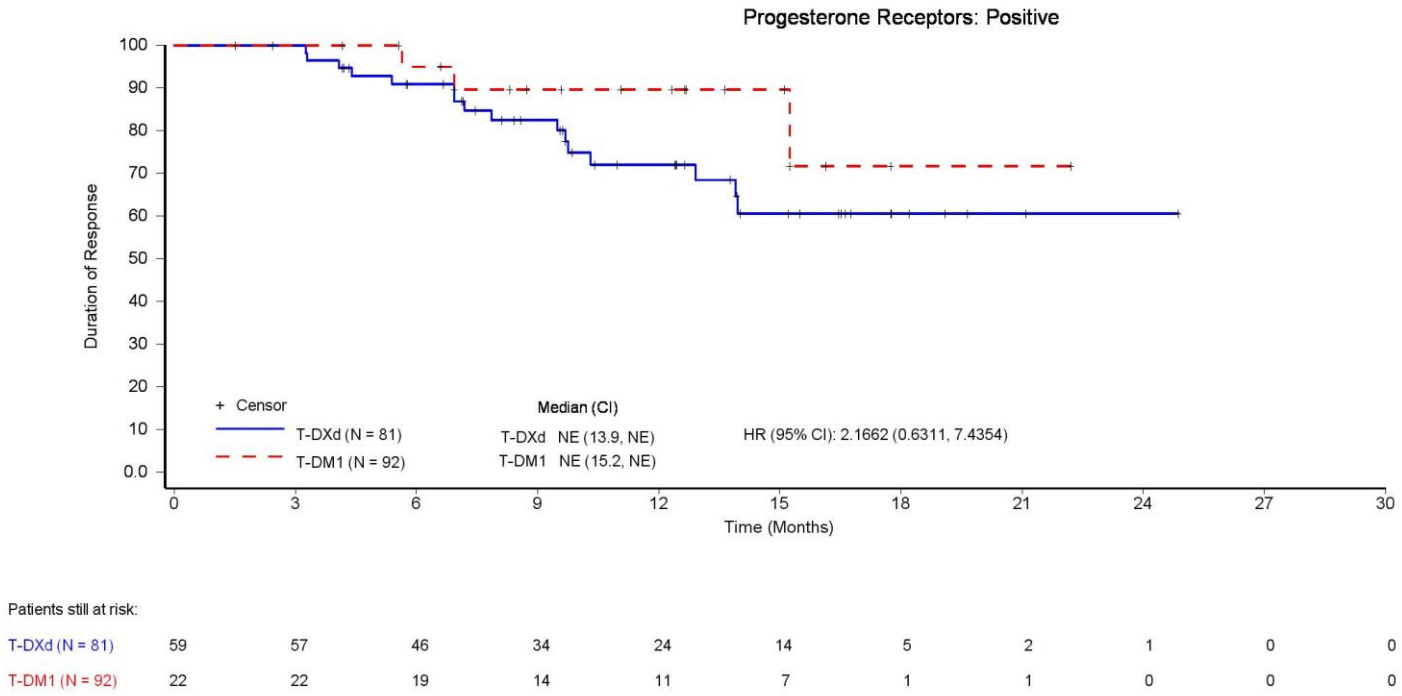


Abbildung 4-121: Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe „Progesteron-Status“, Kategorie „Negativ“ der Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DoR) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**			**T-DM1 (N = 263)**			**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
Tumoransprechen	**n**	**Mittelwert, (STD)**	**Median, (Min, Max)**	**n**	**Mittelwert, (SD)**	**Median, (Min, Max)**	**Koeffizient [95 %-KI] [a] Hedge's g [b]**	**p-Wert [c]**
Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)								
Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline								
Keine Schädigung	123	-69,6 (29,51)	-73,0 (-100, 6)	111	-24,3 (41,74)	-20,0 (-100, 76)	-45,18 [-54,31; -36,06] -1,2631	0,0203
Milde Schädigung	88	-63,9 (30,56)	-65,5 (-100, 24)	92	-38,5 (41,65)	-34,0 (-100, 57)	-25,54 [-36,08; -15,01] -0,6920	
Moderate Schädigung	29	-70,4 (30,91)	-77,0 (-100, 2)	20	-28,2 (50,54)	-18,0 (-100, 97)	-42,72 [-65,76; -19,68] -1,0552	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

a: Koeffizient ermittelt anhand eines linearen Modells mit Behandlung als kategorielle Variable und Wert zur Baseline als Kovariate im Modell.

b: Hedge's g definiert als standardisierte Mittelwertsdifferenz.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines linearen Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als kategorielle Variablen und Wert zu Baseline als Kovariate im Modell. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: n: Anzahl Patient*innen mit Event; STD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen die Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-86 dargestellt.

Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)

Für die Operationalisierung Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmesser (BPC) zeigte sich in der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p = 0,0203). Es zeigten sich für alle Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von T-DXd. Für die BPC zeigte sich somit in der Kategorie „Keine Schädigung“ zeigte sich ein Hedge’s g von -1,2631, in der Kategorie „Milde Schädigung“ ein Hedge’s g von -0,6920) und in der Kategorie „Moderate Schädigung“ ein Hedge’s g von -1,0552 im Vergleich der beiden Studienarme.

4.3.1.3.12.1.4 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EQ-5D VAS	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Leberschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	53/208 (25,5)	n.b. [24,6; n.b.]	53/212 (25,0)	n.b. [20,5; n.b.]	0,7611 [0,5169; 1,1207] 0,1644	0,0256
Milde Schädigung	6/49 (12,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/49 (28,6)	n.b. [6,7; n.b.]	0,2593 [0,0985; 0,6829] 0,0034	
EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnie						
Asiatisch	51/152 (33,6)	n.b. [17,9; n.b.]	66/162 (40,7)	13,8 [9,8; 15,2]	0,5574 [0,3823; 0,8126] 0,0021	0,0067
Schwarz oder Afroamerikanisch	4/10 (40,0)	n.b. [2,7; n.b.]	0/9 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Andere	7/28 (25,0)	n.b. [15,1; n.b.]	6/20 (30,0)	n.b. [3,5; n.b.]	0,6866 [0,2275; 2,0720] 0,5023	
Weiß	29/71 (40,8)	19,4 [11,3; n.b.]	21/72 (29,2)	n.b. [8,8; n.b.]	1,2924 [0,7356; 2,2706] 0,3735	
Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EQ-5D VAS	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der Symptomskala. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als erstmalige Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, wobei die entsprechende Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten war. a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und einen Vorteil unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin. c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden. Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht bestimmbar.						

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes EQ-5D VAS aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-87 dargestellt. Die Ereigniszeitanalyse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für den Endpunkt EQ-5D VAS der Studie DESTINY-Breast03 befinden sich in Abbildung 4-122 bis Abbildung 4-127.

Leberschädigung zur Baseline

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7611 (95 %-KI [0,5169; 1,1207]; p = 0,1644). In der Kategorie „Milde Schädigung“ zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 0,2593 (95 %-KI [0,0985; 0,6829]; p = 0,0034). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0256). Dieses Ergebnis ist als statistischer Zufallsbefund zu bewerten.

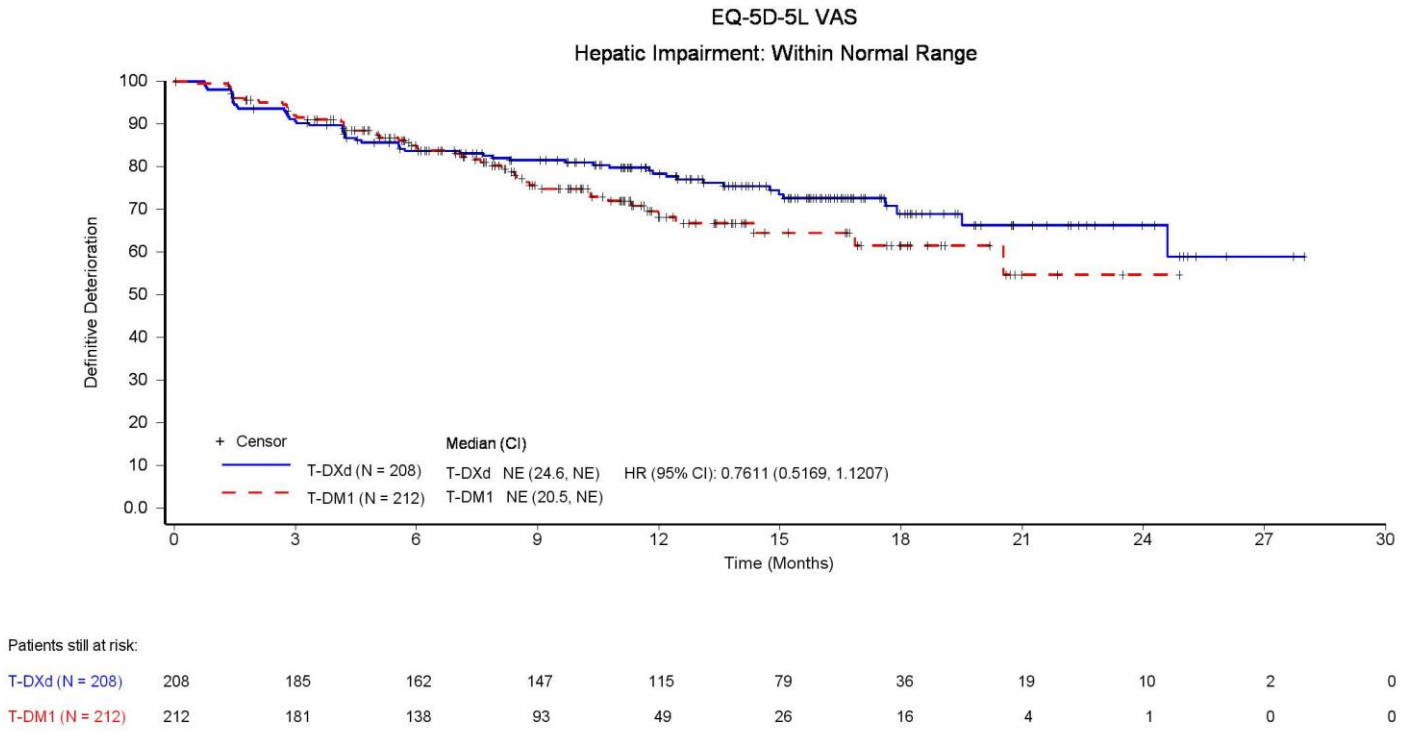


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

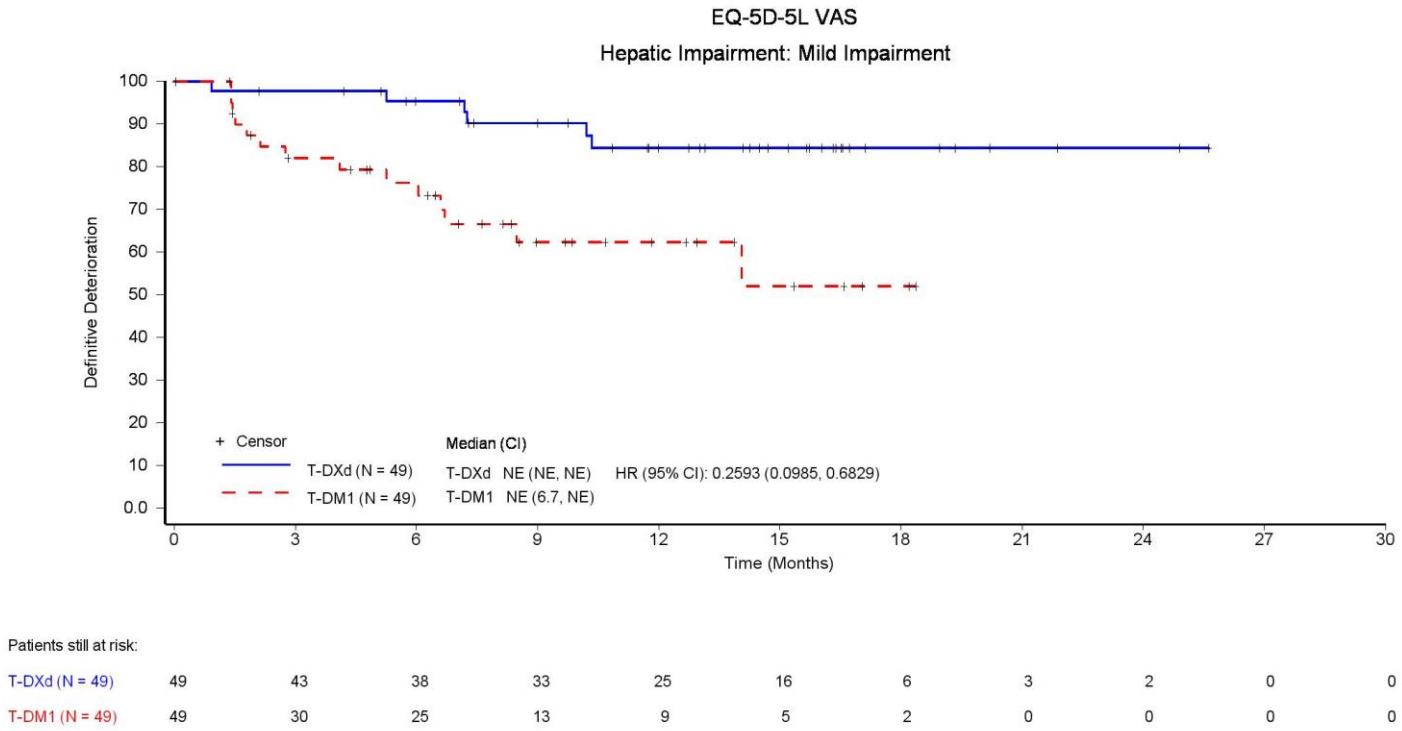
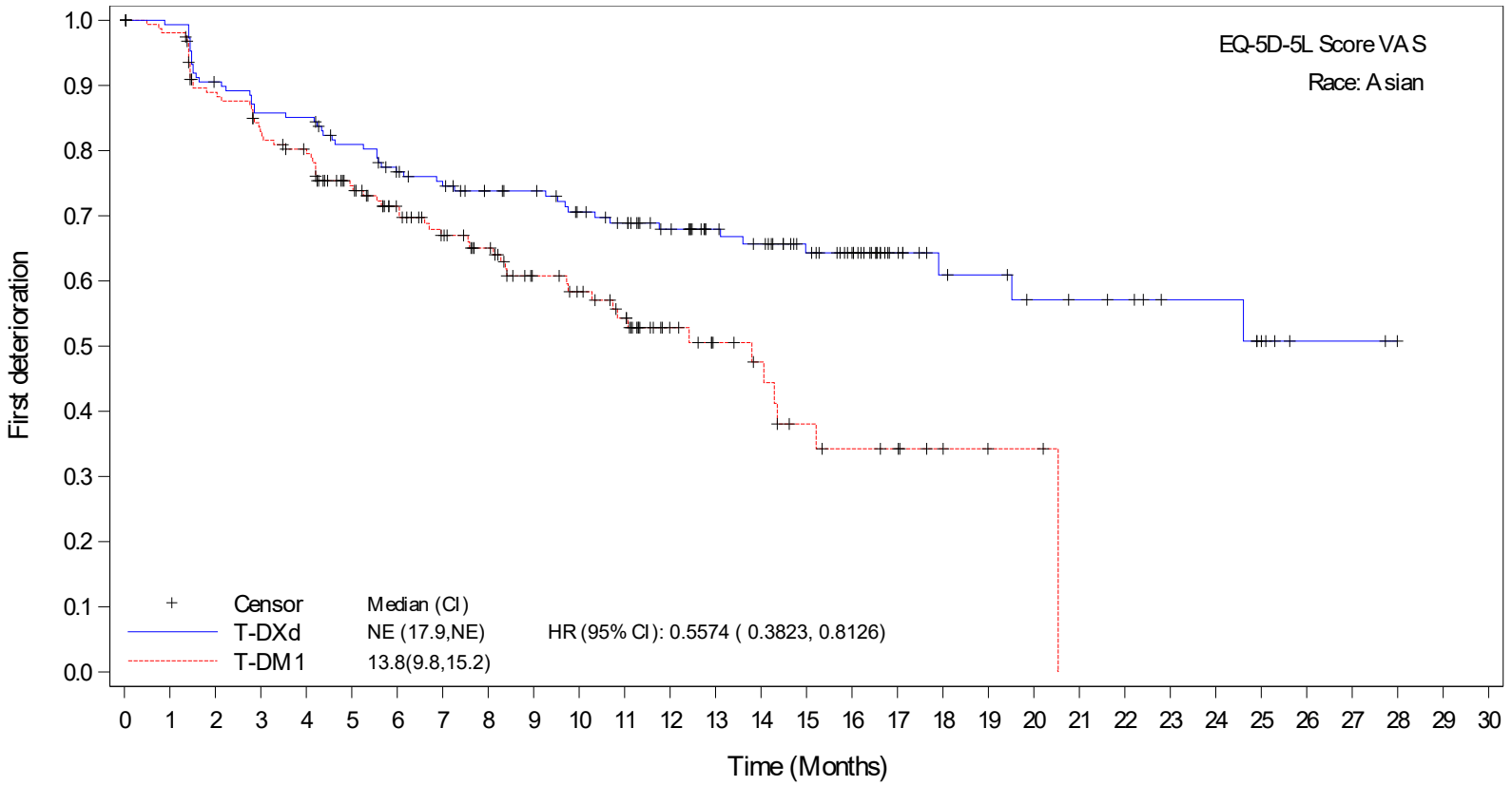


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (152)	152	147	133	126	125	116	107	102	95	93	85	80	71	61	57	47	40	24	18	17	14	13	12	9	9	6	2	2	0
T-DM1 (162)	162	153	134	123	116	98	83	72	64	51	46	39	24	18	15	10	8	7	4	2	2	0							

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

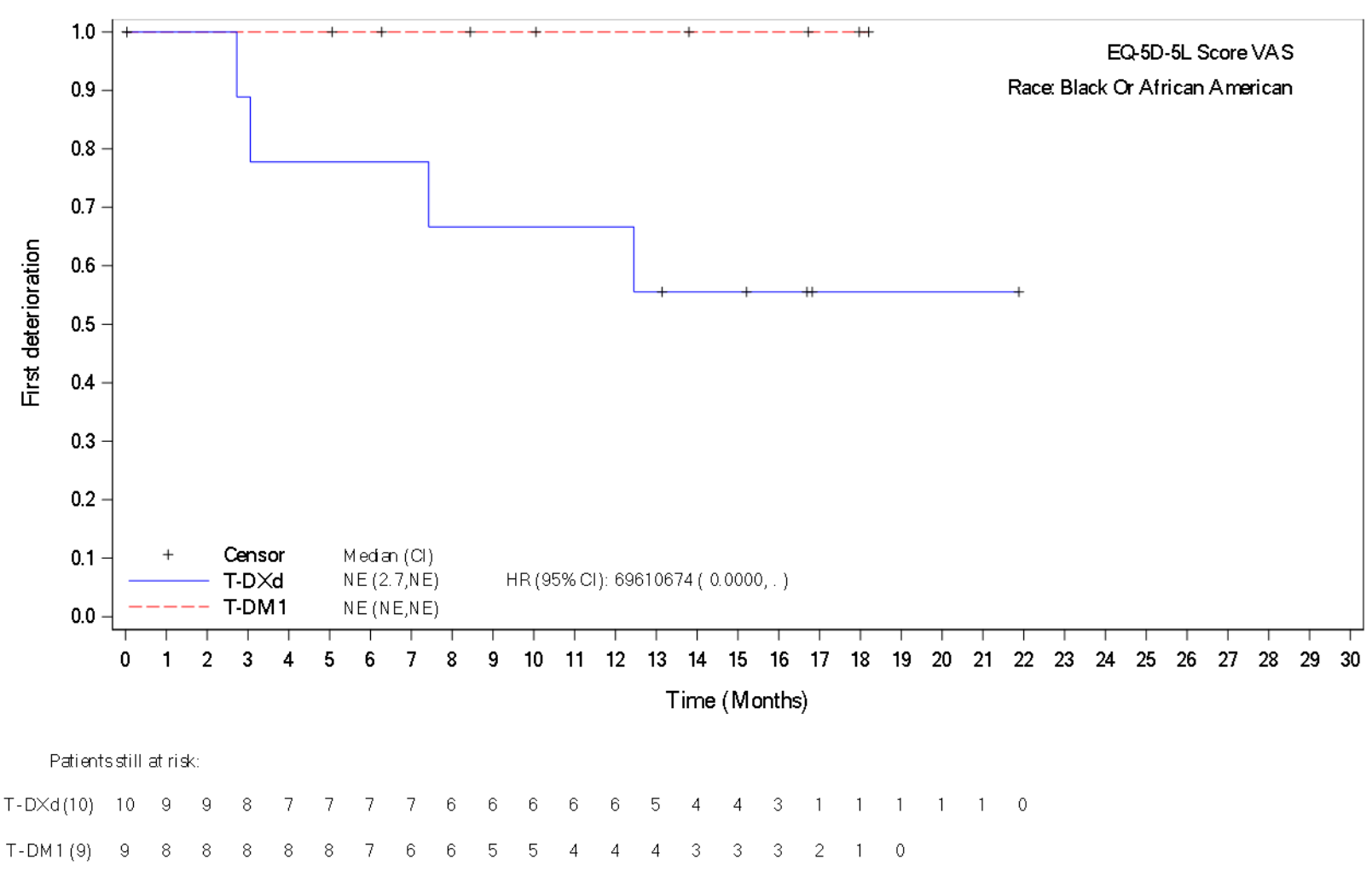


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

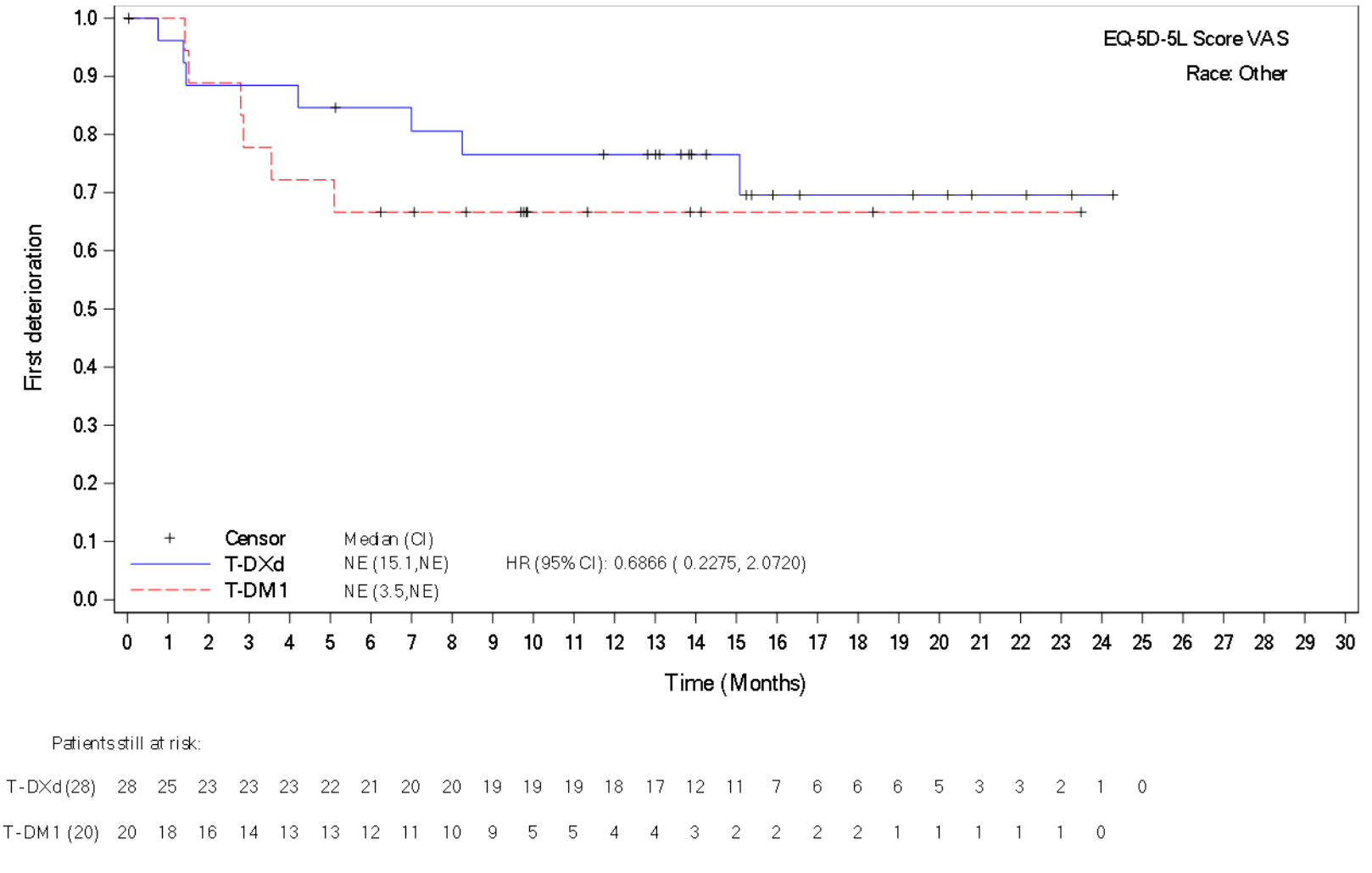


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

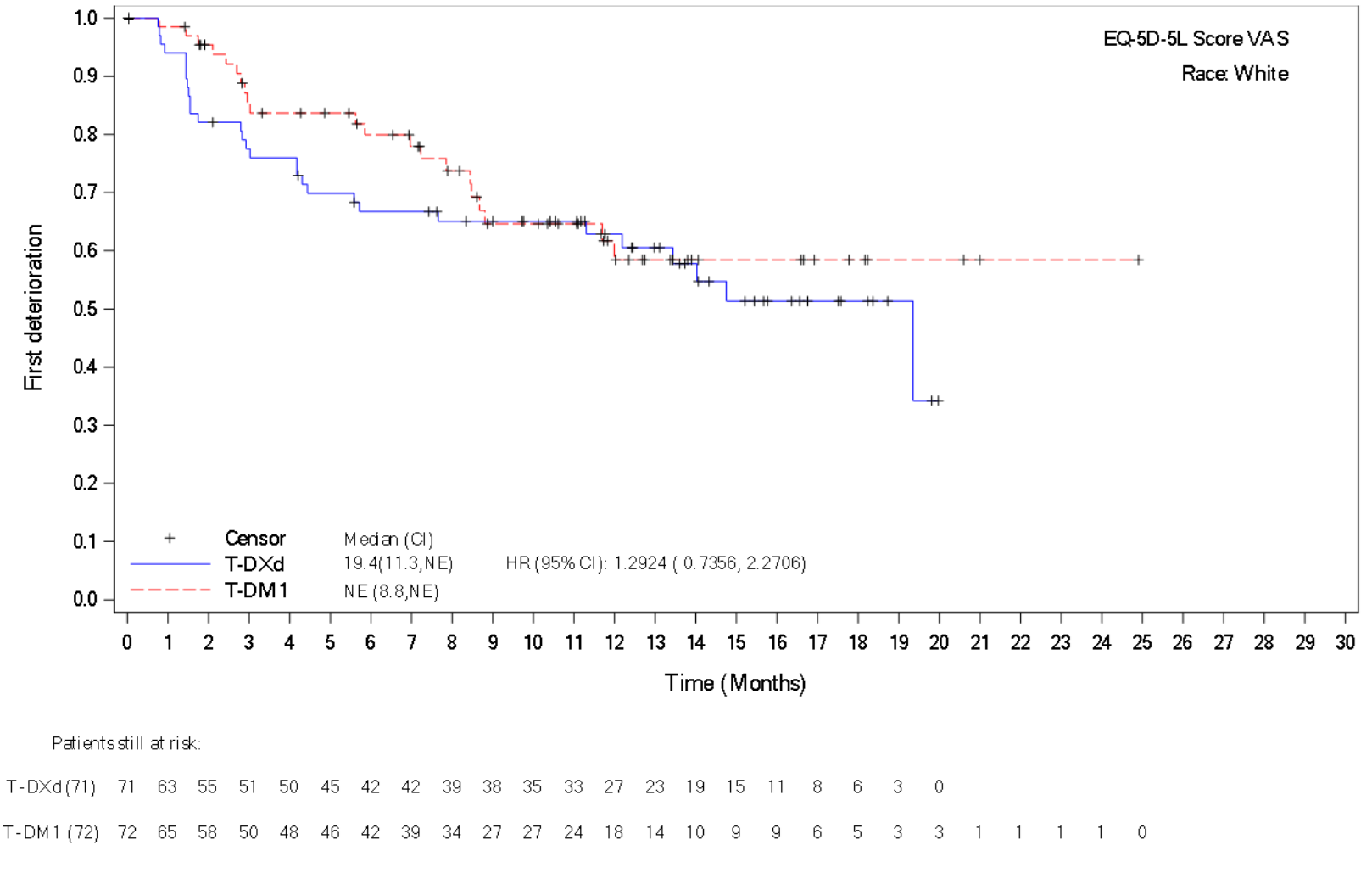


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

4.3.1.3.12.1.5 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Übelkeit und Erbrechen, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	141/253 (55,7)	7,9 [4,4; 4,412,5]	72/255 (28,24)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,1397 [1,6097; 2,8443] < 0,0001	0,0417
≥ 75 Jahre	4/8 (50,0)	5,2 [40,8; n.b.]	0/8 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0228	
Schmerz, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	79/212 (37,3)	24,6 [16,6; n.b.]	78/206 (37,9)	12,9 [9,9; 21,0]	0,6994 [0,5087; 0,9616] 0,0270	0,0031
≥ 65 Jahre	24/49 (49,0)	10,7 [3,5; n.b.]	15/57 (26,3)	n.b. [10,3; n.b.]	2,0107 (1,0538; 3,8363) 0,0310	
Schmerz, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-Performanzstatus						
0	56/154 (36,4)	n.b. [16,6; n.b.]	68/175 (38,9)	13,8 [9,1; n.b.]	0,7155 (0,5009; 1,0219) 0,0644	0,0455
1	47/106 (44,3)	16,4 [10,2; n.b.]	25/87 (28,7)	n.b. [10,3; n.b.]	1,2350 (0,7542; 2,0224) 0,4011	
Dyspnoe, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
< 65 Jahre	50/212 (23,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	51/206 (24,8)	n.b. [16,1; n.b.]	0,6903 [0,4639; 1,0272] 0,0662	0,0354
≥ 65 Jahre	19/49 (38,8)	17,7 [11,3; n.b.]	13/57 (22,8)	20,5 [13,8; n.b.]	1,6022 [0,7881; 3,2572] 0,1922	
Dyspnoe, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	27/130 (20,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/130 (25,4)	16,6 [14,0; n.b.]	0,5336 [0,3154; 0,9026] 0,0174	0,0209
Milde Schädigung	31/92 (33,7)	18,6 (16,1; n.b.)	28/104 (26,9)	20,5 [14,8; n.b.]	1,0834 (0,6477; 1,8120) 0,7598	
Moderate Schädigung	10/30 (33,3)	18,5 [14,5; n.b.]	2/22 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,0522 (0,6674; 13,959) 0,1301	
Insomnie, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung						
< 3 Linien	49/156 (31,4)	n.b. [19,4; n.b.]	44/152 (28,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7946 [0,5244; 1,2038] 0,2772	0,0320
≥ 3 Linien	0/6 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/6 (33,3)	n.b. [1,4; n.b.]	0,0000 [n.b.; n.b.] 0,0624	
Appetitlosigkeit, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
< 3 Linien	68/156 (43,6)	20,1 [12,2; n.b.]	46/152 (30,3)	19,1 [12,4; n.b.]	1,3309 [0,9105; 1,9453] 0,1408	0,0278
≥ 3 Linien	4/6 (66,7)	3,0 [0,8; n.b.]	0/6 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0532	
Obstipation, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	112/253 (44,3)	15,9 [13,1; 22,6]	78/255 (30,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,2267 (0,9172; 1,6406) 0,1656	0,0180
≥ 75 Jahre	2/8 (25,0)	n.b. [1,4; n.b.]	6/8 (75,0)	2,8 [0,8; 4,2]	0,2636 (0,0526; 1,3201) 0,0820	
Obstipation, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung						
< 3 Linien	81/156 (51,9)	12,5 [8,8; 15,9]	58/152 (38,2)	n.b. [8,6; n.b.]	1,0922 (0,7764; 1,5364) 0,6009	0,0357
≥ 3 Linien	4/6 (66,7)	8,6 [2,2; 16,5]	0/6	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0776	
Diarrhö, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geografische Region						
Asien	23/149 (15,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/160 (15,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7533 (0,4218; 1,3454) 0,3356	0,0285

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Europa	13/54 (24,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/50 (12,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,9195 (0,7267; 5,0703) 0,1808	
Nordamerika	8/17 (47,1)	10,3 [1,5; n.b.]	1/17 (5,9)	17,8 [n.b.; n.b.]	7,8547 (0,9777; 63,106) 0,0218	
Restliche Welt	5/41 (12,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/36 13,9	n.b. [14,0; n.b.]	0,6980 (0,2002; 2,4328) 0,5702	
Finanzielle Schwierigkeiten, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						
< 3 Linien	39/188 (20,7)	n.b. [24,0; n.b.]	54/191 (28,3)	n.b. [13,9; n.b.]	0,5190 (0,3416; 0,7886) 0,0018	0,0143
≥ 3 Linien	19/73 (26,0)	23,5 [23,5; n.b.]	10/72 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,6103 (0,7436; 3,4871) 0,2244	
Übelkeit und Erbrechen, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	92/130 (70,8)	3,0 [1,6; 4,4]	62/130 (47,7)	8,59 [6,3; 9,9]	1,5256 [1,1000; 2,1157] 0,0121	0,0465
Milde Schädigung	74/92 (80,4)	1,5 [1,4; 2,8]	47/104 (45,2)	10,3 [6,6; n.b.]	2,5998 [1,7998; 3,7555] < 0,0001	
Moderate Schädigung	21/30 (70,0)	3,0 [1,5; 7,2]	5/22 (22,7)	n.b. [13,9; n.b.]	3,3756 [1,2698; 8,9734] 0,0096	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	114/212 (53,8)	8,9 [5,7; 15,7]	112/206 (54,4)	5,5 [4,2; 8,3]	0,7354 [0,5650; 0,9572] 0,0225	0,0127
≥ 65 Jahre	28/49 (57,1)	5,6 [1,5; n.b.]	25/57 (43,9)	10,4 [8,1; n.b.]	1,5217 [0,8860; 2,6137] 0,1296	
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geografische Region						
Asien	87/149 (58,4)	7,0 [5,1; 10,7]	78/160 (48,8)	8,3 [5,6; 11,8]	1,0239 [0,7531; 1,3922] 0,8781	0,0260
Europa	28/54 (51,9)	7,0 [2,9; n.b.]	28/50 (56,0)	5,5 [1,7; 12,5]	0,8041 [0,4749; 1,3615] 0,4128	
Nordamerika	12/17 (70,6)	3,1 [1,4; n.b.]	8/17 (47,1)	7,6 [1,5; n.b.]	1,3972 [0,5615; 3,4771] 0,4681	
Restliche Welt	15/41 (36,6)	n.b. [7,0; n.b.]	23/36 (63,9)	4,2 [1,7; 10,3]	0,3771 [0,1959; 0,7261] 0,0023	
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnie						
Asiatisch	88/152 (57,9)	7,0 [5,1; 10,7]	79/162 (48,8)	8,3 [5,6; 11,8]	1,0226 [0,7535; 1,3877] 0,8839	0,0379

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Schwarz oder Afroamerikanisch	7/10 (70,0)	4,2 [1,4; n.b.]	3/9 (33,3)	n.b. [2,8; n.b.]	2,3354 [0,6012; 9,0727] 0,2072	
Andere	14/28 (50,0)	14,0 [2,9; n.b.]	13/20 (65,0)	1,5 [1,4; 6,0]	0,4512 [0,2092; 0,9731] 0,0350	
Weiß	33/71 (46,5)	22,3 [3,0; n.b.]	42/72 (58,3)	5,6 [2,9; 10,3]	0,6265 [0,3942; 0,9957] 0,0441	
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Hormonrezeptor Status						
Negativ	76/126 (60,3)	5,8 [3,0; 8,5]	60/122 (49,2)	8,3 [4,6; 11,9]	1,1660 [0,8303; 1,6374] 0,3789	0,0201
Positiv	66/133 (49,6)	14,0 [7,0; n.b.]	76/139 (54,7)	6,1 [4,2; 10,3]	0,6656 [0,4771; 0,9284] 0,0163	
Schmerz, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Estrogenrezeptor Status						
Negativ	78/130 (60,0)	5,6 [3,0; 8,5]	63/128 (49,2)	8,3 [4,3; 11,9]	1,1555 [0,8284; 1,6118] 0,3968	0,0164
Positiv	64/129 (49,6)	14,0 [7,0; n.b.]	73/132 (55,3)	6,1 [4,2; 8,9]	0,6426 [0,4573; 0,9030] 0,0105	
Dyspnoe, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ZNS-Metastasen zur Baseline						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Ja	11/43 (25,6)	n.b. [15,8; n.b.]	17/39 (43,6)	6,9 [2,9; n.b.]	0,3883 [0,1763; 0,8552] 0,0157	0,0264
Nein	90/218 (41,3)	18,6 [13,8; n.b.]	81/224 (36,2)	15,2 [13,8; n.b.]	0,9540 [0,7049; 1,2912] 0,7595	
Dyspnoe, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	77/212 (36,3)	n.b. [16,6; n.b.]	80/206 (38,8)	14,3 [8,4; n.b.]	0,7107 [0,5172; 0,9764] 0,0349	0,0207
≥ 65 Jahre	24/49 (49,0)	10,7 [4,2; n.b.]	18/57 (31,6)	20,5 [14,8; n.b.]	1,6454 [0,8904; 3,0408] 0,1115	
Dyspnoe, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						
< 3 Linien	67/188 (35,6)	n.b. [18,6; n.b.]	76/191 (39,8)	14,8 [7,3; n.b.]	0,7176 [0,5152; 0,9996] 0,0489	0,0323
≥ 3 Linien	34/73 (46,6)	15,8 [8,8; n.b.]	22/72 (30,6)	15,2 [11,7; n.b.]	1,2672 [0,7358; 2,1822] 0,3944	
Dyspnoe, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	43/130 (33,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	52/130 (40,0)	13,8 [7,0; n.b.]	0,5834 [0,3856; 0,8828] 0,0100	0,0267

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Milde Schädigung	43/92 (46,7)	15,6 [10,7; 18,6]	41/104 (39,4)	20,5 [7,3; n.b.]	1,0684 [0,6952; 1,6419] 0,7612	
Moderate Schädigung	13/30 (43,3)	14,5 [4,5; n.b.]	4/22 (18,2)	n.b. [4,2; n.b.]	1,9974 [0,6510; 6,1279] 0,2173	
Obstipation, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung						
< 3 Linien	107/156 (68,6)	4,2 [3,1; 5,8]	81/152 (53,3)	7,0 [5,6; 9,8]	1,2576 [0,9395; 1,6834] 0,1210	0,0347
≥ 3 Linien	4/6 (66,7)	10,4 [2,2; n.b.]	0/6 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der Symptomskala. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten war.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und einen Vorteil unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; ZNS: Zentrales Nervensystem; n,b.: nicht bestimmbar.

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-88 dargestellt. Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt befinden sich in Abbildung 4-128 bis Abbildung 4-180.

Alter

Für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen" des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe „Alter" in der Kategorie „< 75 Jahre" im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 2,1397 (95 %-KI [1,6097; 2,8443], p < 0,0001). In der Kategorie „≥ 75 Jahre" konnte das Hazard Ratio nicht bestimmt werden (HR = n.b. 95 %-KI [n.b.; n.b.]; p = 0,0228). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0417).

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Schmerz" des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Alter" in der Kategorie „< 65 Jahre" im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6994 (95 %-KI [0,5087; 0,9616]; p = 0,0270). In der Kategorie „≥ 65 Jahre" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 2,0107 (95 %-KI [1,0538; 3,8363]; p = 0,0310). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0031).

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Dyspnoe" des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Alter" in der Kategorie „< 65 Jahre" im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6903 (95 %-KI [0,4639; 1,0272]; p = 0,0662). In der Kategorie „≥ 65 Jahre" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,6022 (95 %-KI [0,7881; 3,2572]; p = 0,1922). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0354).

Für die Symptomskala „Obstipation" des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe „Alter" in der Kategorie „< 75 Jahre" im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 1,2267 (95 %-KI [0,9172; 1,6406], p = 0,1656). In der Kategorie „≥ 75 Jahre" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 0,2636 (95 %-KI [0,0526; 1,3201]; p = 0,0820). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0180).

Geografische Region

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Diarrhö" des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Geografische Region" in der Kategorie „Asien" im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7533 (95 %-KI [0,4218; 1,3454]; p = 0,3356). In der Kategorie „Europa" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,9195 (95 %-KI [0,7267; 5,0703]; p = 0,1808). In der Kategorie „Nordamerika" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 7,8547 (95 %-KI [0,9777; 63,106]; p = 0,0218). In der Kategorie „Restliche Welt" zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 0,6980 (95 %-KI [0,2002; 2,4328]; p = 0,5702). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0285).

ECOG-Performanzstatus

Für die Symptomskala „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“ in der Kategorie „0“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7155 (95 %-KI [0,5009; 1,0219], p = 0,0644). In der Kategorie „1“ zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,2350 (95 %-KI [0,7542; 2,0224]; p = 0,4011). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0455).

Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „< 3“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,5190 (95 %-KI [0,3416; 0,7886]; p = 0,0018). In der Kategorie „≥ 3“ zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 1,6103 (95 %-KI [0,7436; 3,4871]; p = 0,2244). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0143).

Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Insomnie“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“ in der Kategorie „< 3“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7946 (95 %-KI [0,5244; 1,2038], p = 0,2772). In der Kategorie „≥ 3“ zeigte sich zwischen den Studienarmen ein Hazard Ratio von 0,0000 95 %-KI [n.b.; n.b.]; p = 0,0624). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0320).

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Appetitlosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“ in der Kategorie „< 3“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 1,3309 (95 %-KI [0,9105; 1,9453], p = 0,1408). In der Kategorie „≥ 3“ konnte das Hazard Ratio nicht bestimmt werden (HR = n.b. 95 %-KI [n.b.; n.b.]; p = 0,0532). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0278).

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“ in der Kategorie „< 3“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 1,0922 (95 %-KI [0,7764; 1,5364], p = 0,6009). In der Kategorie „≥ 3“ konnte das Hazard Ratio nicht bestimmt werden (HR = n.b. 95 %-KI [n.b.; n.b.]; p = 0,0776). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0357).

Nierenschädigung zur Baseline

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,5336 (95 %-KI [0,3154; 0,9026]; p = 0,0174). In der Kategorie „Milde Schädigung“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 1,0834 (95 %-KI [0,6477; 1,8120]; p = 0,7598) und der Kategorie „Moderate Schädigung“ ein Hazard Ratio von 3,0522 (95 %-KI [0,6674; 13,959]; p = 0,1301) im Vergleich beider Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0209).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Im Fall der hohen Zahl an Einzelskalen des EORTC QLQ Instruments ist dies weiterhin auch dann als wahrscheinlich zu betrachten, wenn potenzielle Effektmodifikationen innerhalb einer betrachteten Subgruppe zwischen den unterschiedlichen Einzelskalen nicht gleichgerichtet sind und gegebenenfalls sogar widersprüchlich erscheinen.

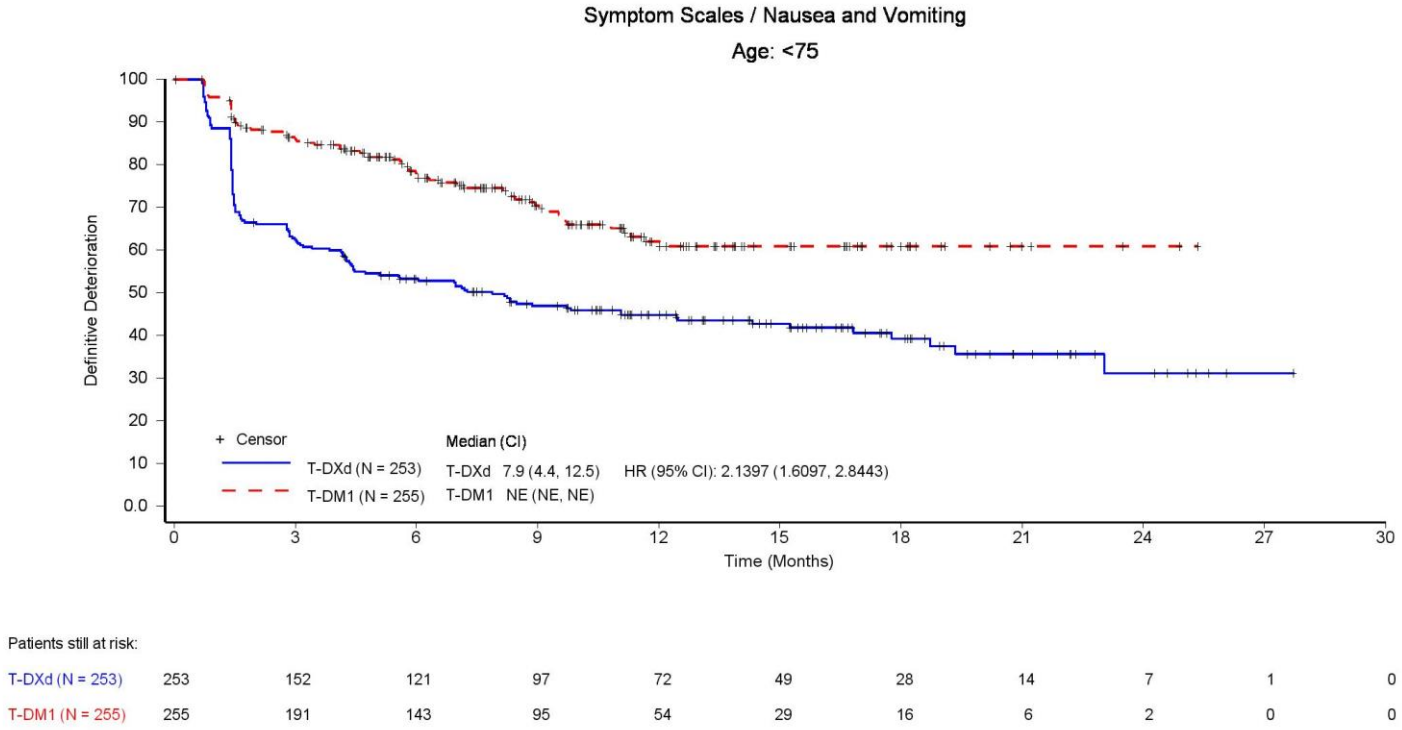


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75 Jahre“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

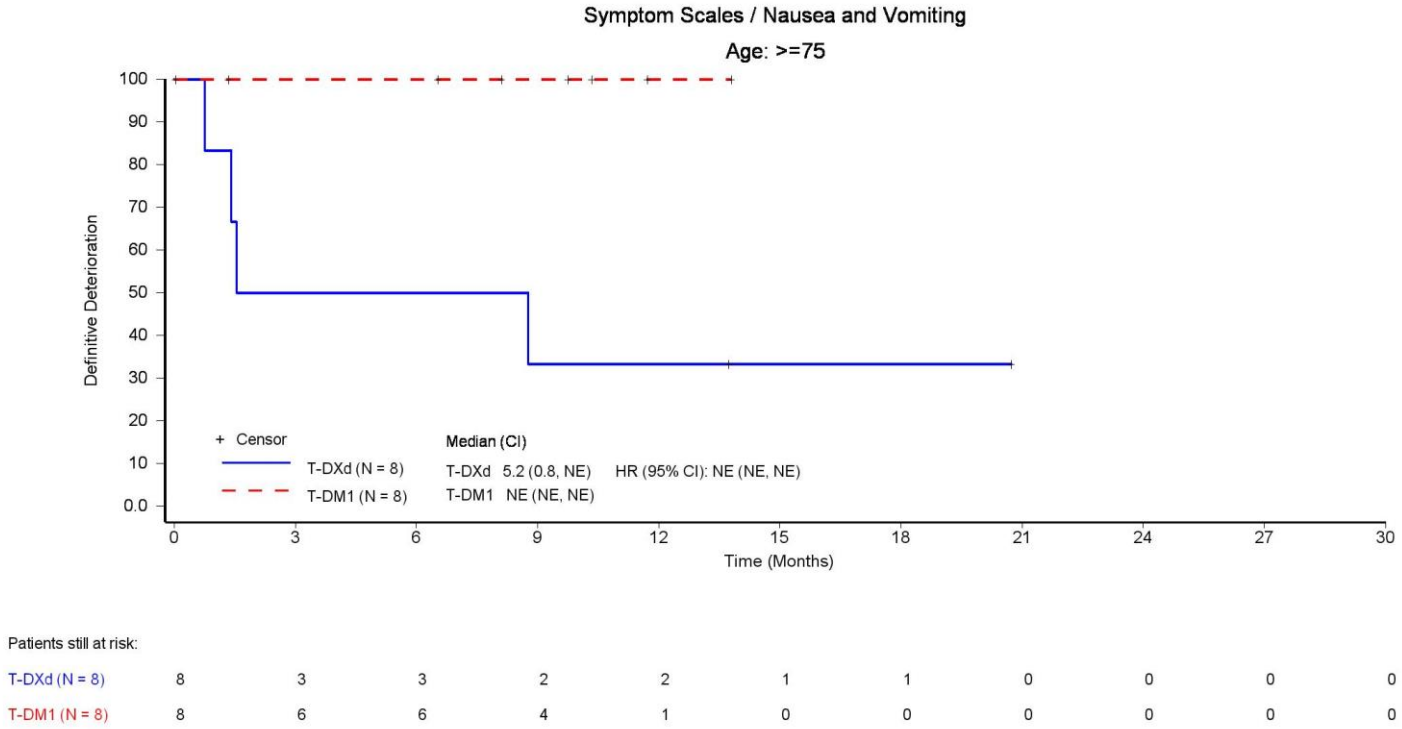


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75 Jahre“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

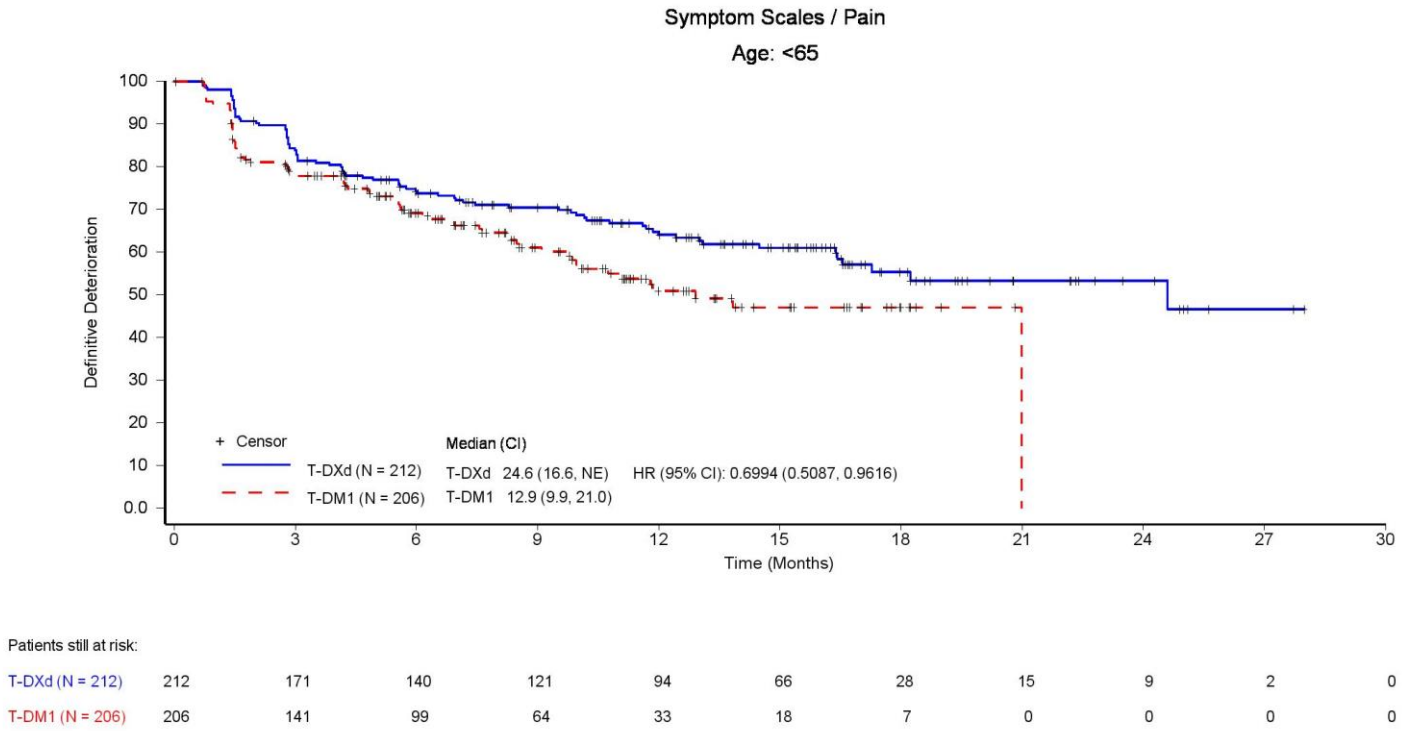


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

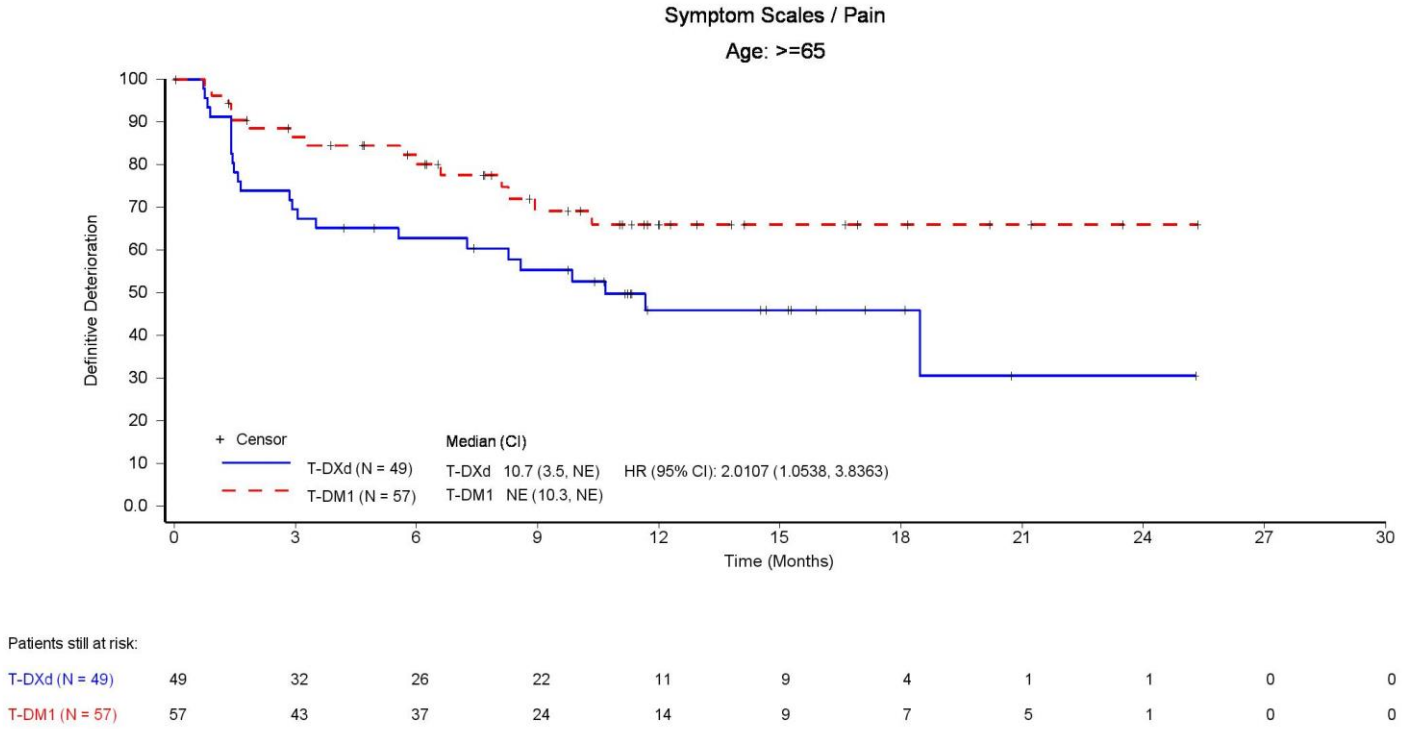


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

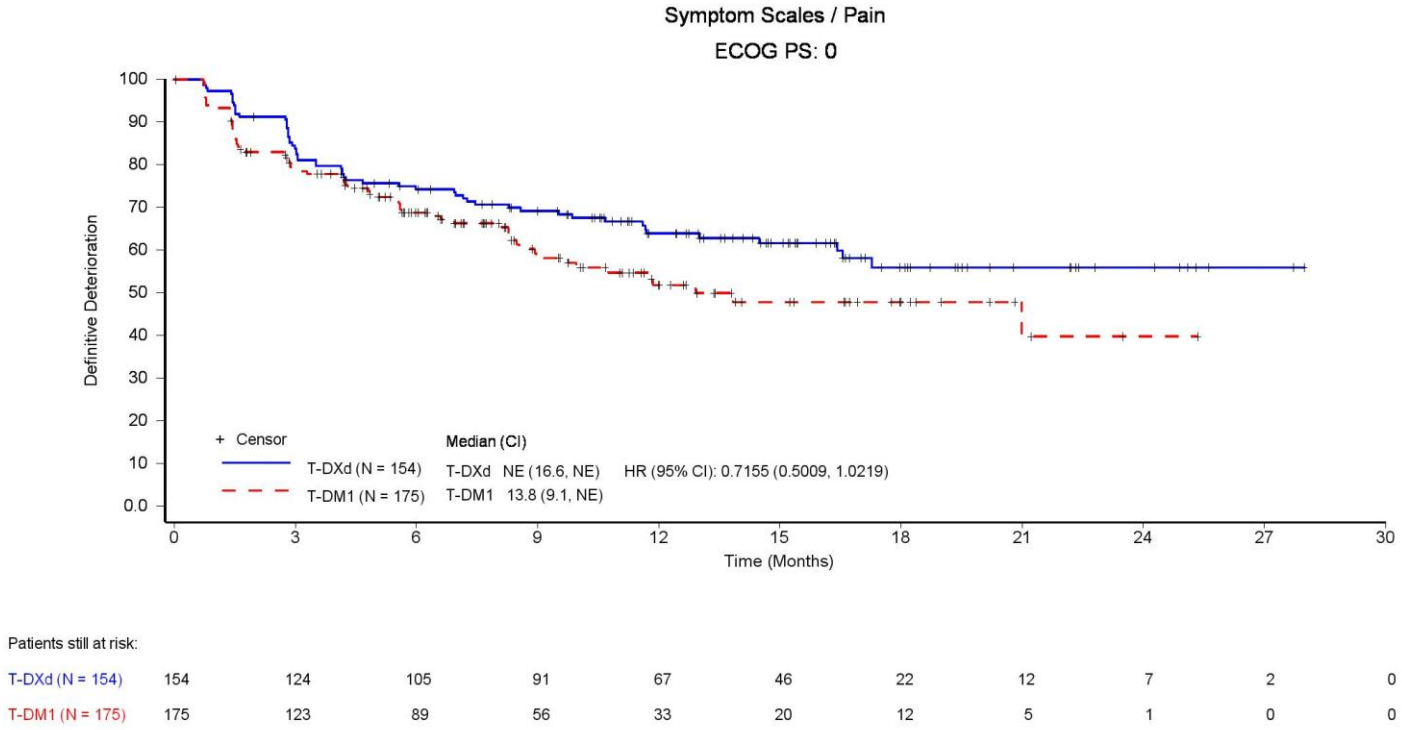


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

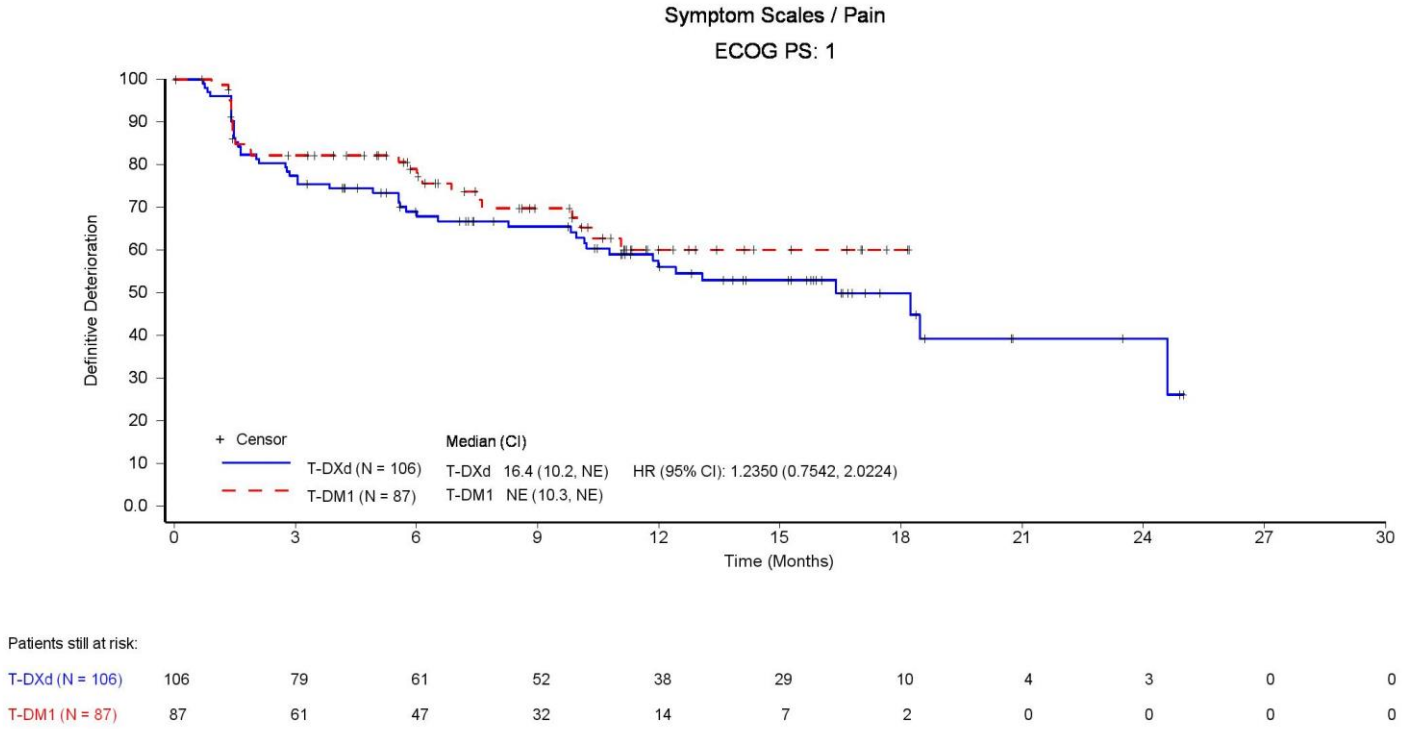


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Symptomskala „Schmerz“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

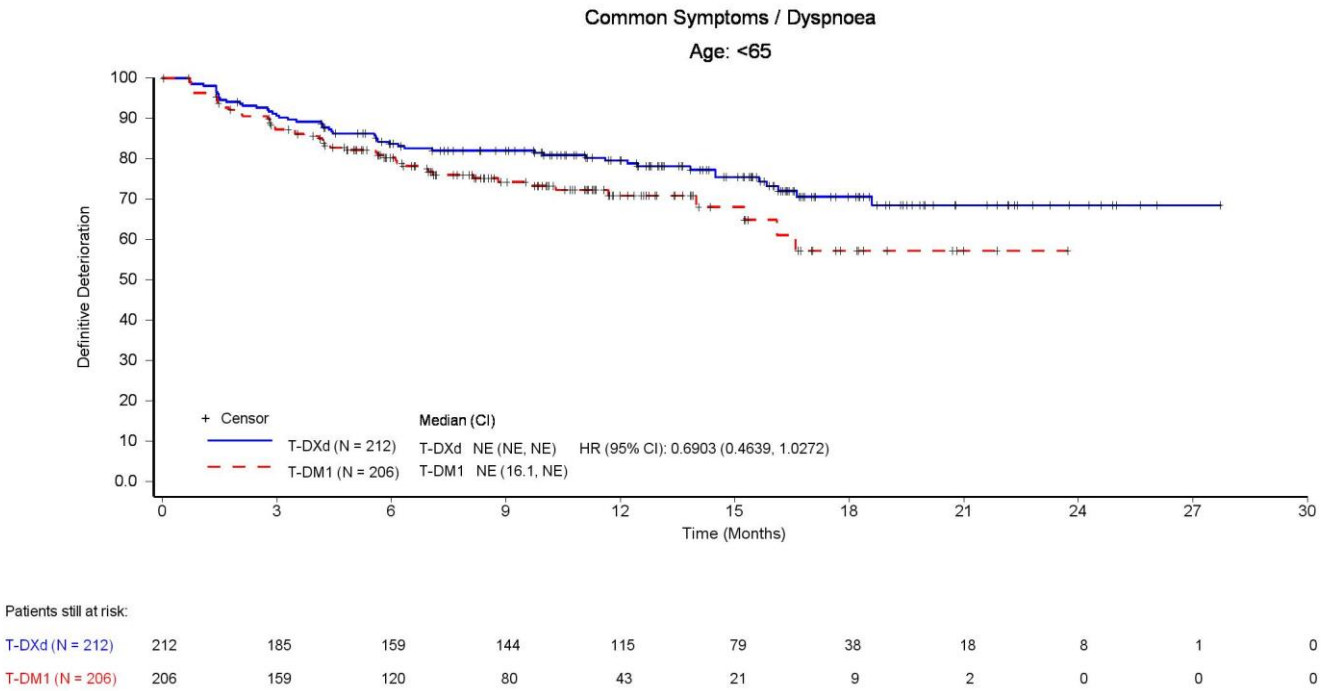


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

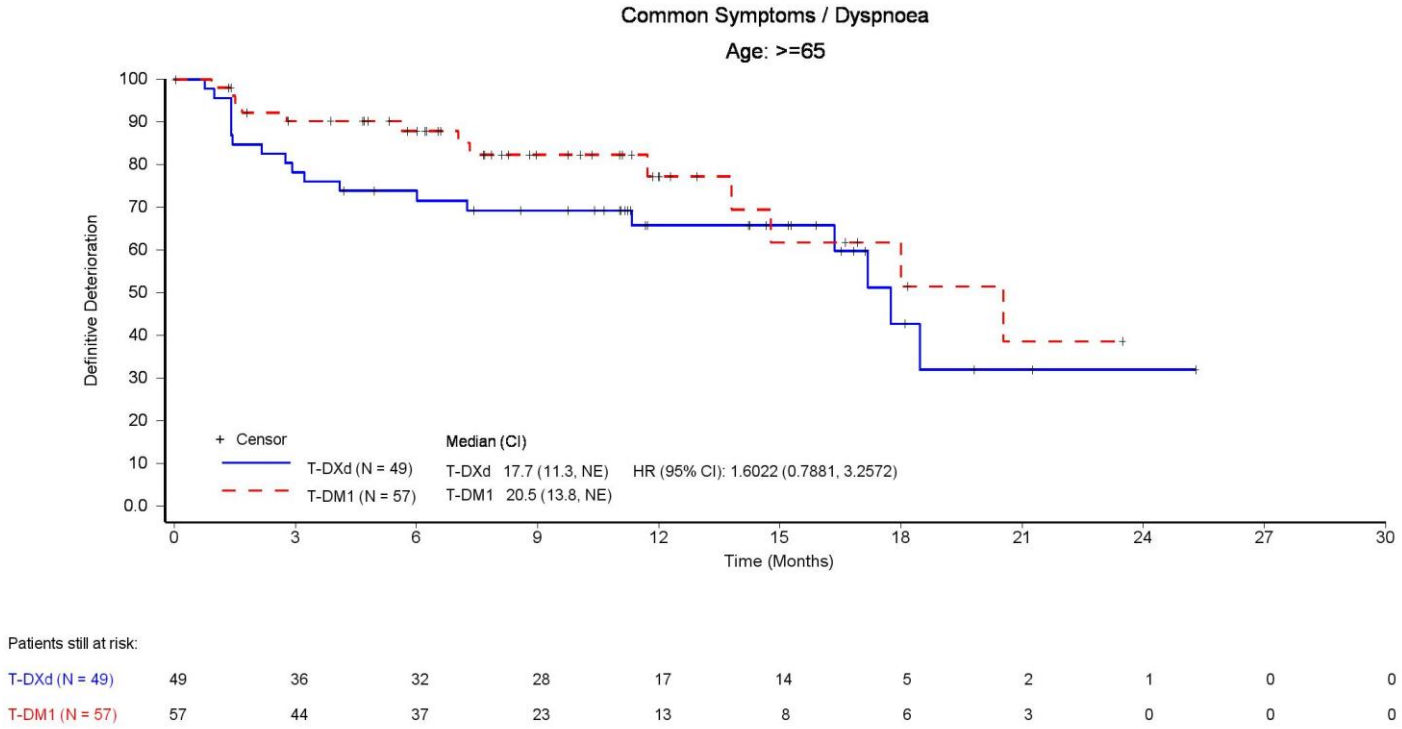


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

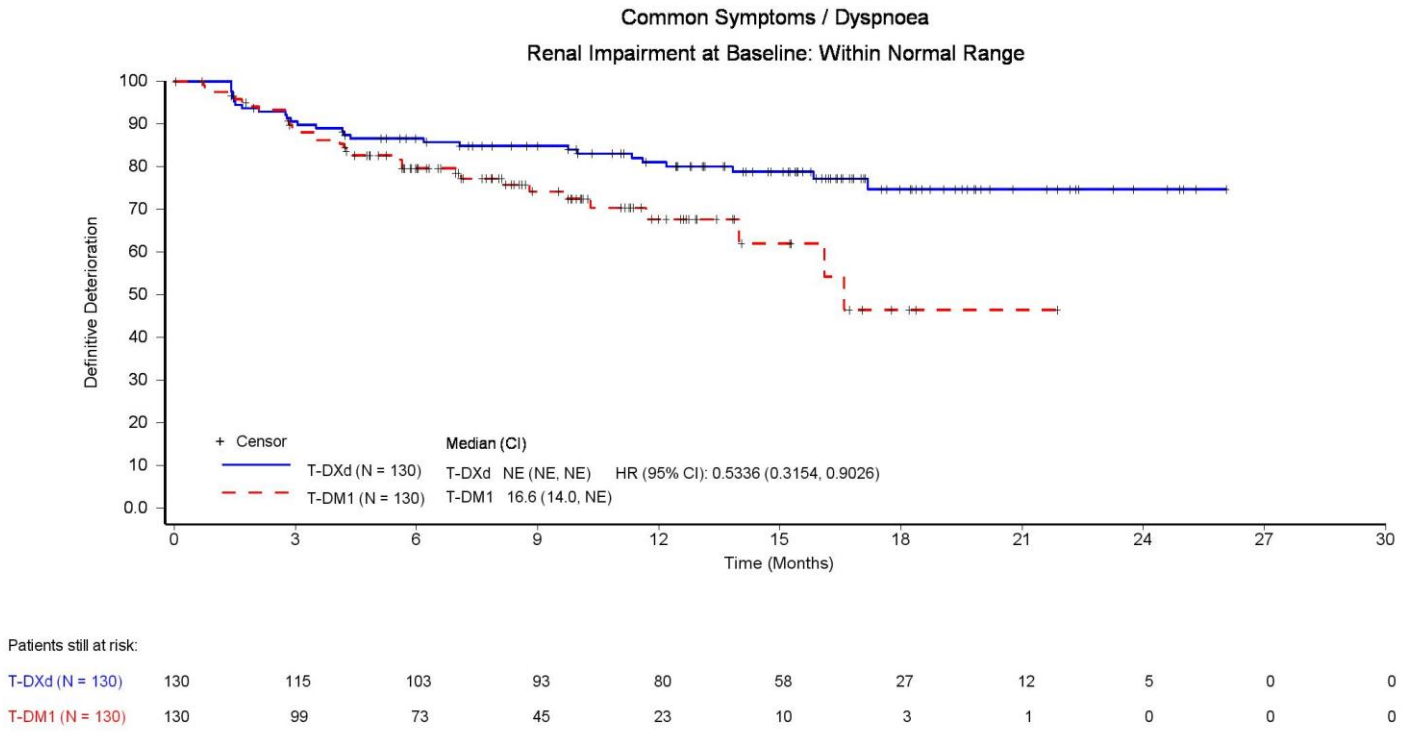


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

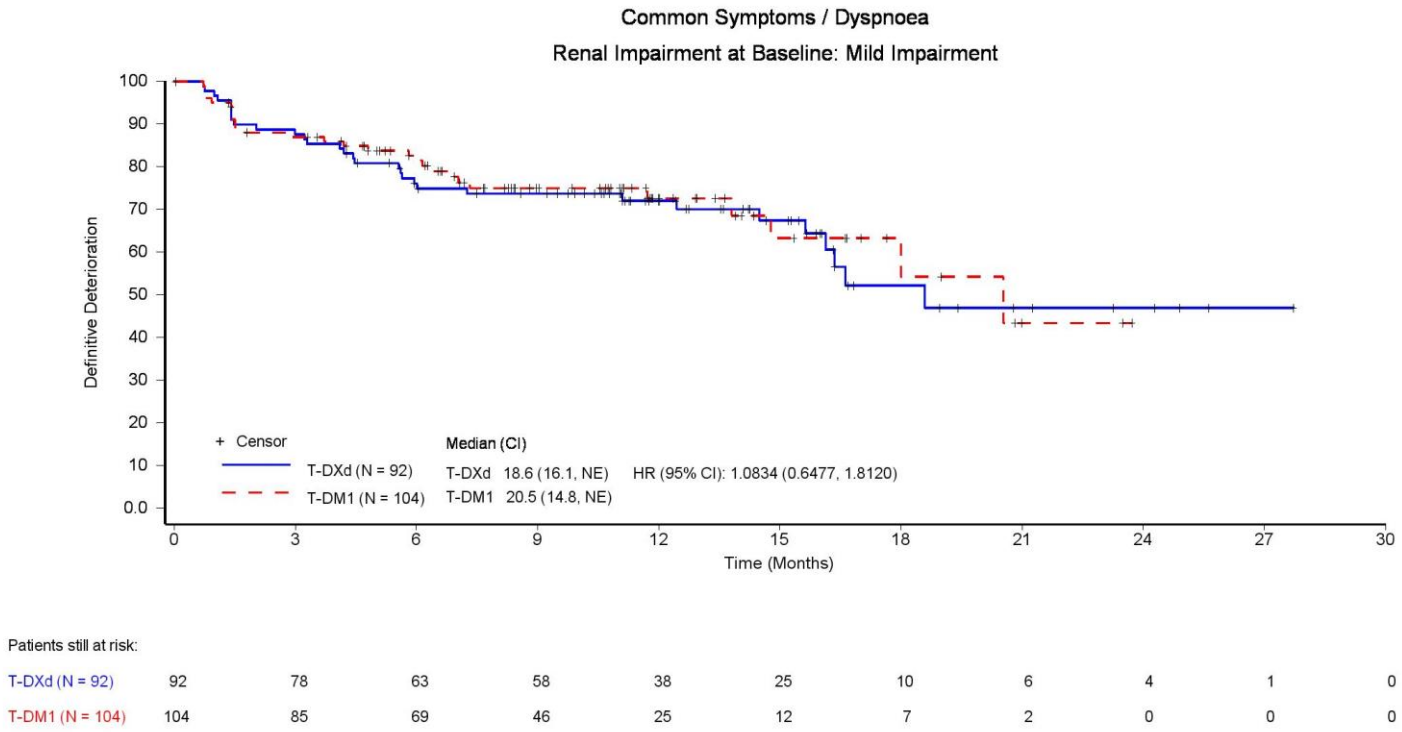


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

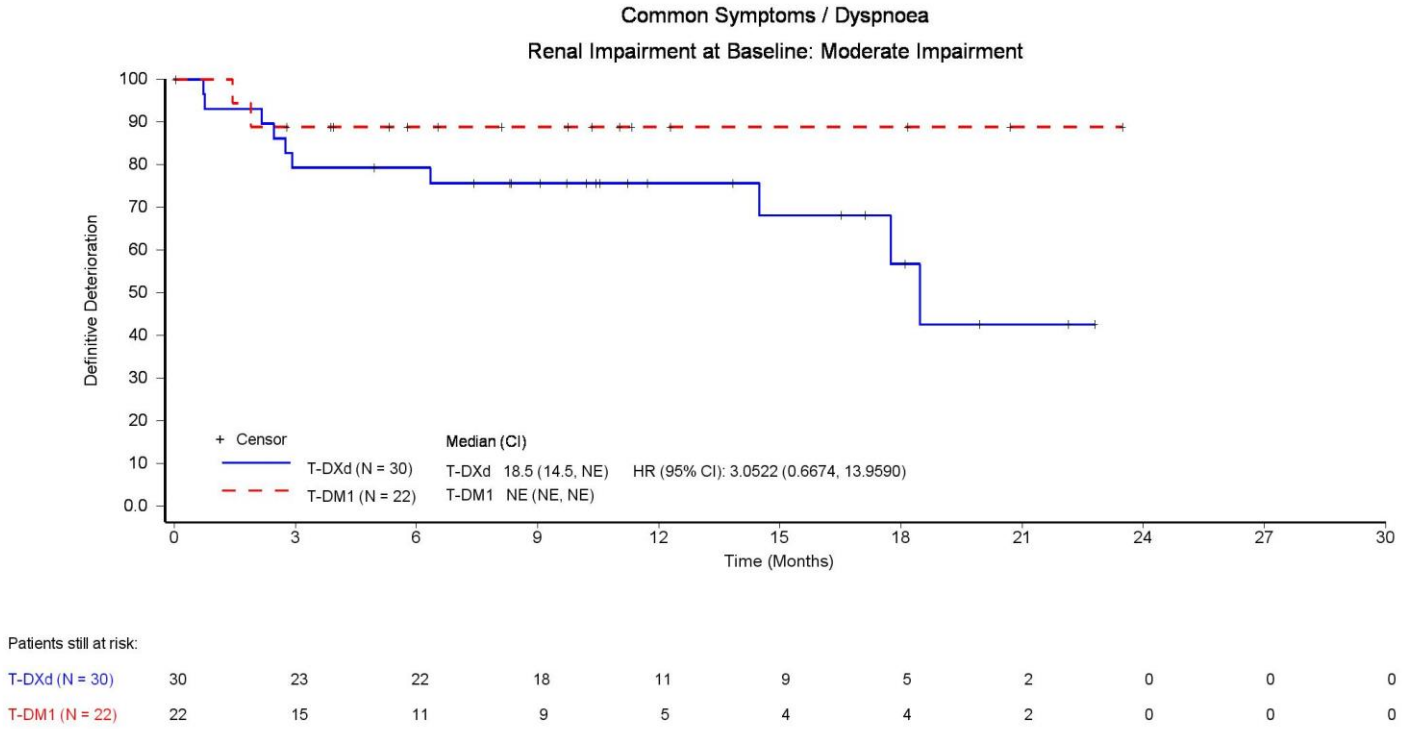


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

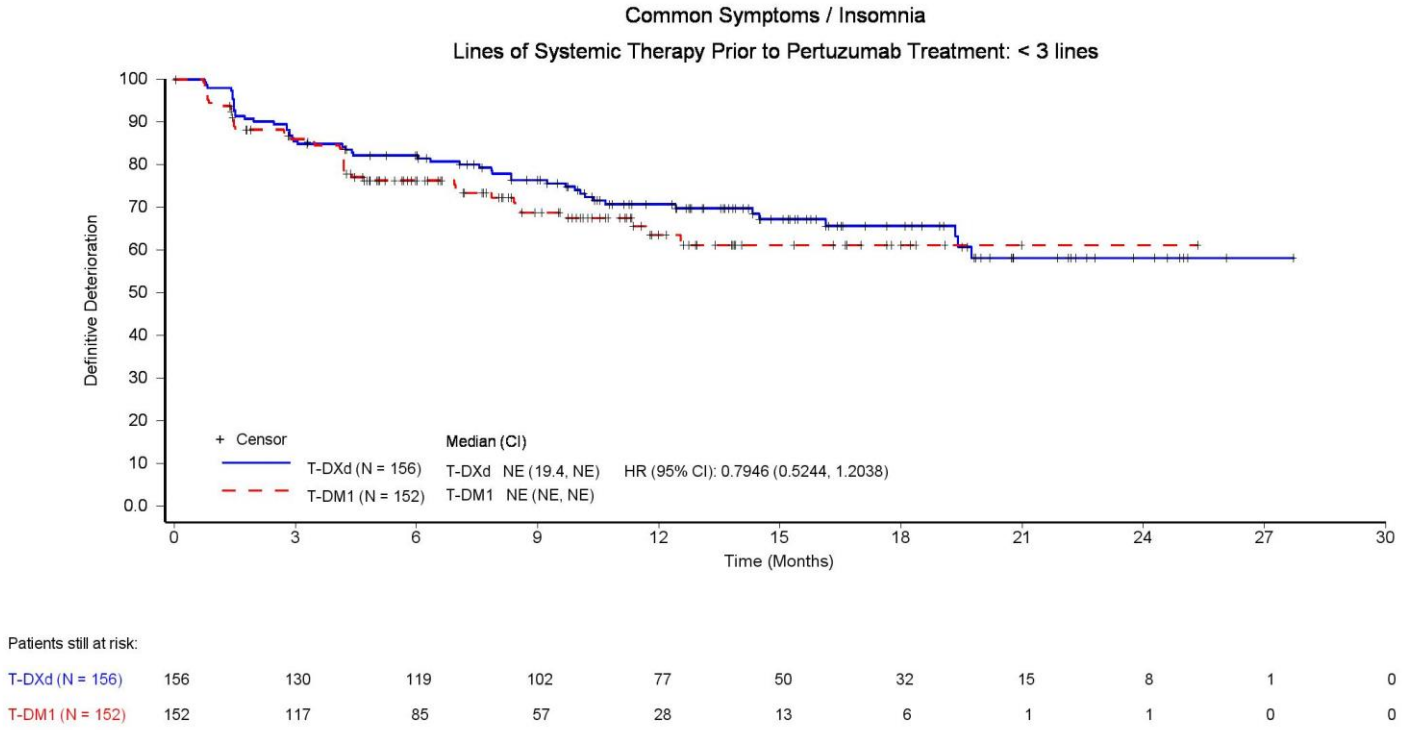


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Insomnie“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

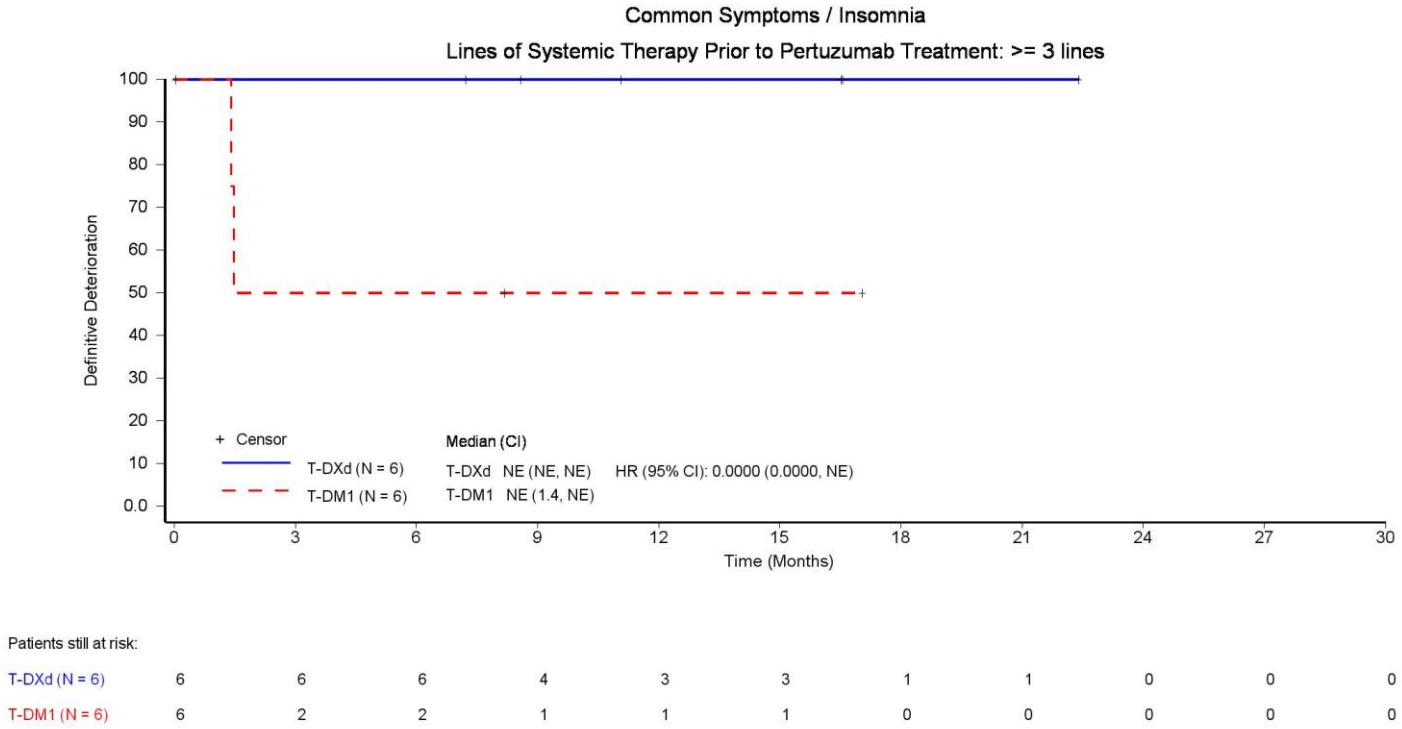


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Insomnie“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

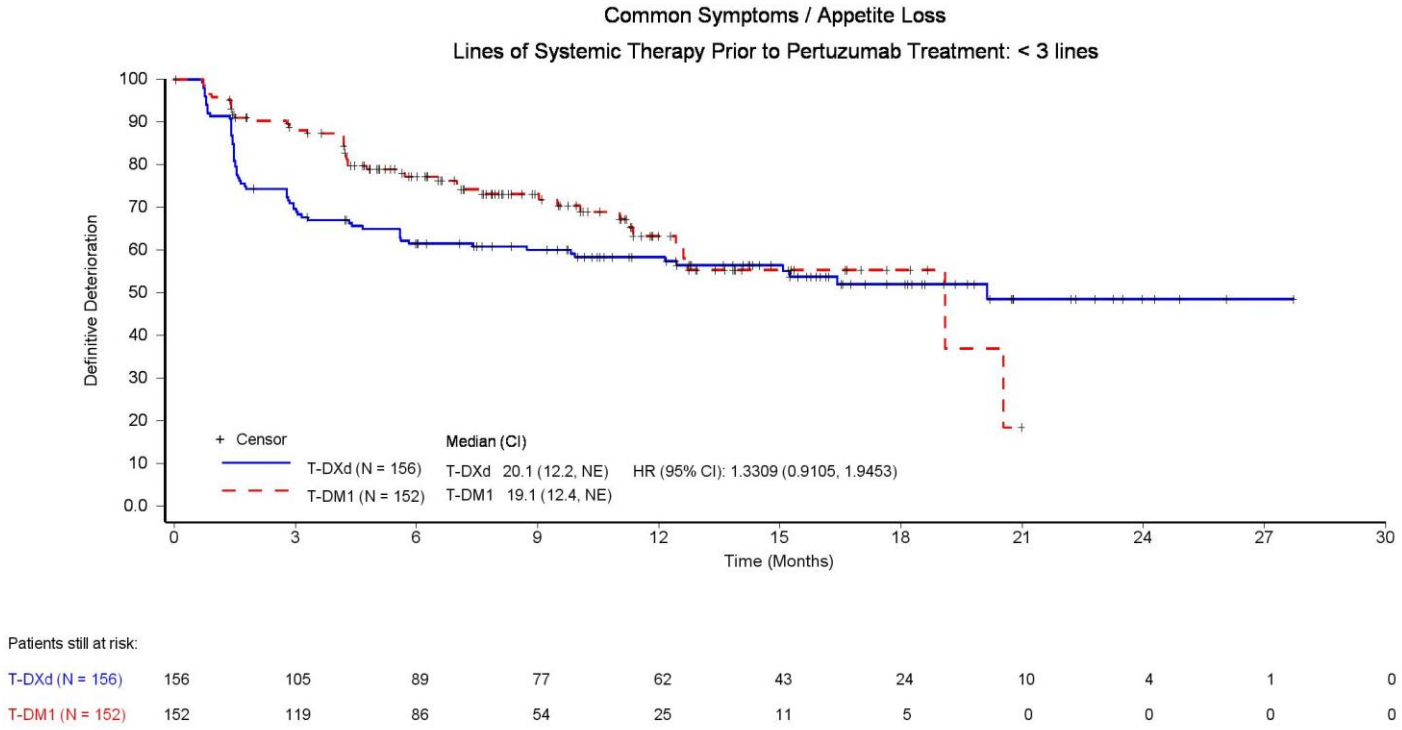


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Appetitlosigkeit“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, NE: nicht bestimmt.

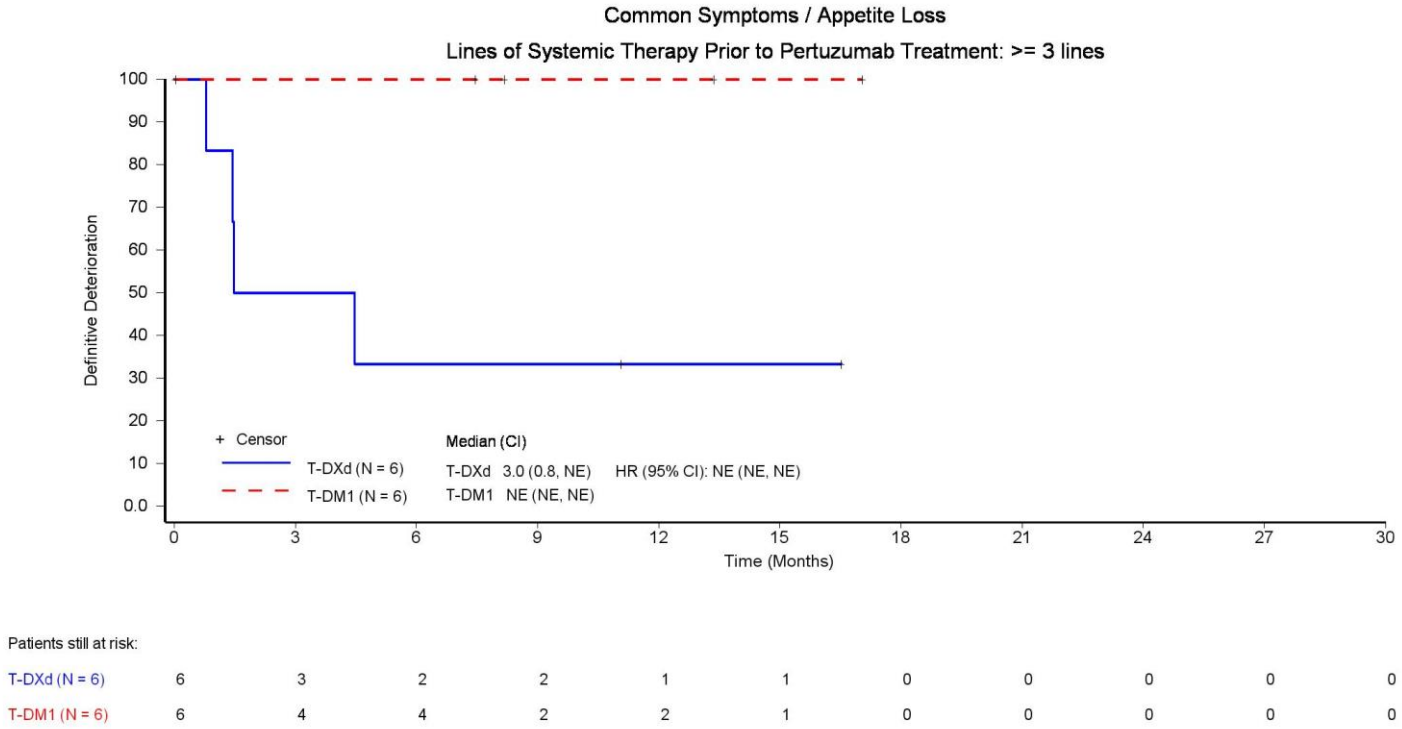


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Appetitlosigkeit“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

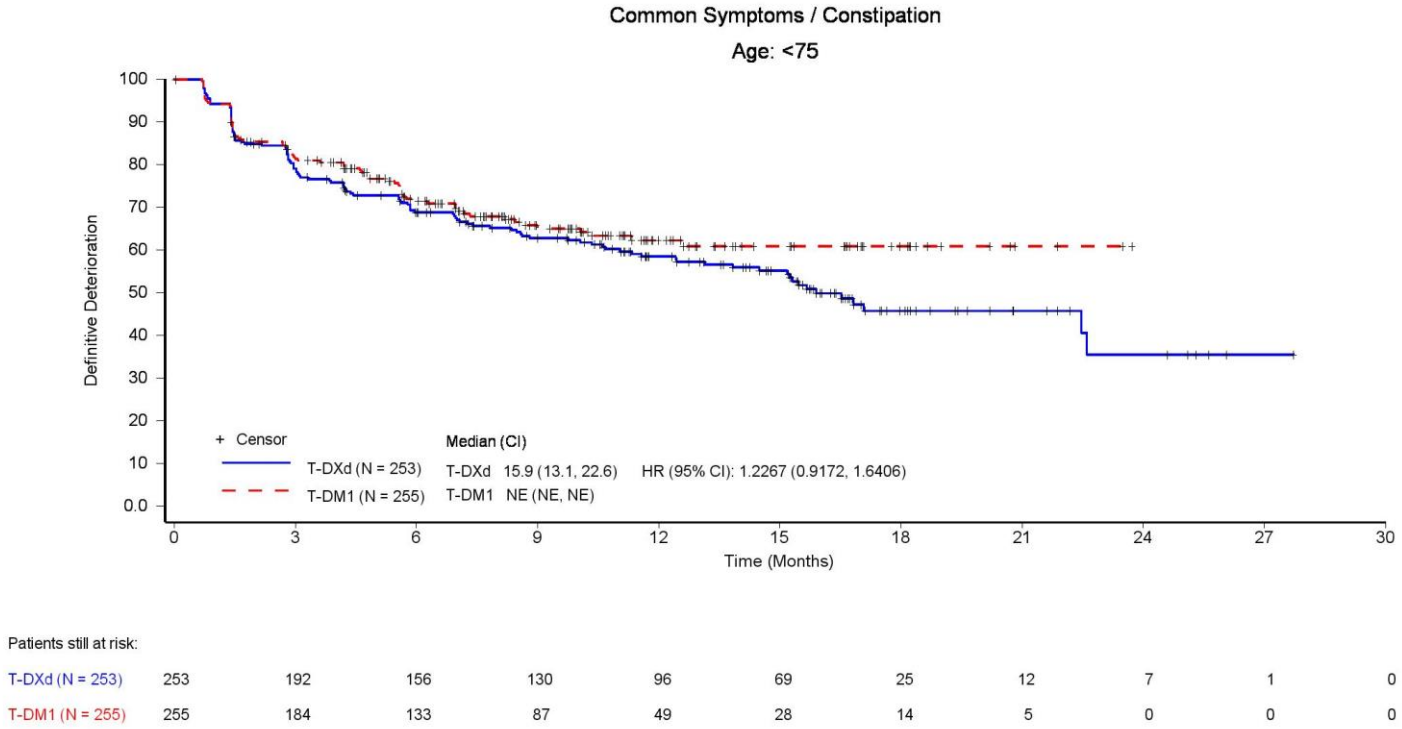


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

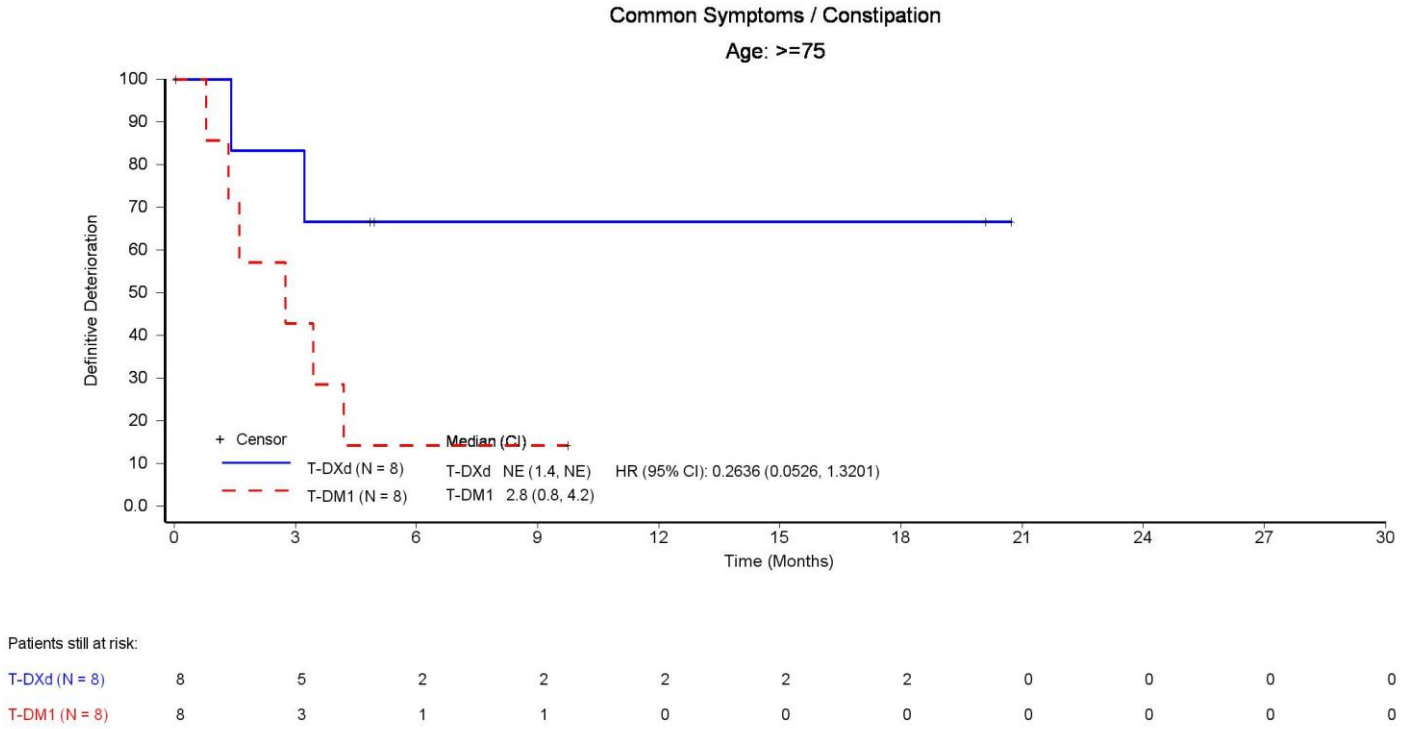


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

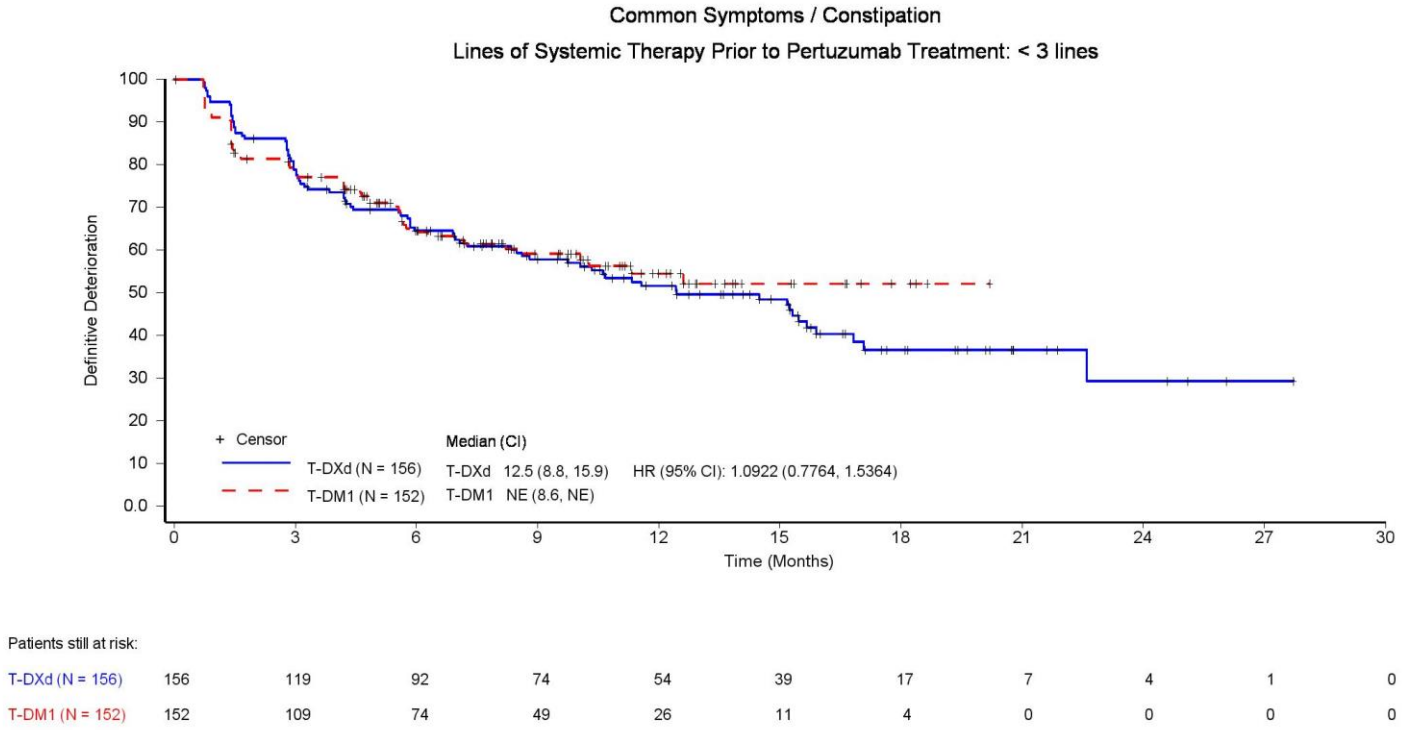


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

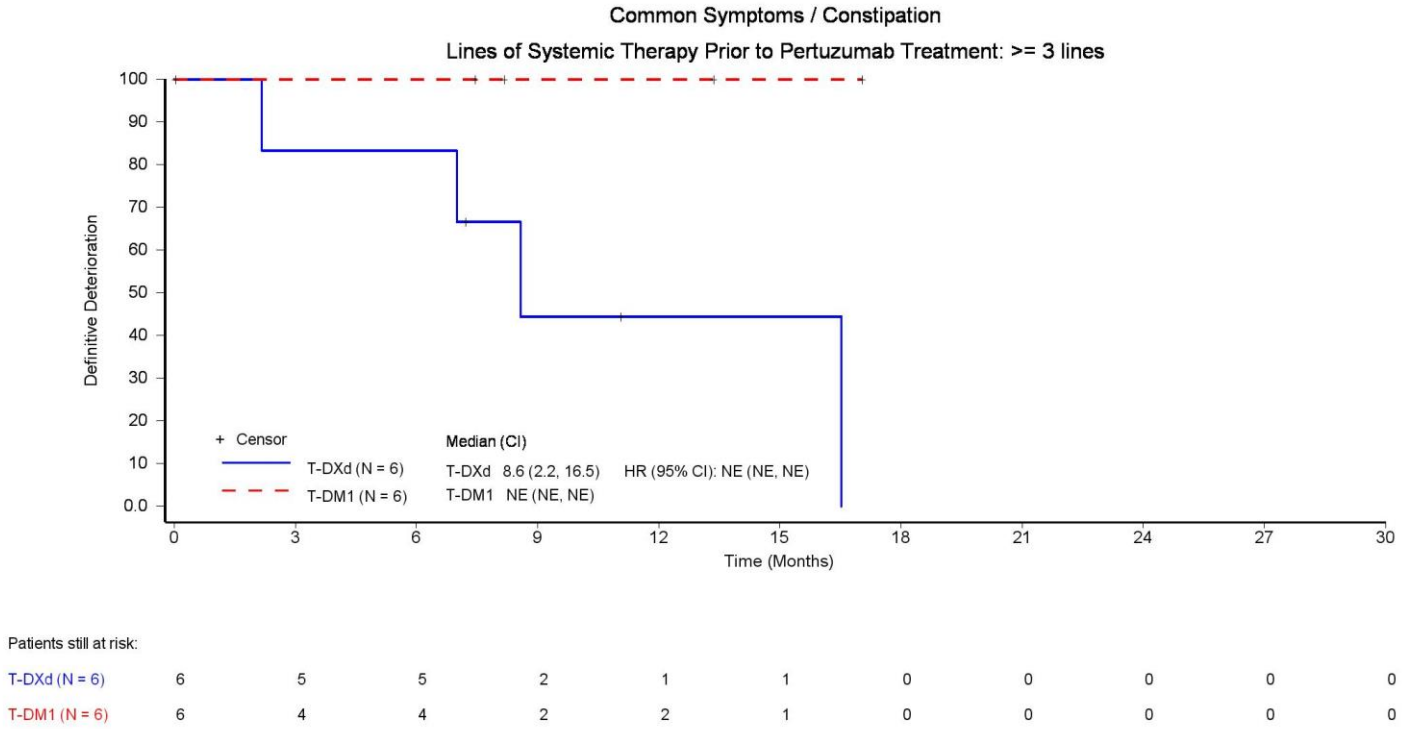


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: Nicht bestimmt.

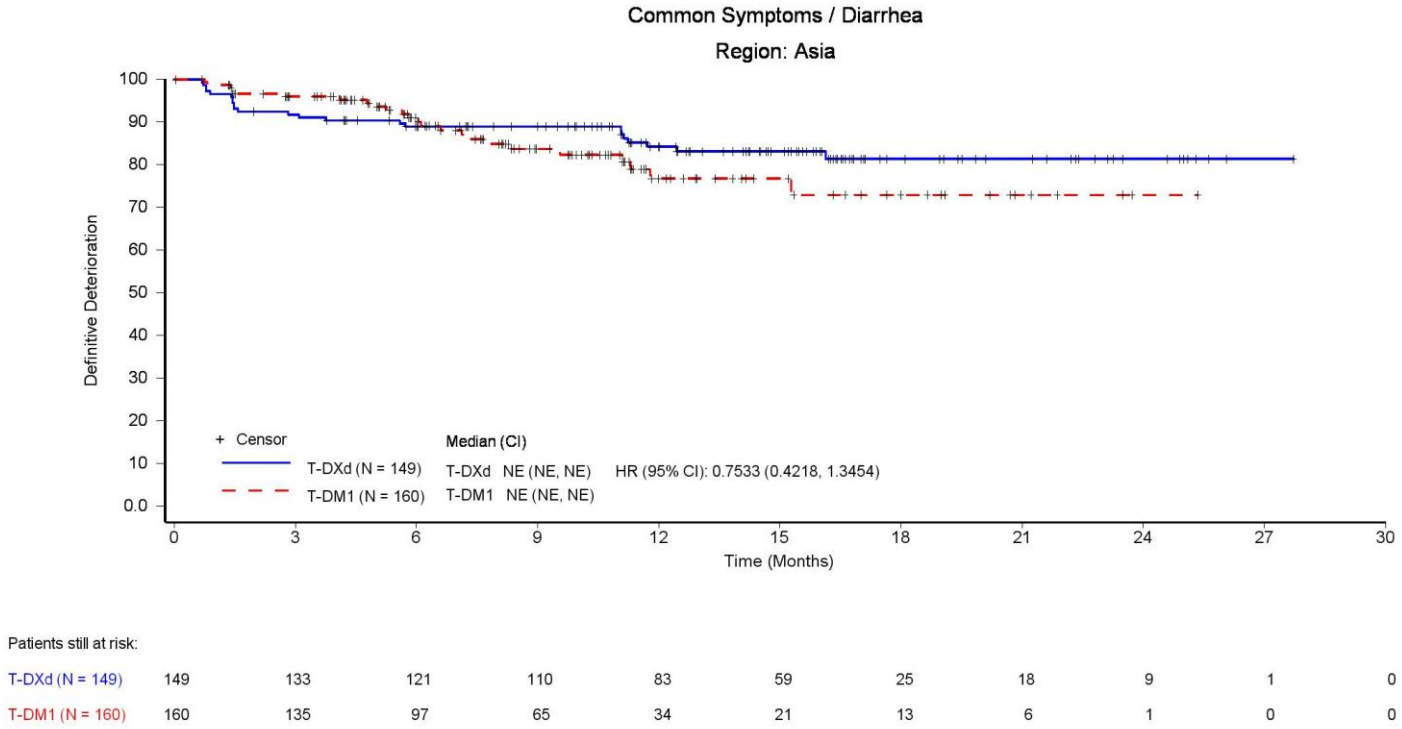


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

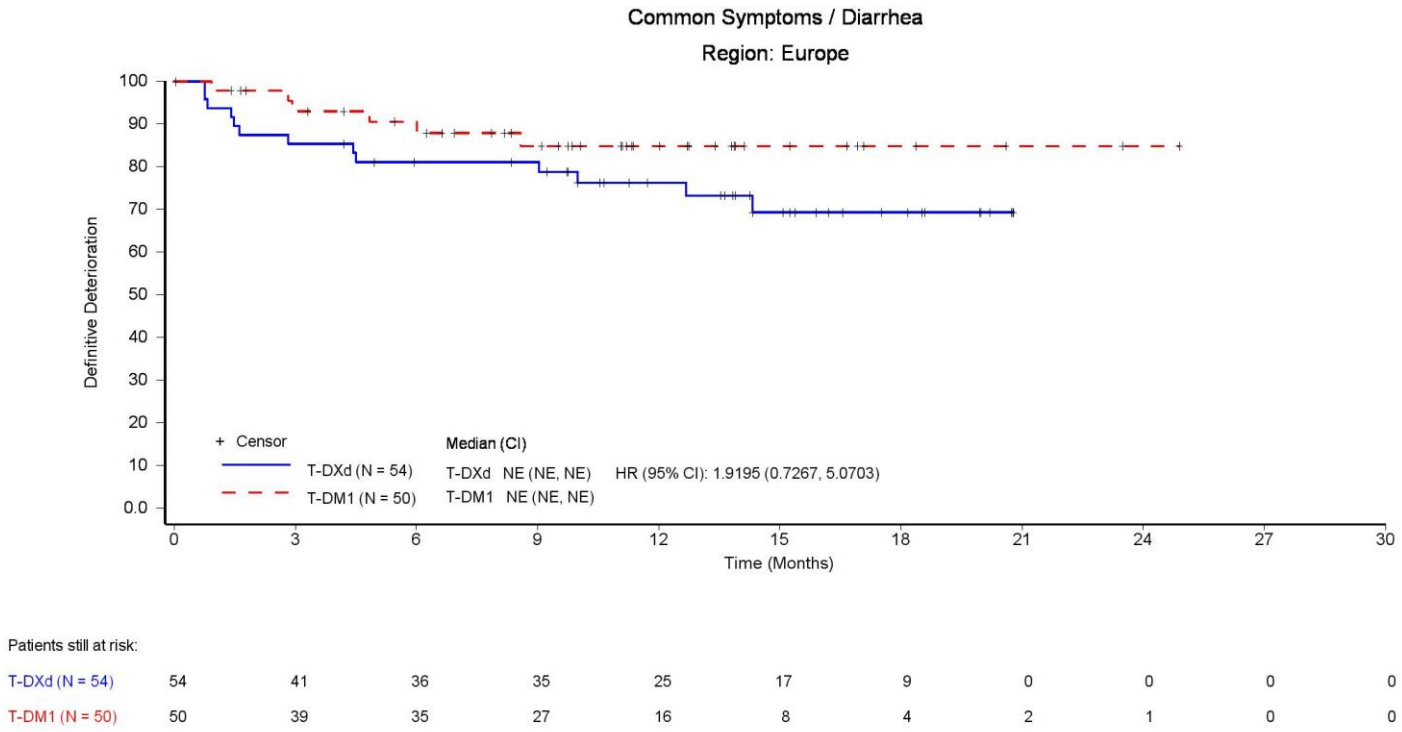


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

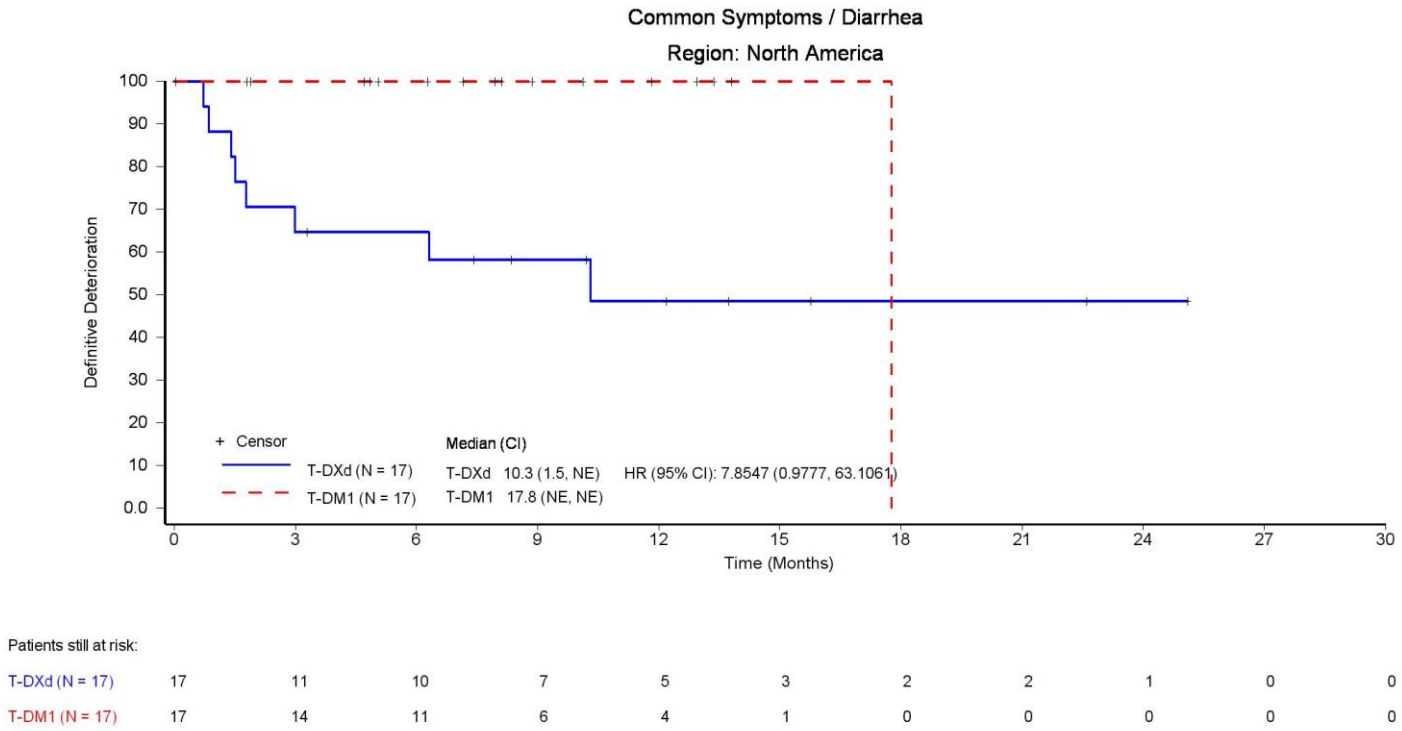


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

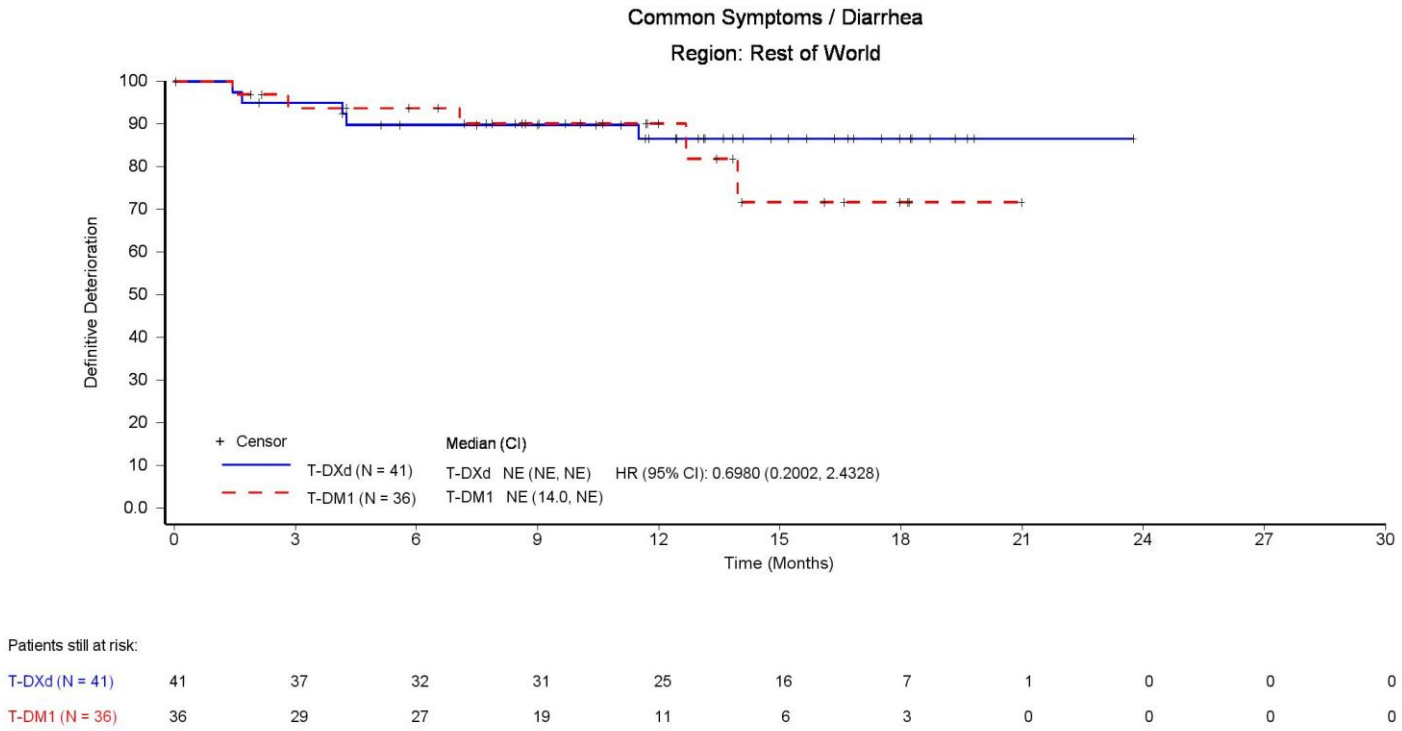


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Symptomskala „Diarrhö“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

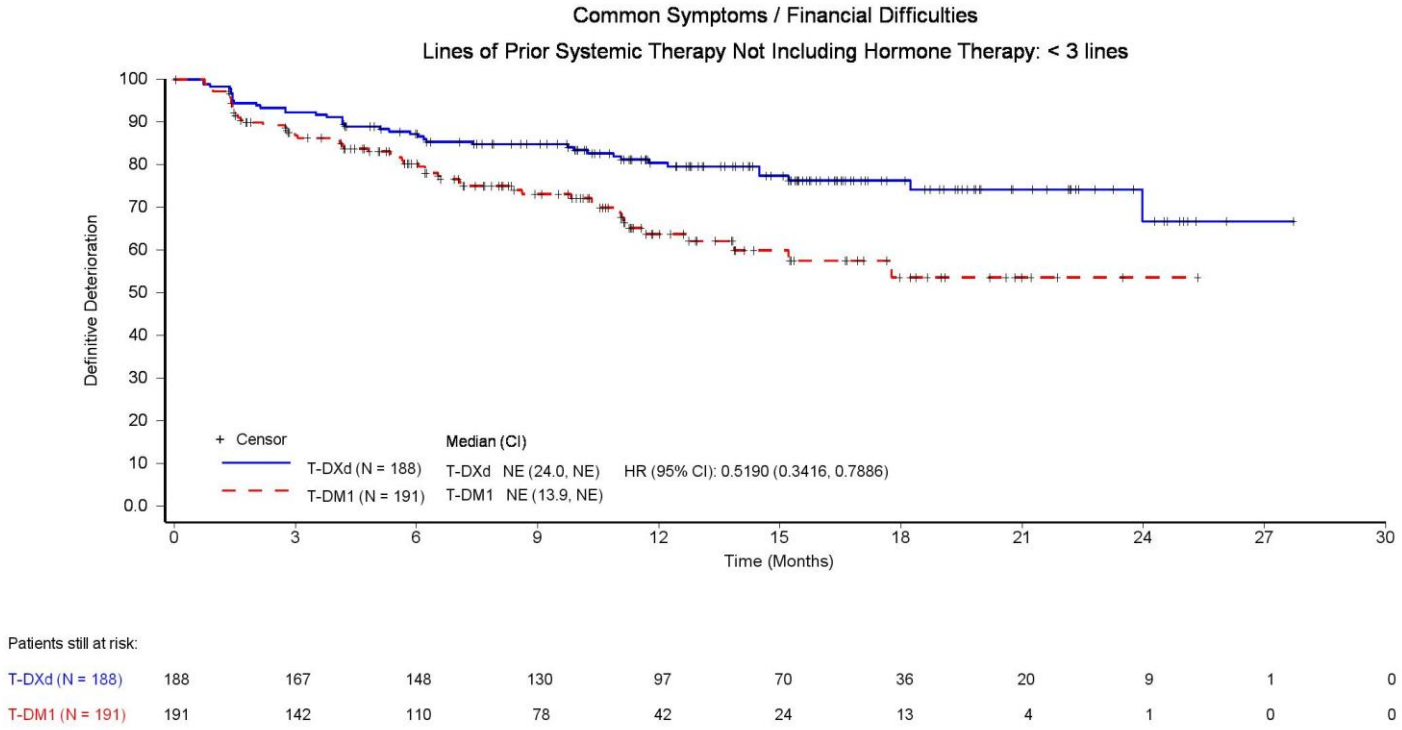


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systematischen Therapie (ohne Hormontherapien)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

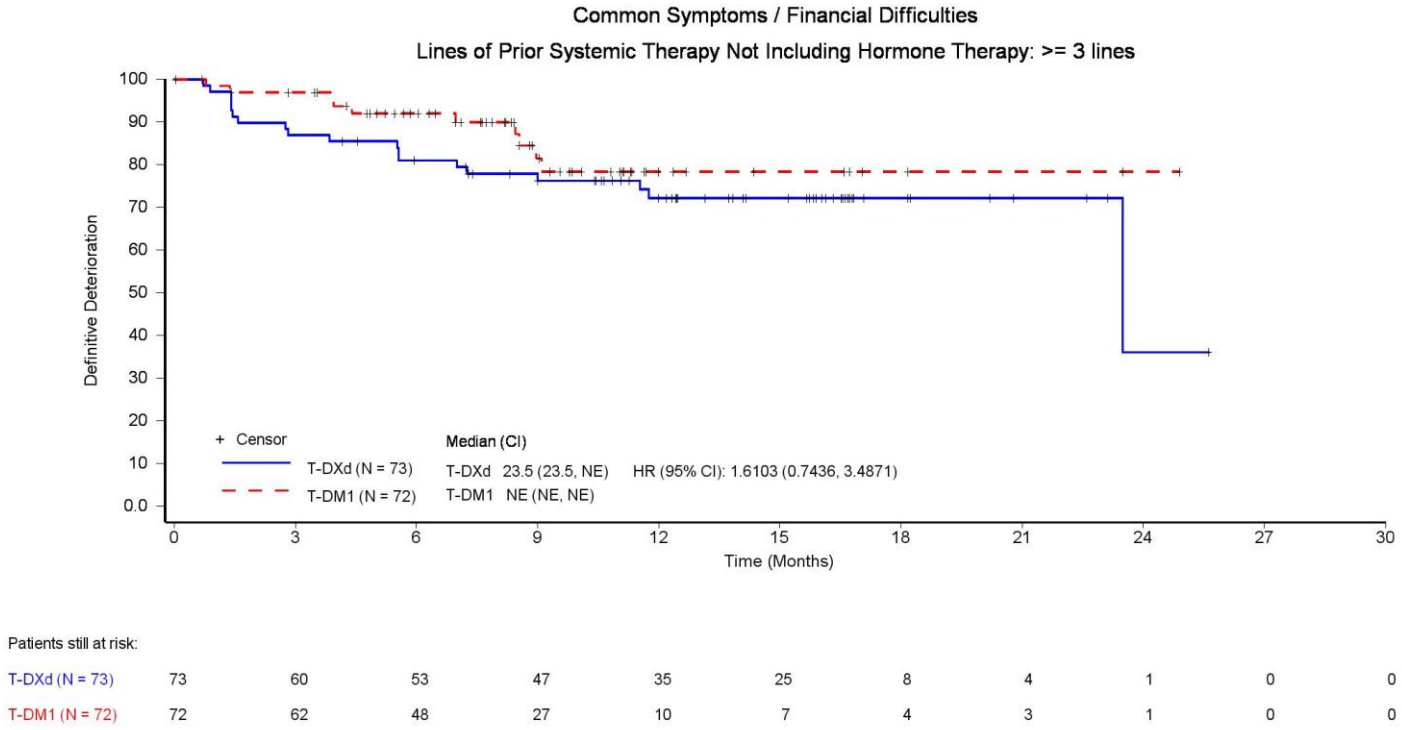
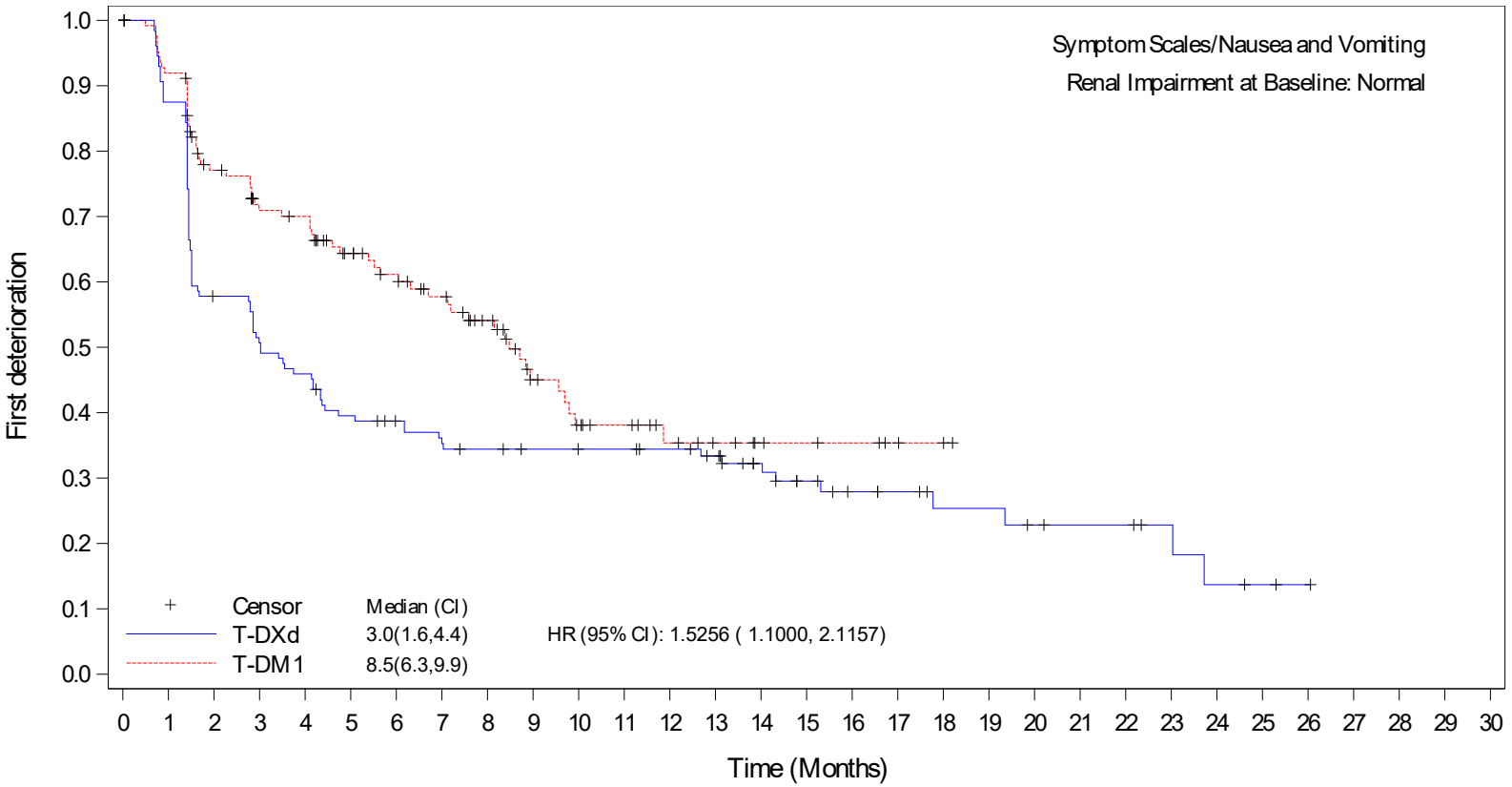


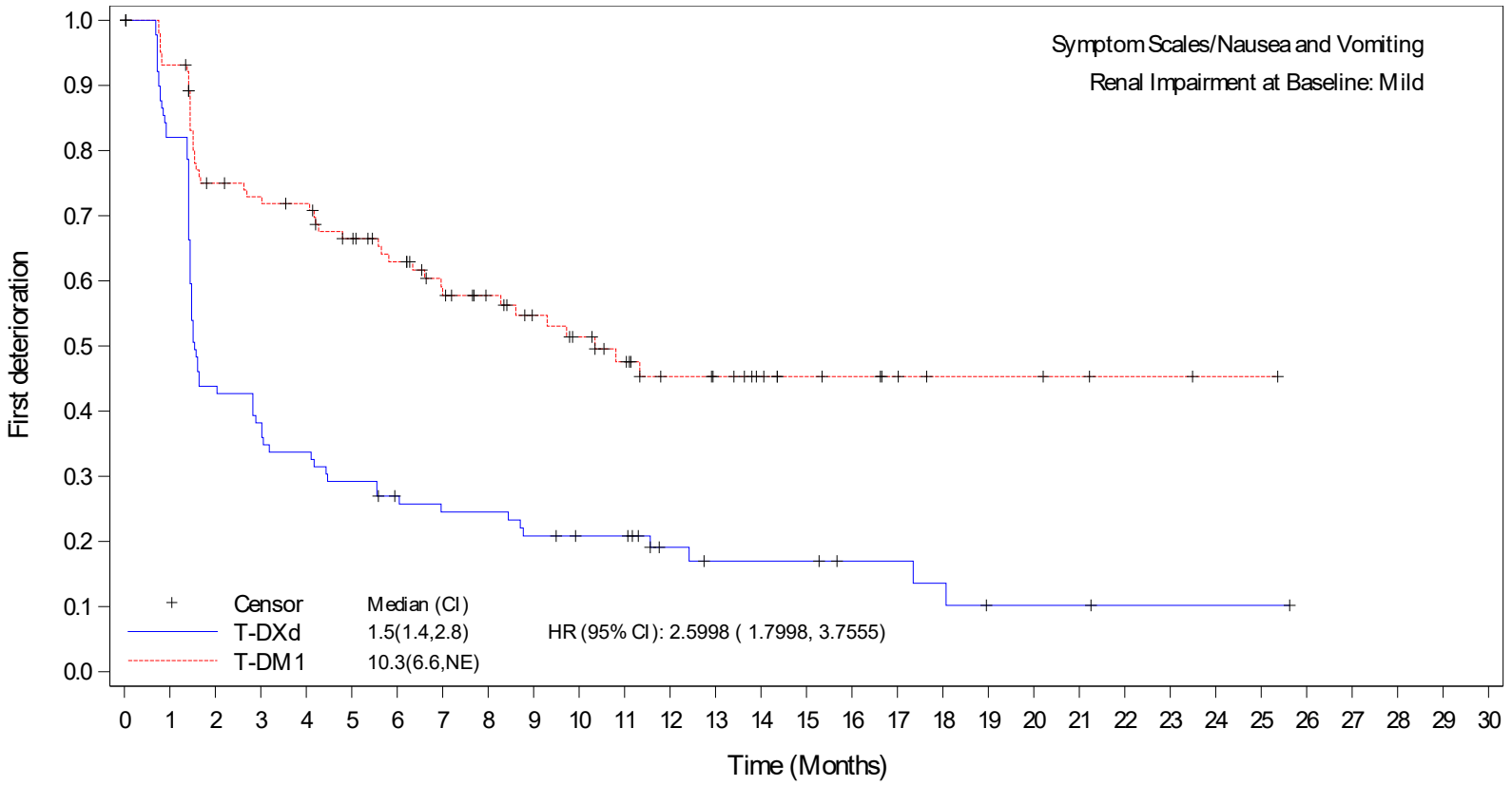
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systematischen Therapie (ohne Hormontherapien)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (130)	130	112	73	64	58	49	45	41	39	37	36	36	34	31	24	19	15	13	10	10	8	7	7	5	3	2	1	0
T-DM1 (130)	130	114	90	78	76	63	56	49	40	27	21	18	13	10	7	6	5	3	2	0								

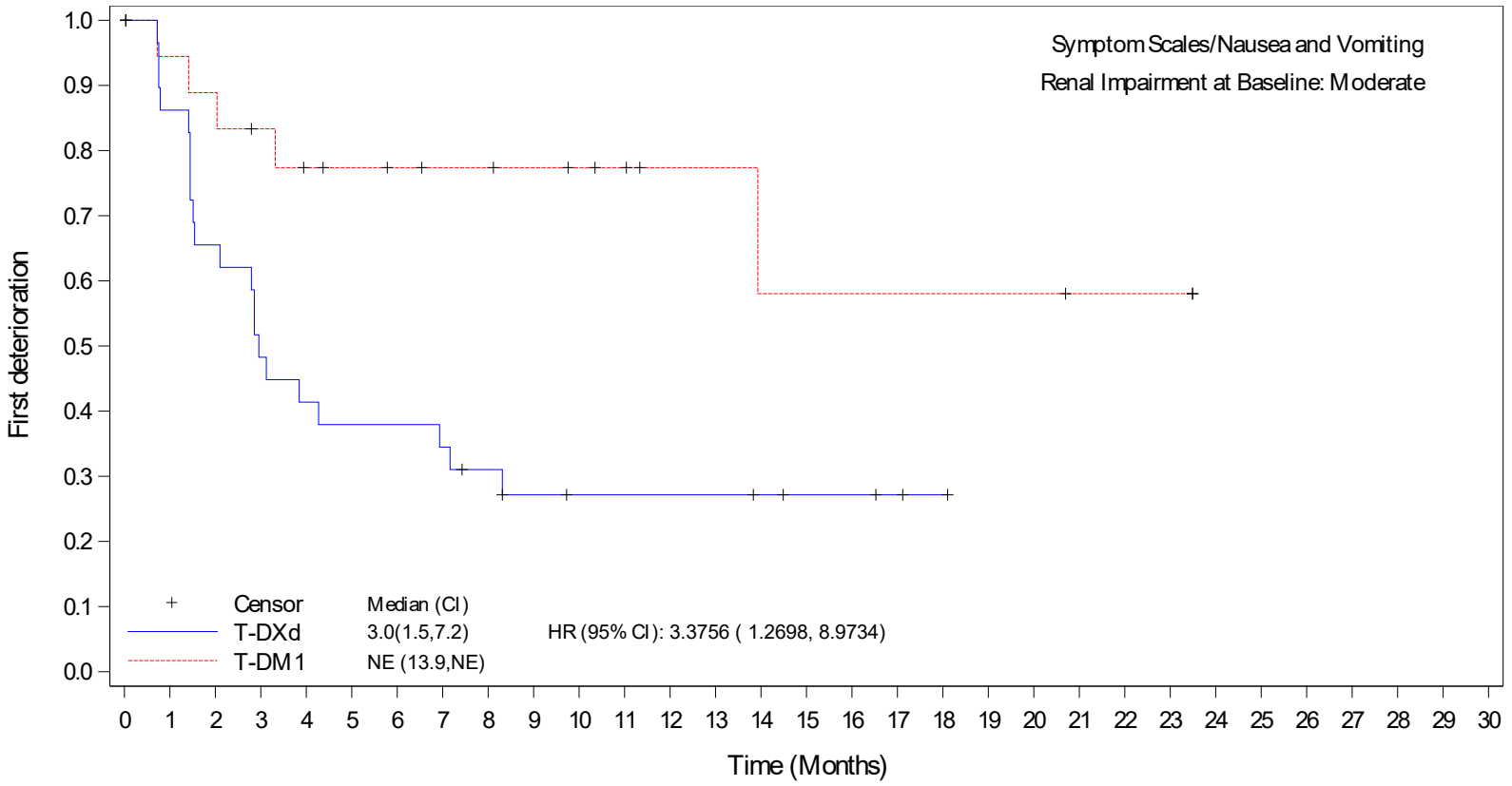
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (92)	92	73	39	34	30	26	22	20	20	17	15	15	9	7	7	7	5	5	4	2	2	2	1	1	1	1	0
T-DM1 (104)	104	95	73	70	68	60	53	44	39	33	29	24	18	16	12	9	8	6	4	4	4	3	2	2	1	1	0

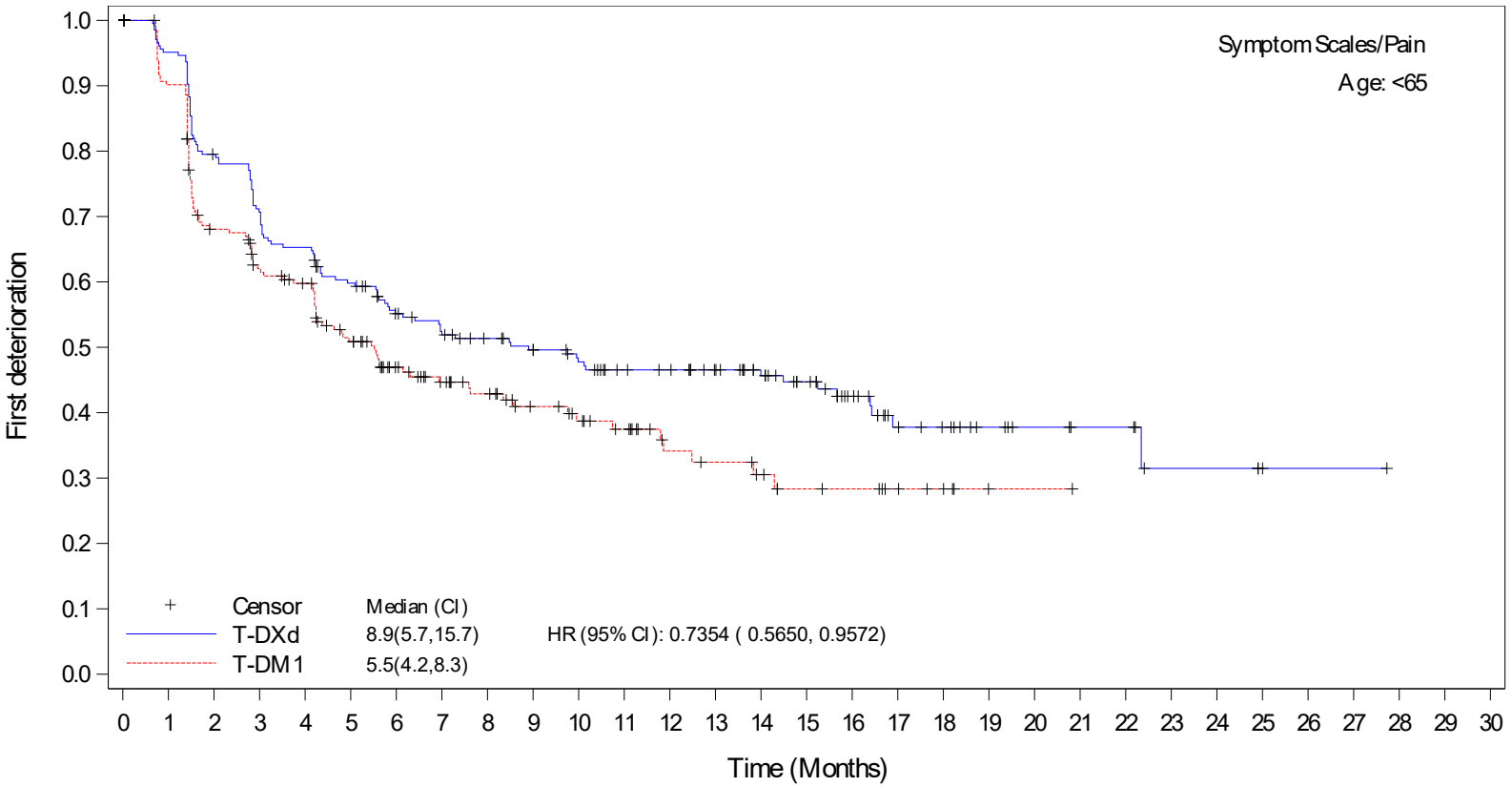
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (30)	30	25	19	14	12	11	11	10	8	6	5	5	5	5	4	3	3	2	1	0					
T-DM1 (22)	22	17	16	14	12	11	10	9	9	8	7	6	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	0

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (212)	212	195	162	144	133	119	104	96	90	85	78	70	68	61	52	44	33	21	18	13	10	8	8	4	4	2	1	1	0
T-DM1 (206)	206	174	126	111	103	83	65	55	48	39	34	29	20	18	15	11	10	7	5	1	1	0							

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

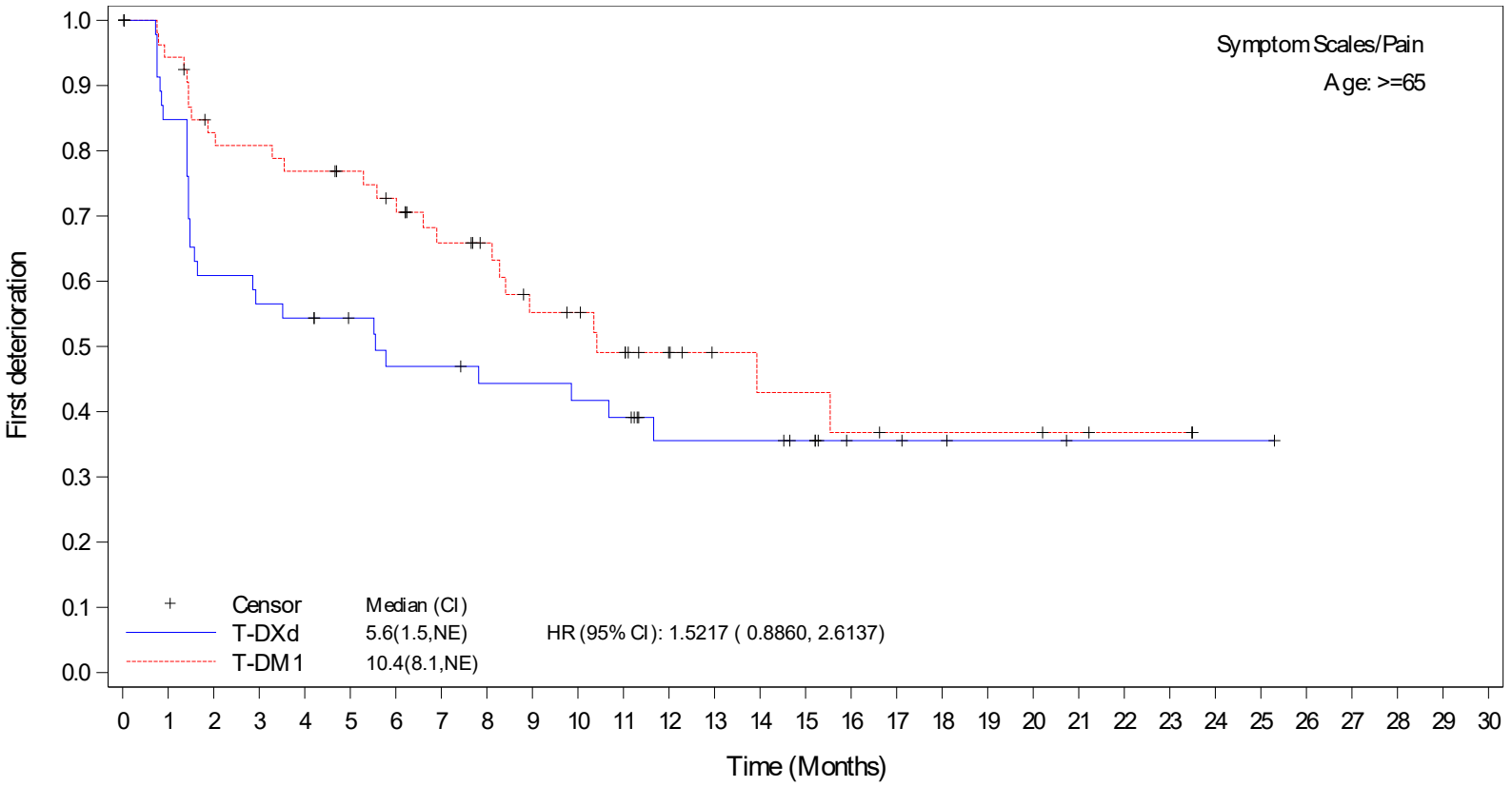
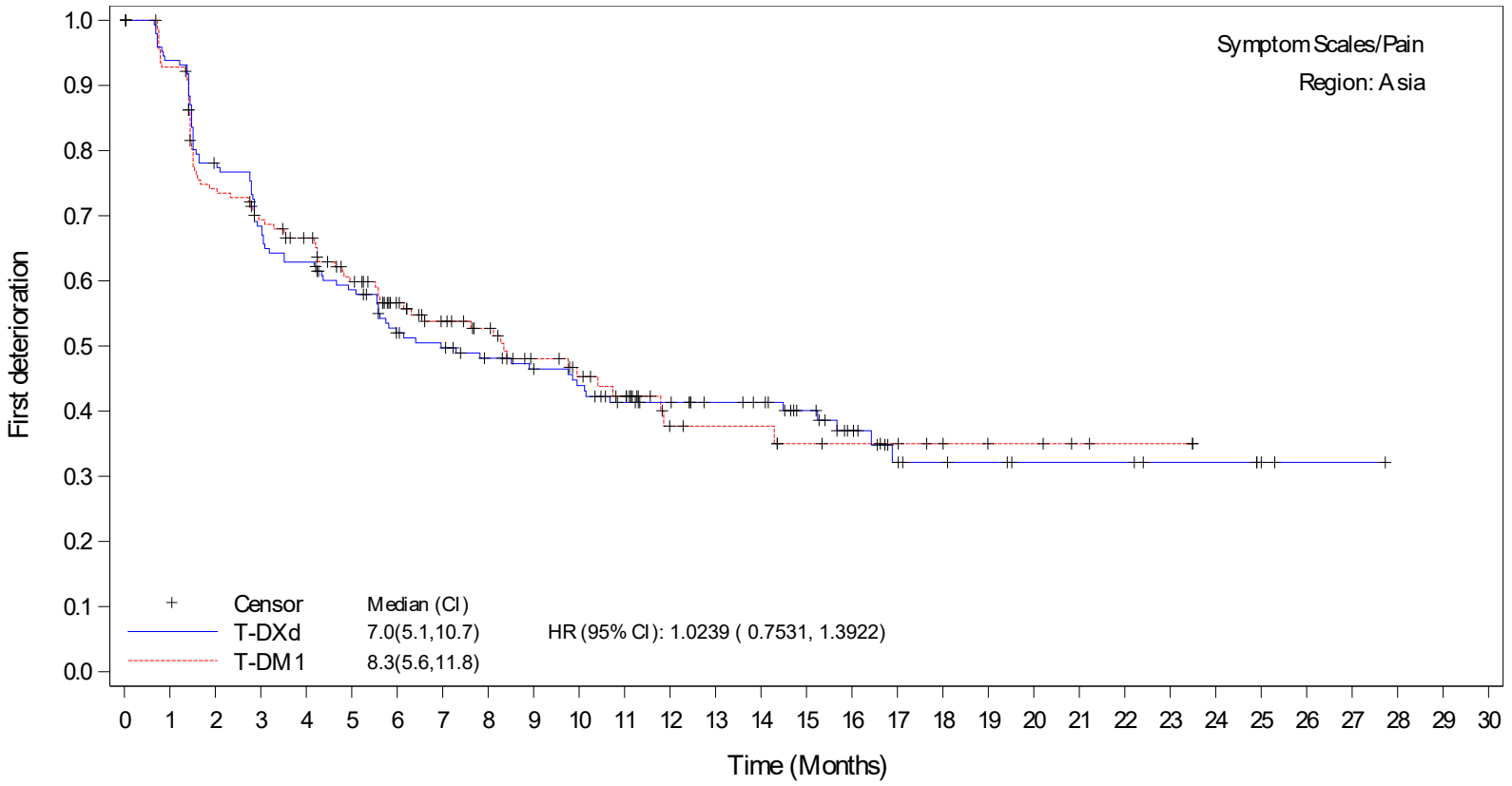


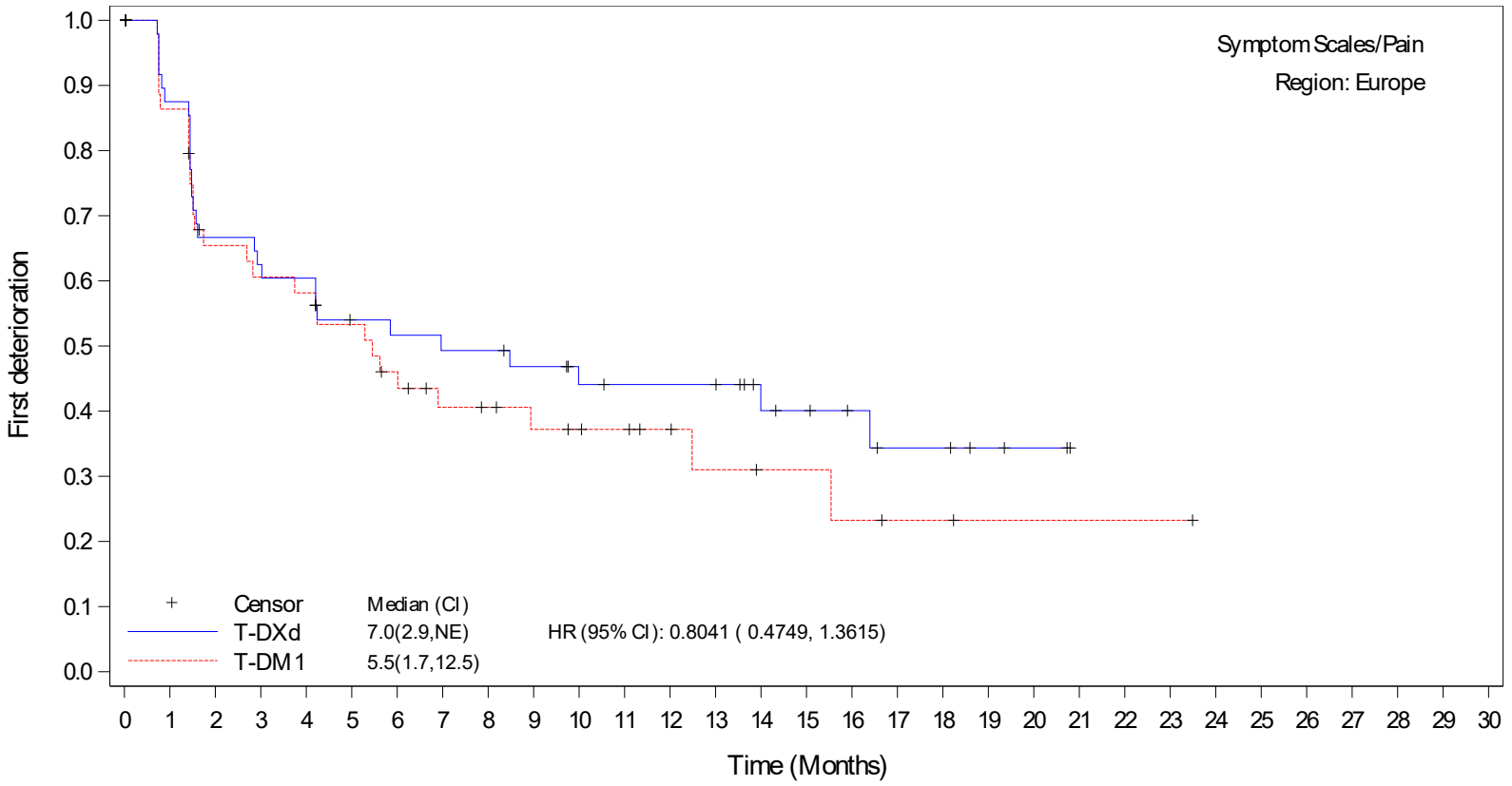
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (149)	149	137	113	99	91	82	69	65	59	56	52	45	42	37	35	28	20	12	10	9	7	7	7	5	5	3	1	1	0
T-DM1 (160)	160	142	110	100	92	78	63	53	47	37	32	27	15	14	14	11	10	9	7	5	5	3	2	2	0				

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (54)	54	42	32	30	29	23	22	21	21	19	16	15	15	15	10	9	7	5	5	3	2	0			
T-DM1 (50)	50	38	27	25	24	22	18	14	13	11	10	9	7	5	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	0

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

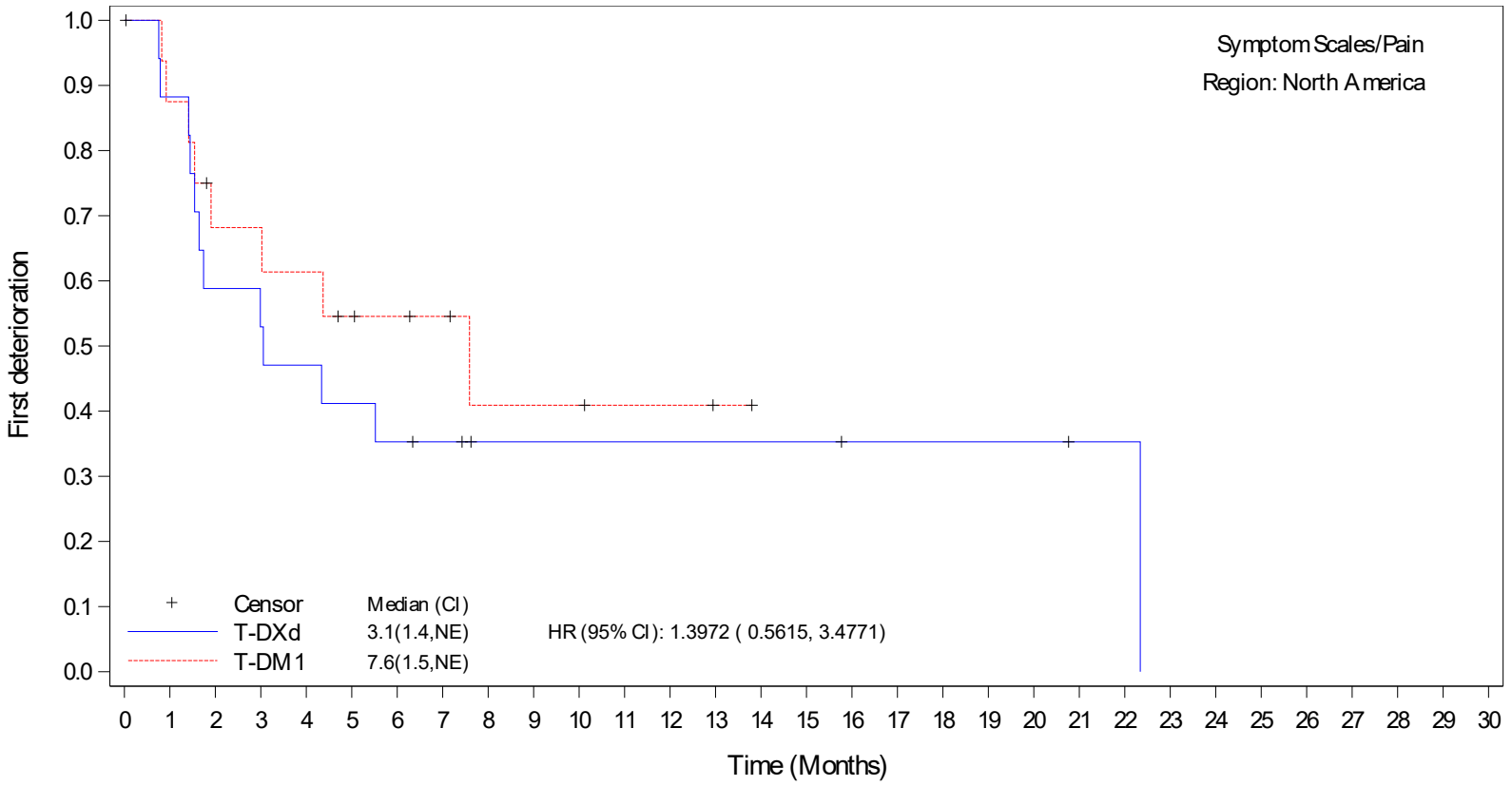
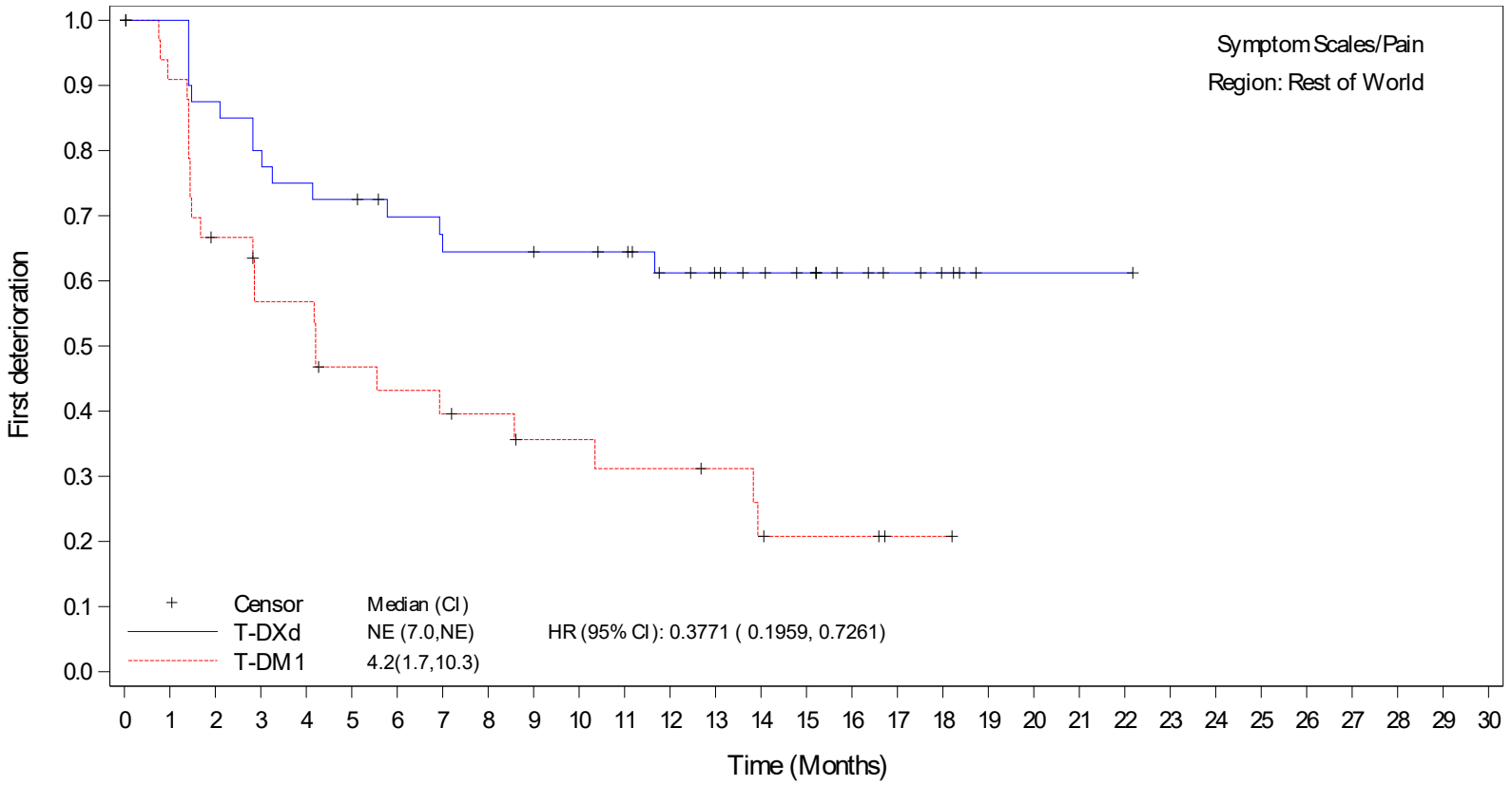


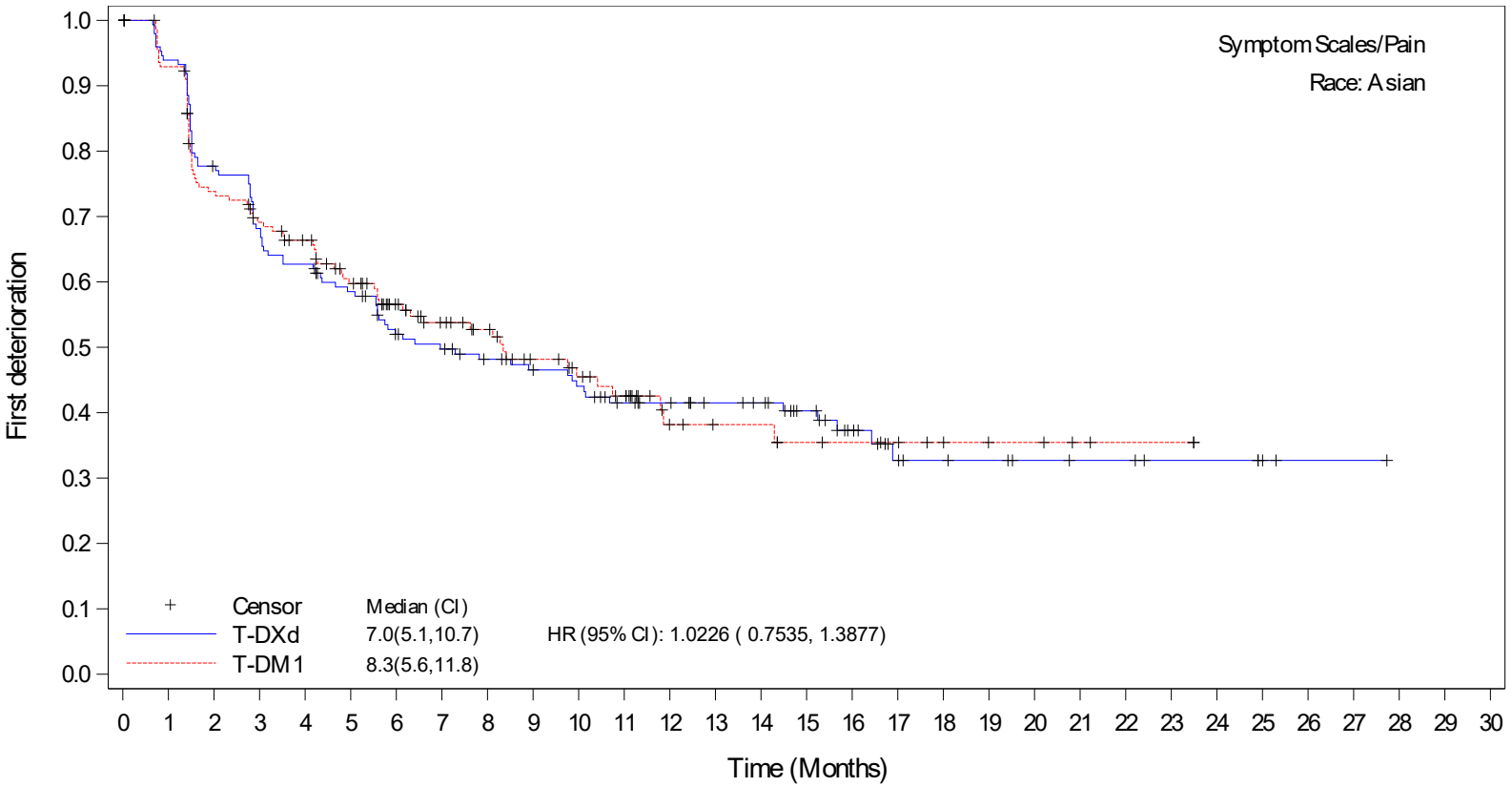
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (41)	41	40	35	32	30	29	26	24	24	24	23	22	18	16	14	12	8	6	4	1	1	1	1	0
T-DM1 (36)	36	30	21	17	17	13	12	11	10	8	8	7	7	6	4	3	3	1	1	0				

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (152)	152	139	114	100	92	83	70	66	60	57	53	46	43	38	36	29	21	13	11	10	8	7	7	5	5	3	1	1	0
T-DM1 (162)	162	144	111	101	93	79	64	54	48	38	33	28	16	14	14	11	10	9	7	5	5	3	2	2	0				

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

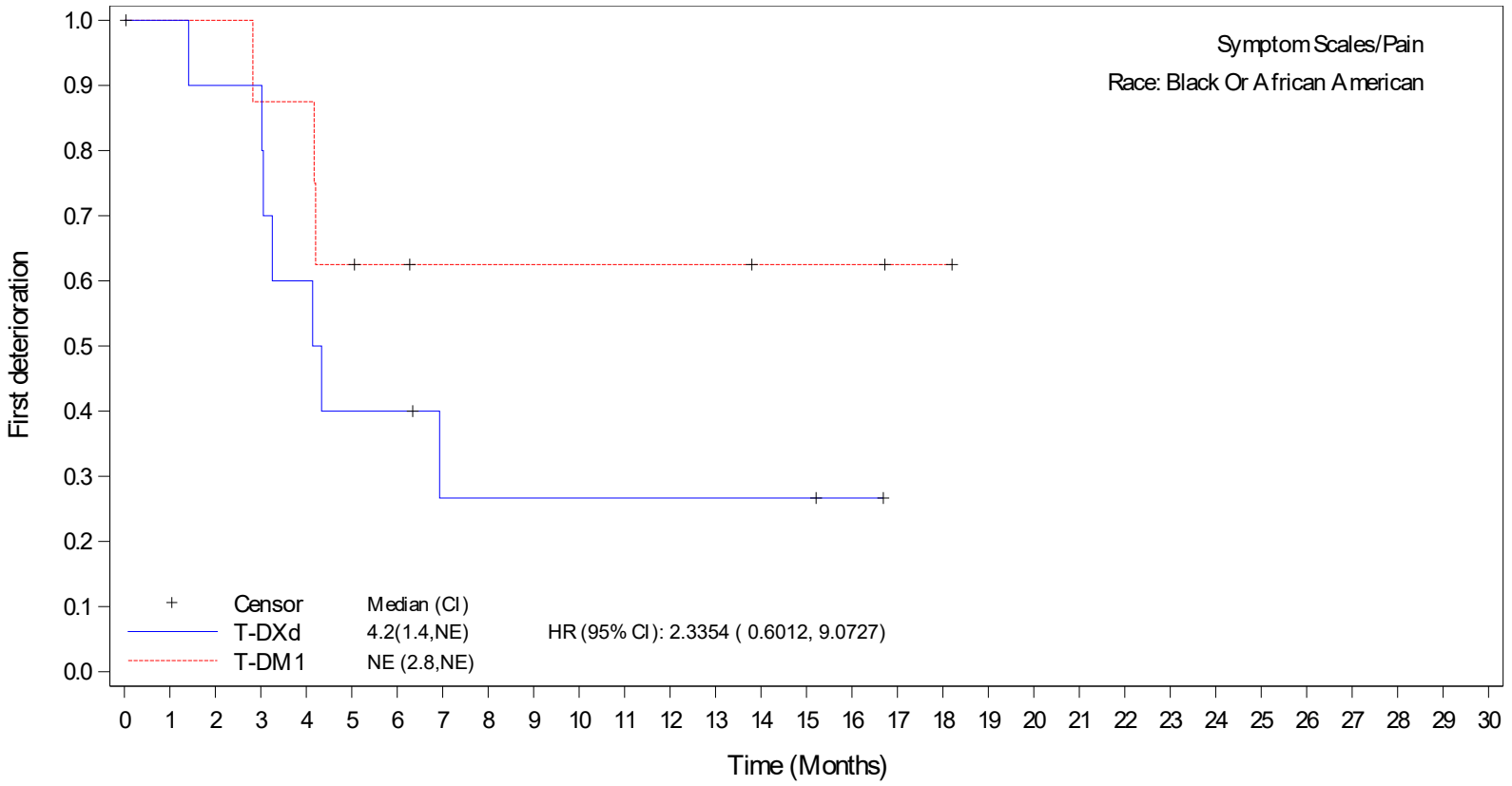
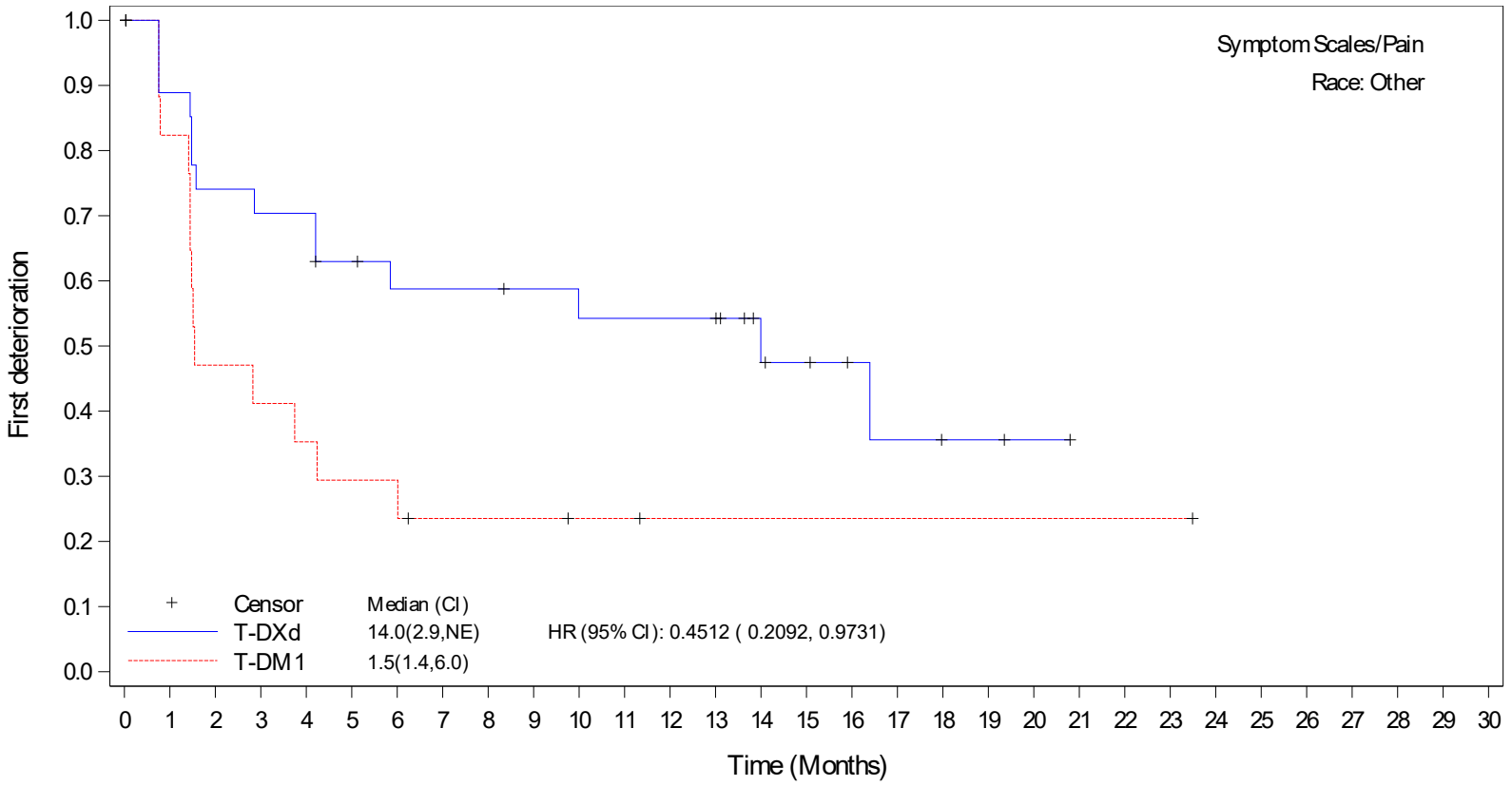


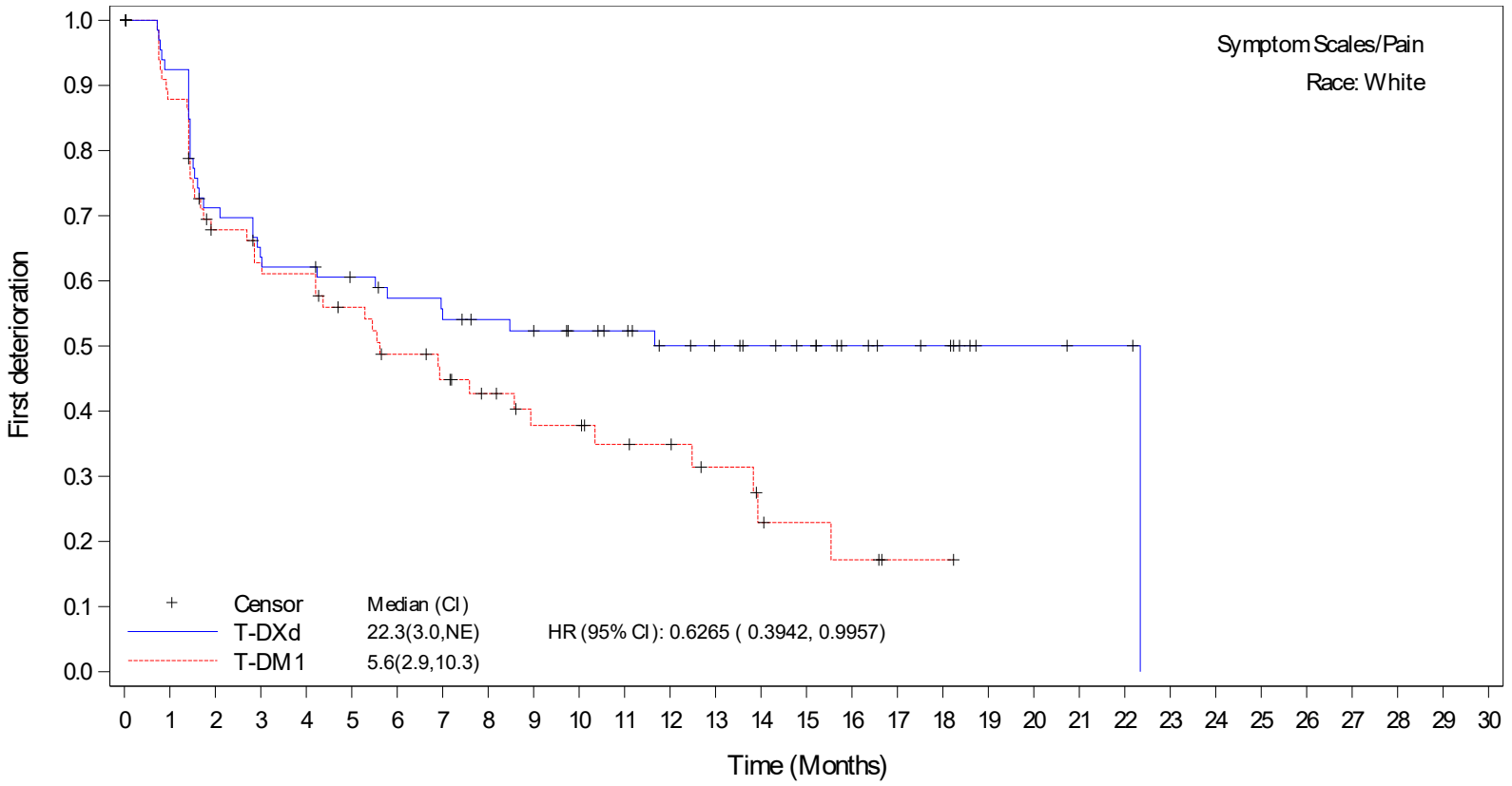
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder afroamerikanisch“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (28)	28	24	20	19	19	16	14	14	14	13	12	12	12	12	7	6	4	3	2	2	1	0			
T-DM1 (20)	20	14	8	7	6	5	5	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

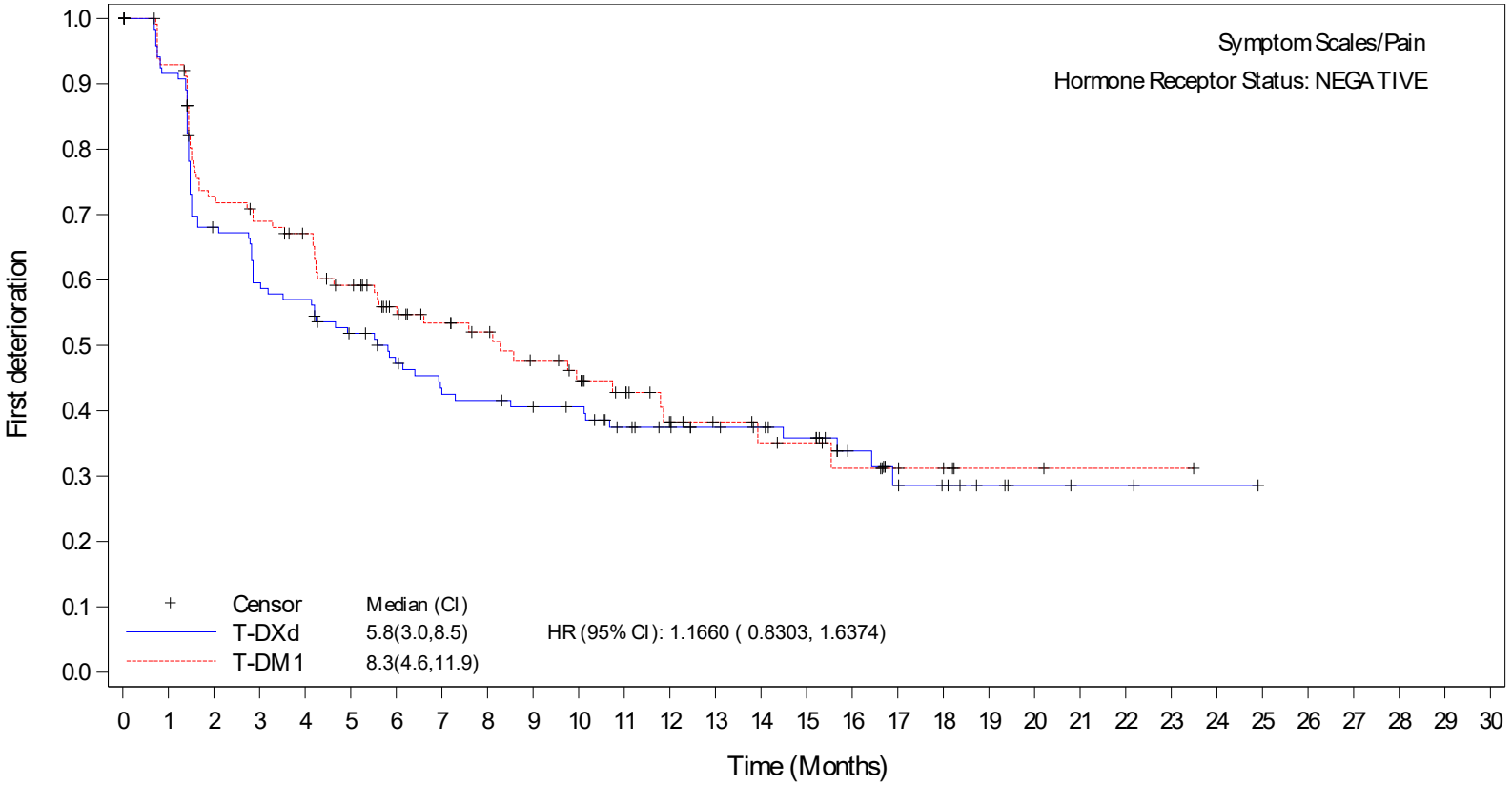
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (71)	71	61	47	42	41	38	35	33	31	30	27	25	21	19	17	15	11	9	8	3	3	2	2	0
T-DM1 (72)	72	58	41	37	36	31	26	23	19	15	15	12	11	8	5	4	3	1	1	0				

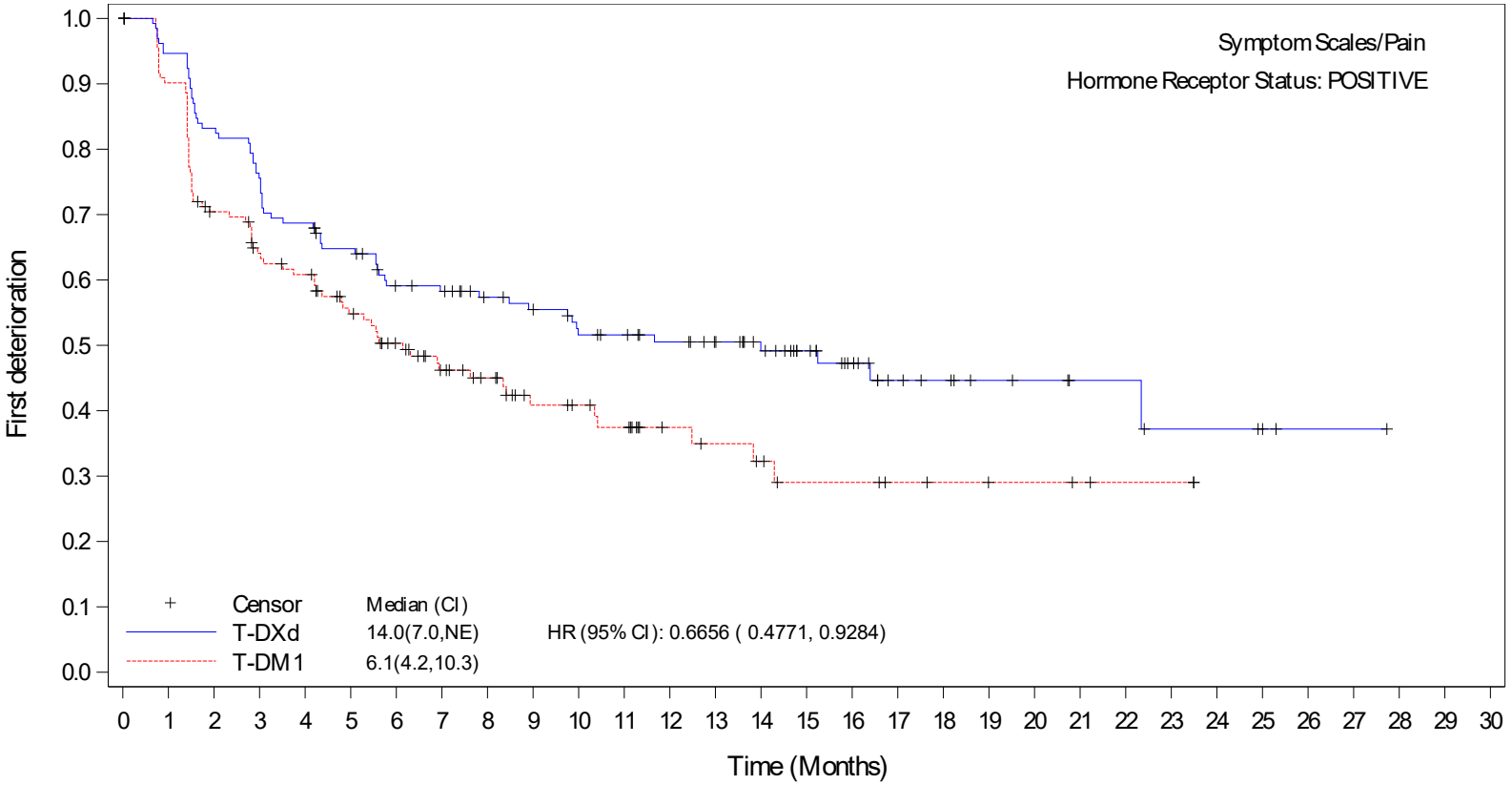
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (126)	126	109	80	70	67	58	51	45	44	42	40	33	30	27	25	22	14	10	8	5	3	2	2	1	1	0
T-DM1 (122)	122	105	78	73	68	58	47	41	37	32	28	23	16	13	11	10	8	6	5	2	2	1	1	1	0	

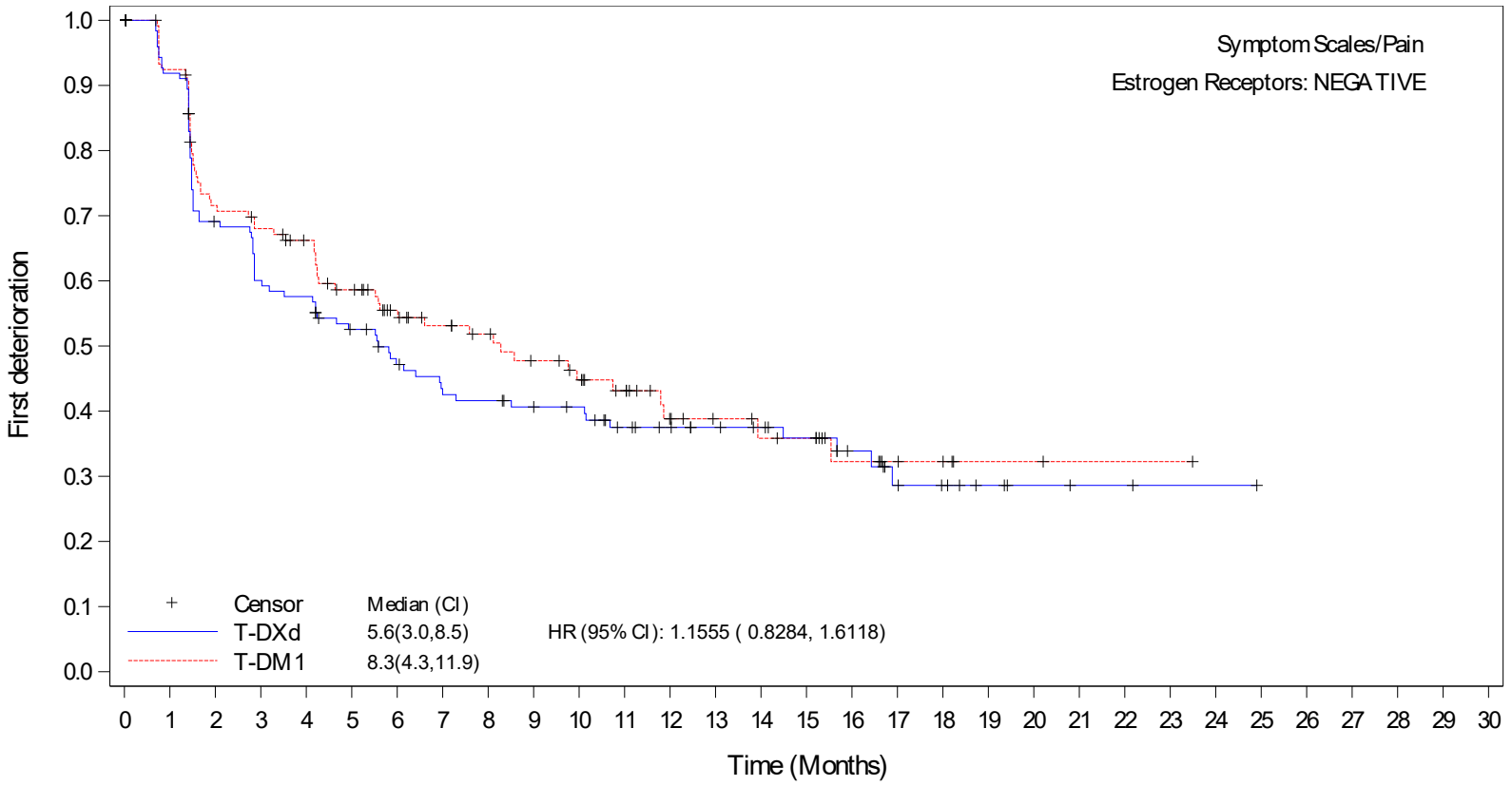
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (133)	133	124	109	99	90	82	71	69	62	59	53	51	47	43	36	29	22	14	12	9	8	6	6	4	4	3	1	1	0
T-DM1 (139)	139	119	90	79	74	62	52	42	36	27	25	22	15	13	11	8	8	6	5	4	4	3	2	2	0				

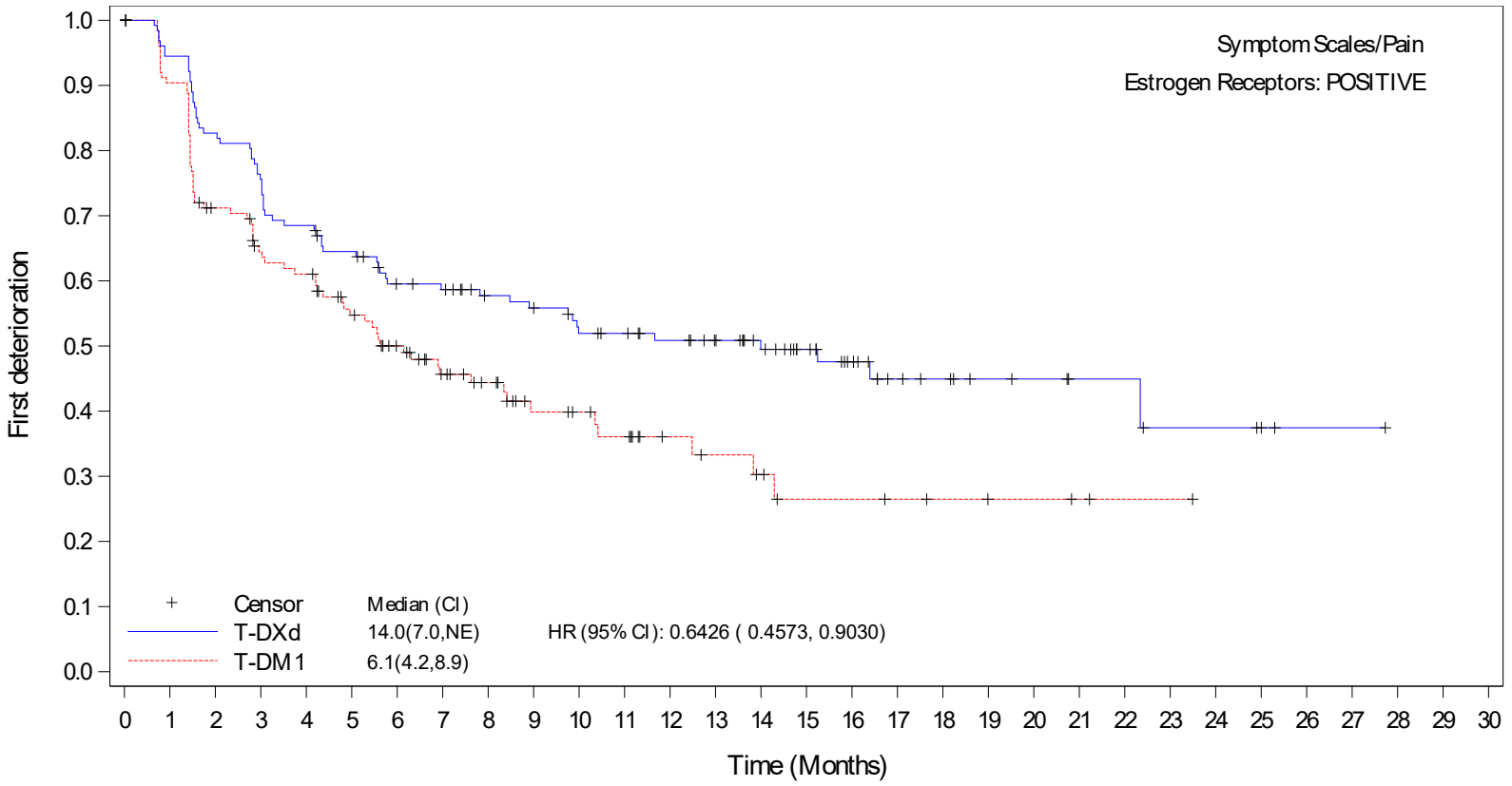
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (130)	130	113	84	73	70	60	52	46	45	42	40	33	30	27	25	22	14	10	8	5	3	2	2	1	1	0
T-DM1 (128)	128	110	81	76	70	60	49	43	39	34	30	25	17	14	12	11	9	6	5	2	2	1	1	1	0	

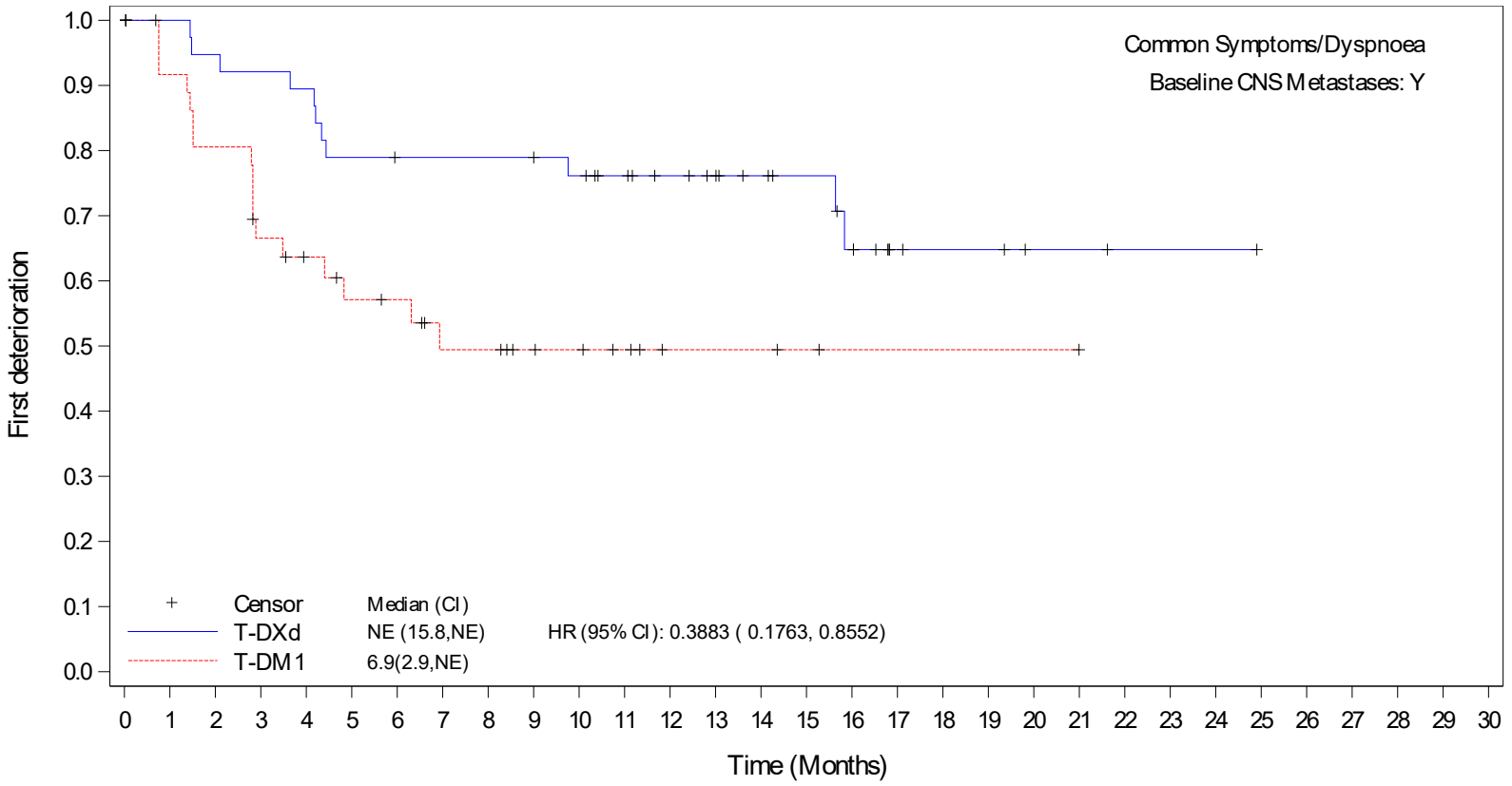
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (129)	129	120	105	96	87	80	70	68	61	59	53	51	47	43	36	29	22	14	12	9	8	6	6	4	4	3	1	1	0
T-DM1 (132)	132	113	86	75	71	59	49	39	33	24	22	19	13	11	9	6	6	5	4	3	3	2	1	1	0				

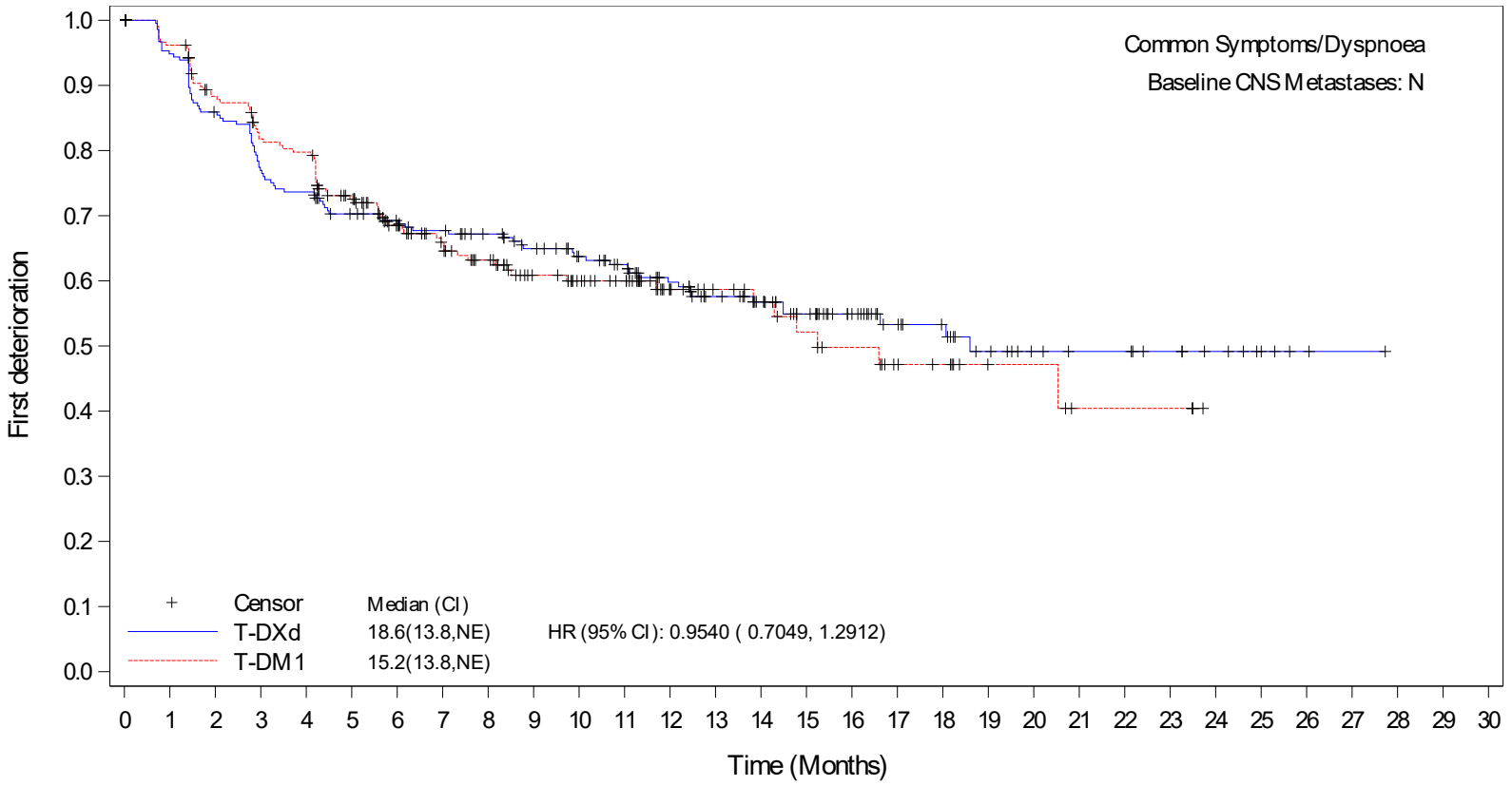
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Schmerz“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (43)	43	38	36	35	34	30	29	29	29	29	27	24	21	19	16	14	11	5	4	4	2	2	1	1	1	0
T-DM1 (39)	39	33	29	23	20	17	16	12	12	9	8	6	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0				

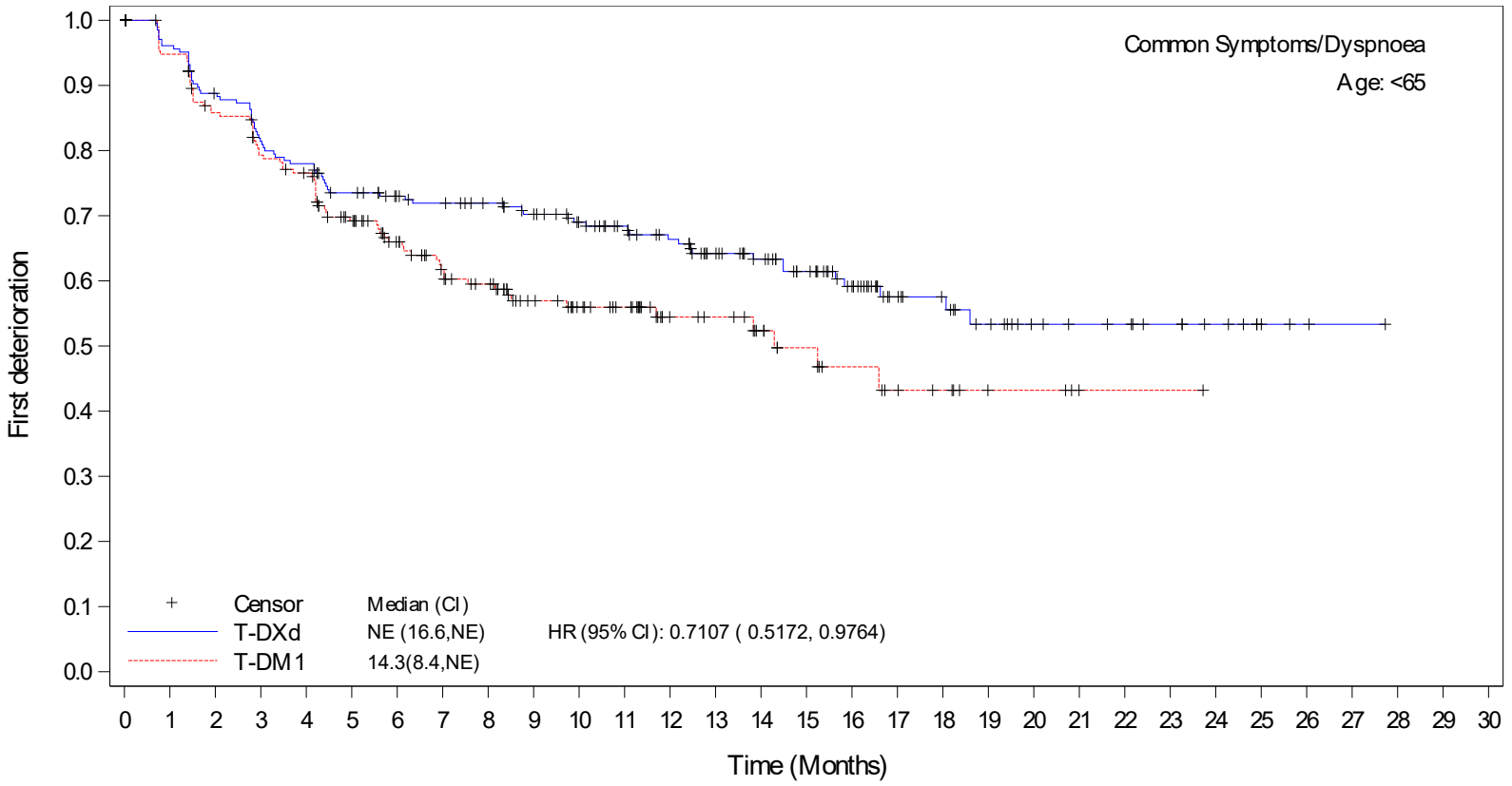
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (218)	218	202	182	163	156	143	135	130	123	114	104	97	84	72	66	56	44	32	28	21	16	14	14	11	8	5	2	1	0
T-DM1 (224)	224	201	177	161	157	134	113	98	87	71	63	57	38	33	27	22	19	14	12	7	7	4	4	4	0				

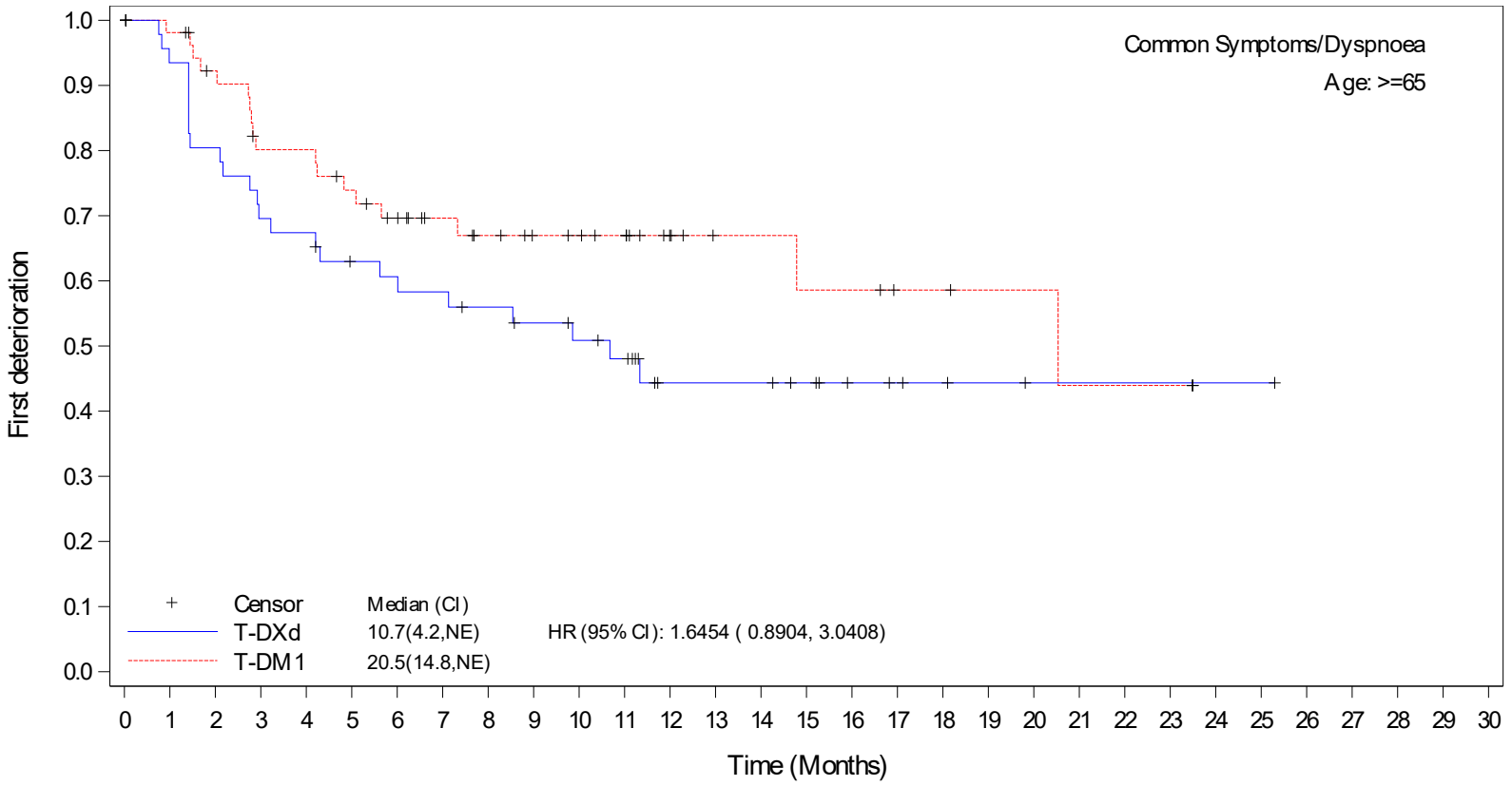
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (212)	212	197	181	166	159	146	138	134	129	122	112	104	95	81	72	62	50	33	29	23	17	15	14	11	8	4	2	1	0
T-DM1 (206)	206	182	160	145	138	116	98	84	76	60	52	46	30	28	22	17	13	10	8	4	4	1	1	1	0				

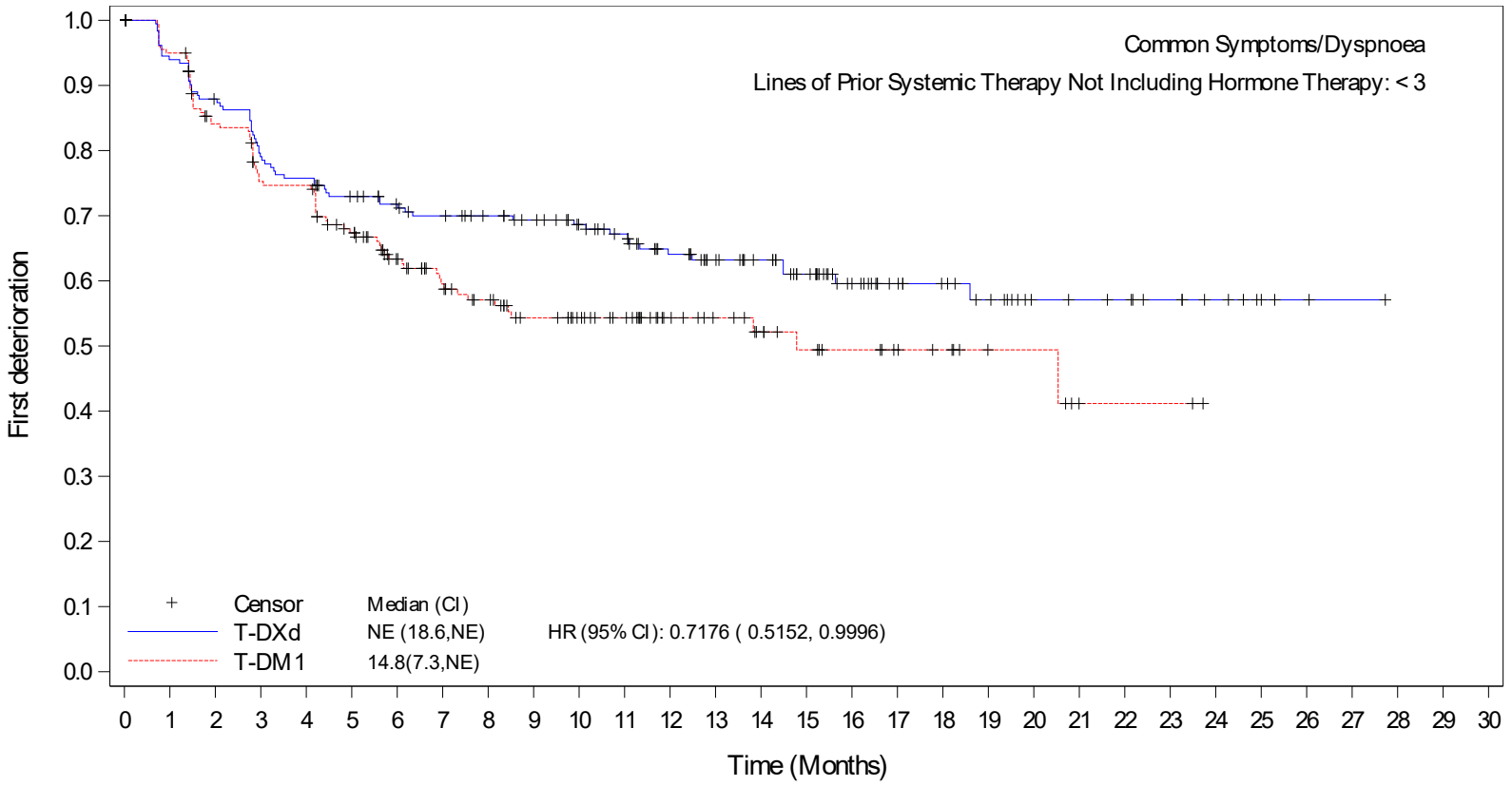
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (49)	49	43	37	32	31	27	26	25	23	21	19	17	10	10	10	8	5	4	3	2	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (57)	57	52	46	39	39	35	31	26	23	20	19	17	11	8	8	7	7	5	5	4	4	3	3	3	0	

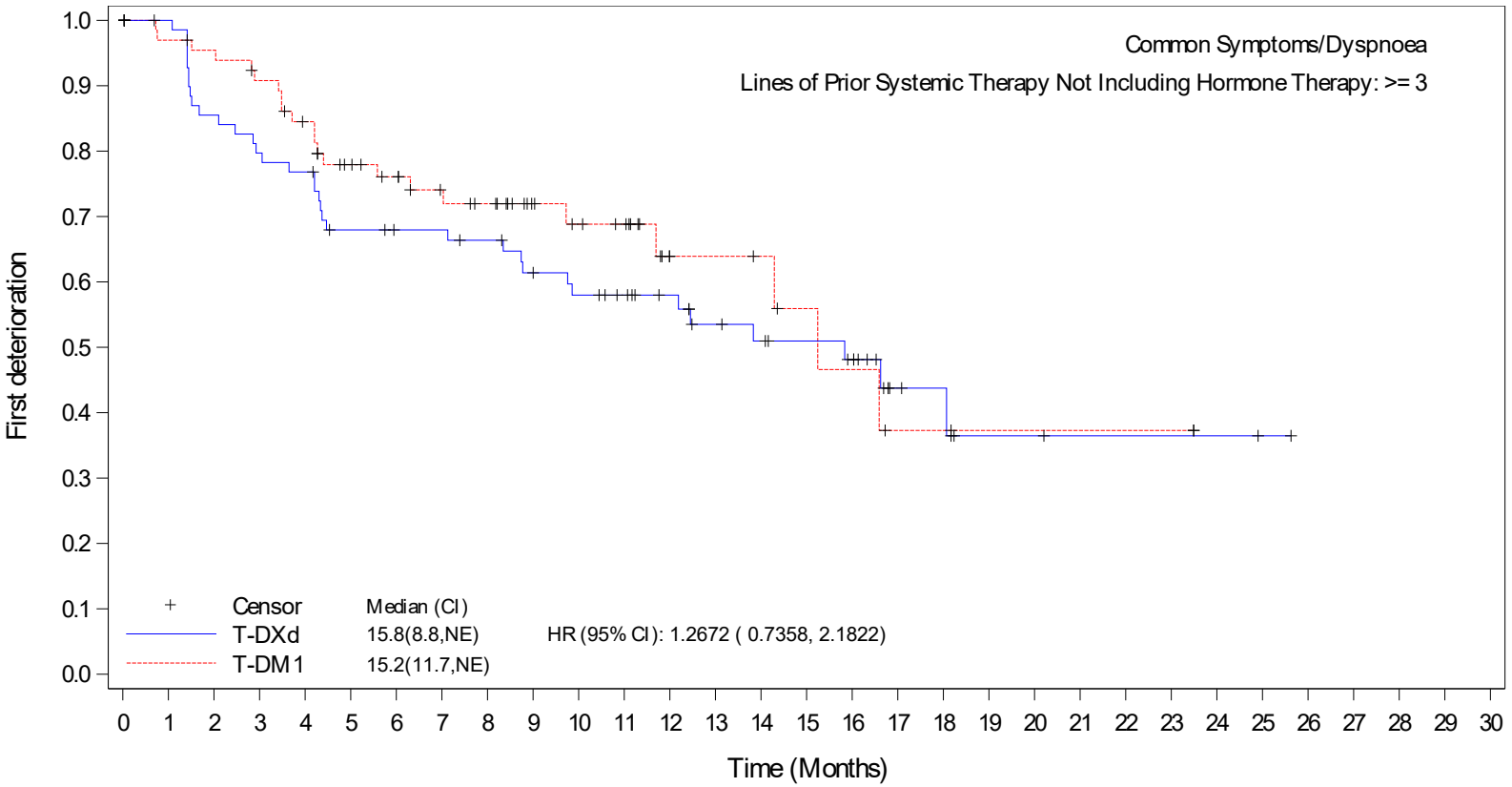
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (188)	188	171	159	143	137	128	121	116	111	106	97	90	78	69	62	52	39	30	26	22	15	14	13	10	7	4	2	1	0
T-DM1 (191)	191	170	144	126	125	107	89	75	67	56	50	44	32	27	22	18	15	12	10	6	6	2	2	2	0				

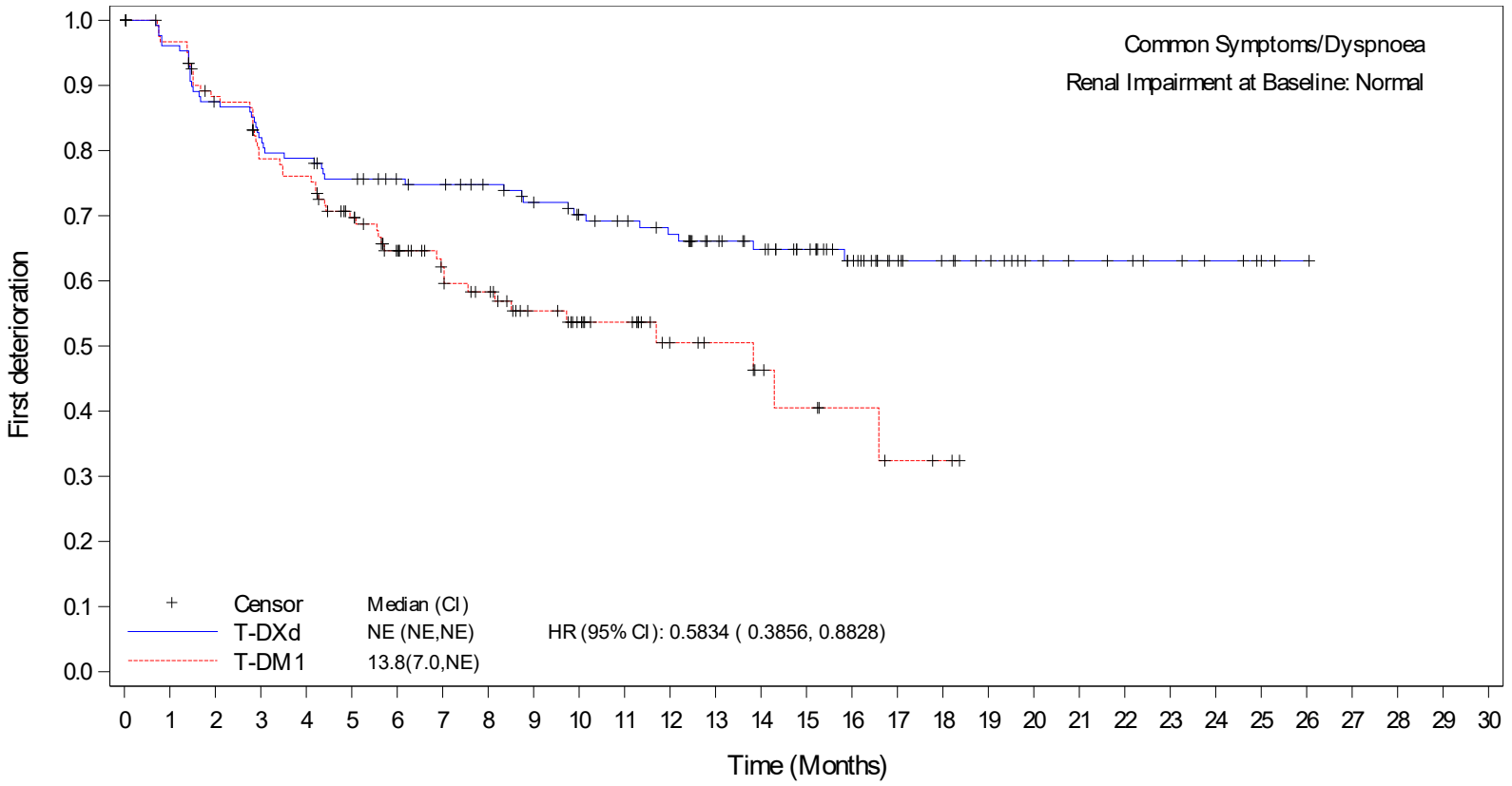
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (73)	73	69	59	55	53	45	43	43	41	37	34	31	27	22	20	18	16	7	6	3	3	2	2	2	2	1	0
T-DM1 (72)	72	64	62	58	52	44	40	35	32	24	21	19	9	9	8	6	5	3	3	2	2	2	2	2	0		

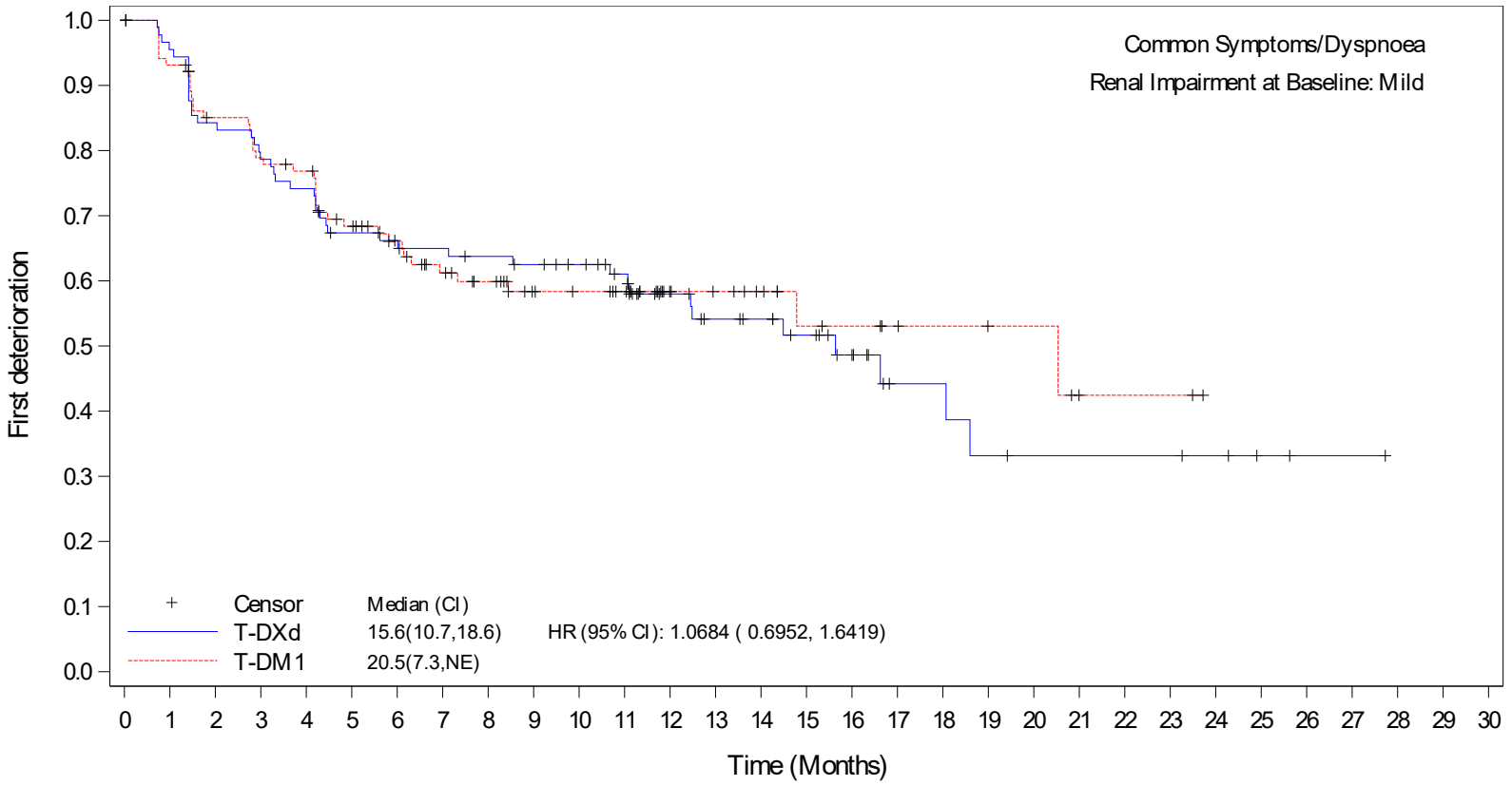
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (130)	130	123	111	104	100	94	89	87	83	78	72	69	65	56	51	44	34	24	20	17	12	10	9	7	5	3	1	0
T-DM1 (130)	130	117	103	89	86	72	59	49	43	33	27	23	14	12	9	7	5	3	2	0								

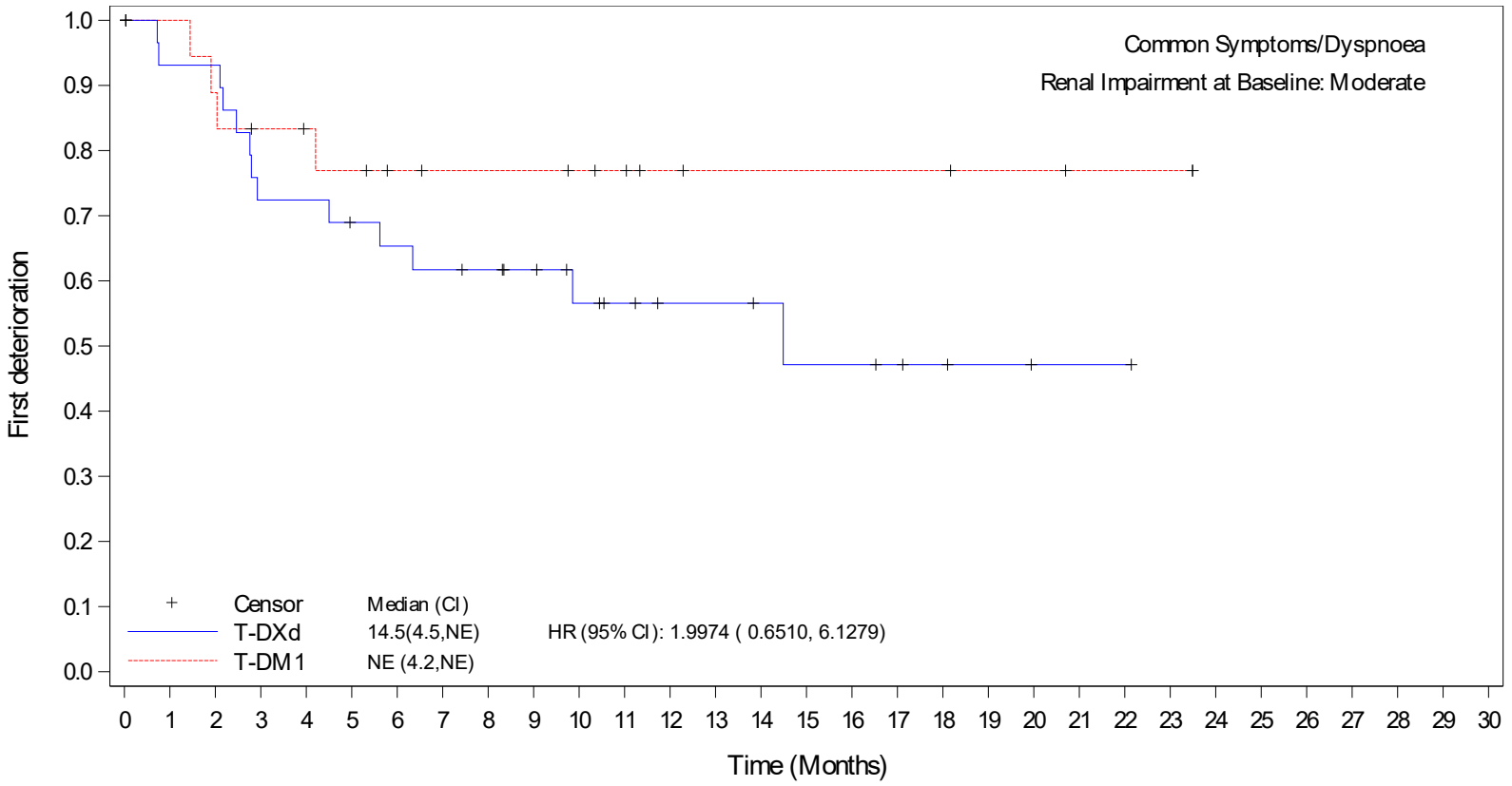
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (92)	92	85	75	70	66	58	55	53	51	49	46	41	31	26	24	20	15	8	8	6	5	5	5	5	4	2	1	1	0
T-DM1 (104)	104	95	83	77	74	63	56	48	43	35	33	30	19	17	14	10	9	7	6	5	5	2	2	2	0				

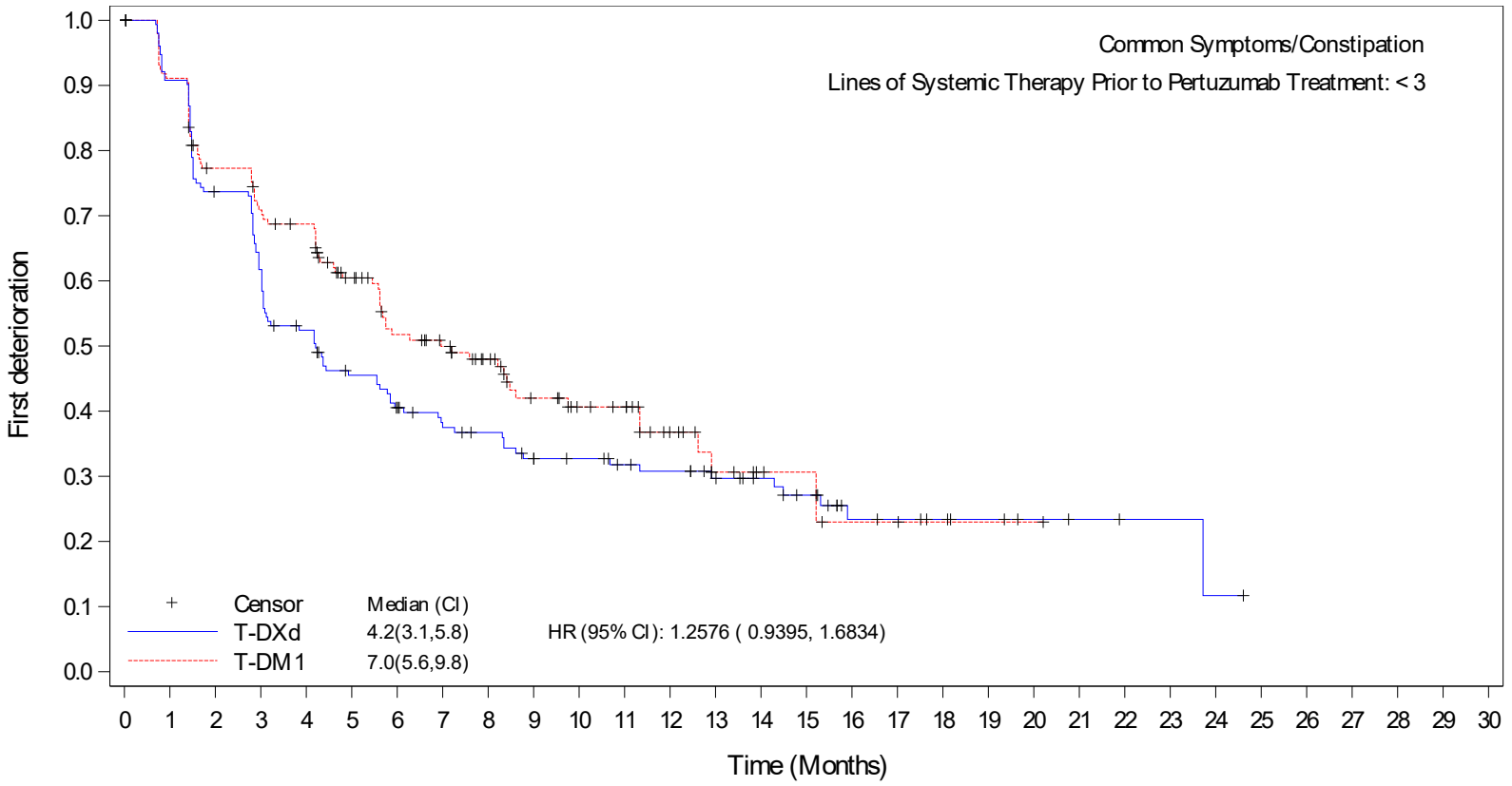
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (30)	30	27	27	21	21	19	18	17	16	14	11	9	7	7	6	5	5	4	3	2	1	1	1	0
T-DM1 (22)	22	18	16	14	13	12	10	9	9	9	8	7	5	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	0

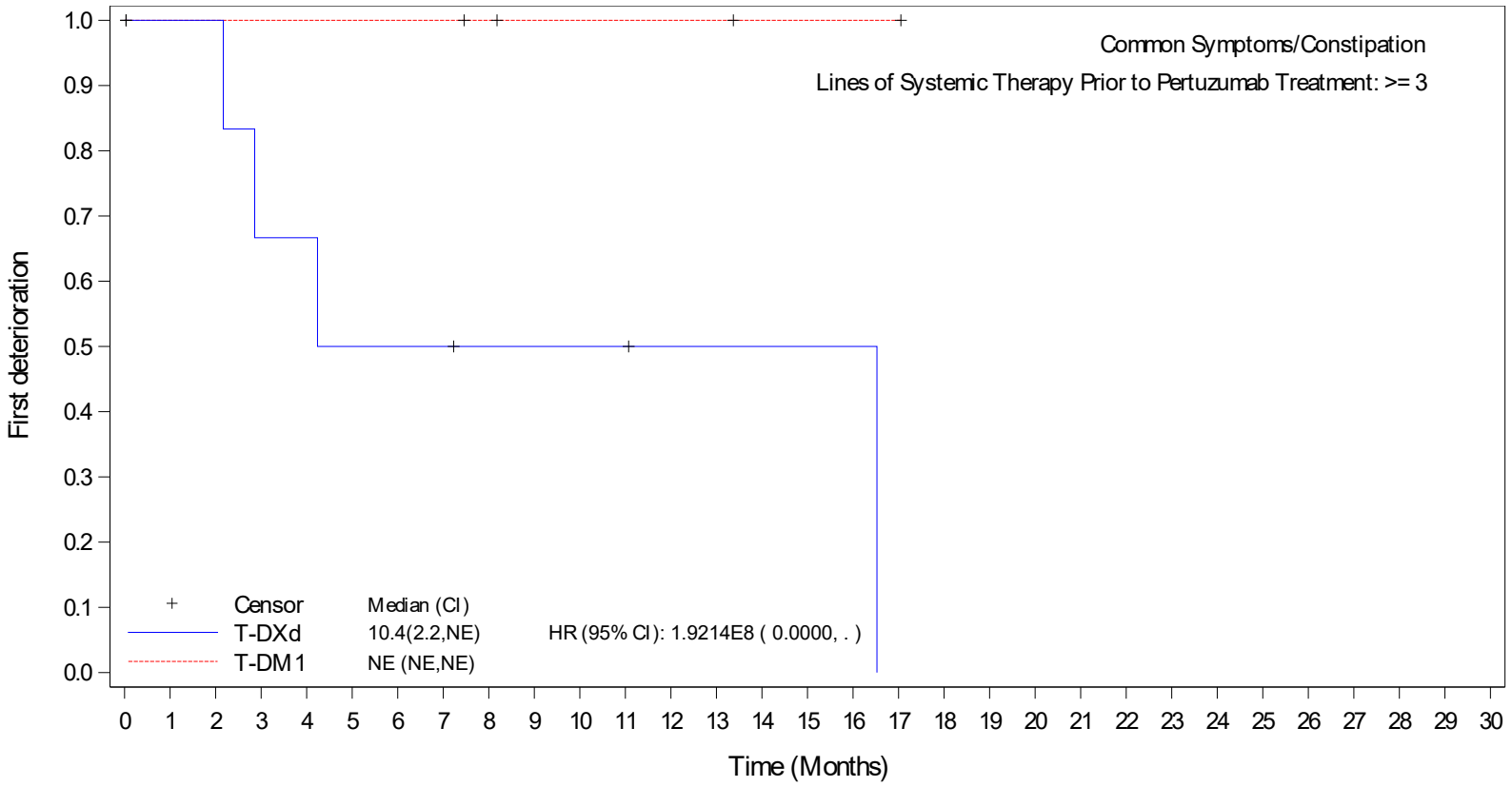
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Symptomskala „Dyspnoe“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.



Patients still at risk:

T-DXd (156)	156	138	111	93	77	64	56	49	46	40	37	33	31	27	23	19	11	10	8	6	4	3	2	2	1	0
T-DM1 (152)	152	133	109	99	94	74	59	53	44	33	27	25	15	8	5	4	2	2	1	1	1	0				

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (6)	6	6	6	4	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (6)	6	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Obstipation“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmt.

4.3.1.3.12.1.6 EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Brustsymptome, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab						
Ja	24/162 (14,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/158 (8,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1865 [0,6069; 2,3197] 0,6164	0,0273
Nein	9/99 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/105 (17,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,3803 [0,1699; 0,8514] 0,0147	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						
< 3	75/188 (39,9)	n.b. [16,5; n.b.]	67/191 (35,1)	17,1 [11,7; n.b.]	0,9605 [0,6895; 1,3379] 0,8081	0,0171
≥ 3	32/73 (43,8)	n.b. [4,3; n.b.]	14/72 (19,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,3051 [1,2276; 4,3286] 0,0076	
Brustsymptome, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	53/253 (20,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	52/255 (20,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7883 [0,5361; 1,1591] 0,2257	0,0148
≥ 75 Jahre	3/8 (37,5)	9,9 [2,9; n.b.]	0/8 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Armsymptome, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						
< 3	52/188 (27,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	70/191 (36,6)	18,2 [8,5; n.b.]	0,5171 [0,3598; 0,7431] 0,0003	0,0371
≥ 3	23/73 (31,5)	n.b. [19,7; n.b.]	17/72 (23,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1362 [0,6037; 2,1384] 0,6965	
Verärgert durch Haarausfall, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Progesteronrezeptor-Status						
Negativ	16/177 (9,0)	n.b. [2,8; n.b.]	8/168 (4,8)	n.b. [5,8; n.b.]	1,1355 [0,4856; 2,6553] 0,7841	0,0210
Positiv	10/81 (12,3)	21,2 [1,4; n.b.]	1/92 (1,1)	21,7 [n.b.; n.b.]	9,2690 [1,1809; 72,7555] 0,0102	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der Symptomskala. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten war.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und einen Vorteil unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht bestimmbar.						

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-89 dargestellt. Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt befinden sich in Abbildung 4-181 bis Abbildung 4-190.

Vorbehandlung mit Pertuzumab

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala „Brustsymptome“ des EORTC QLQ-BR23 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „Ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von; 1,1865 (95 %-KI [0,6069; 2.3197]; p = 0,6164). In der Kategorie „Nein“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,3803 (95 %-KI [0,1699; 0,8514]; p = 0,0147). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0273).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Im Fall der hohen Zahl an Einzelskalen des EORTC QLQ Instruments ist dies weiterhin auch dann als wahrscheinlich zu betrachten, wenn potenzielle Effektmodifikationen innerhalb einer betrachteten Subgruppe zwischen den unterschiedlichen Einzelskalen nicht gleichgerichtet sind und gegebenenfalls sogar widersprüchlich erscheinen.

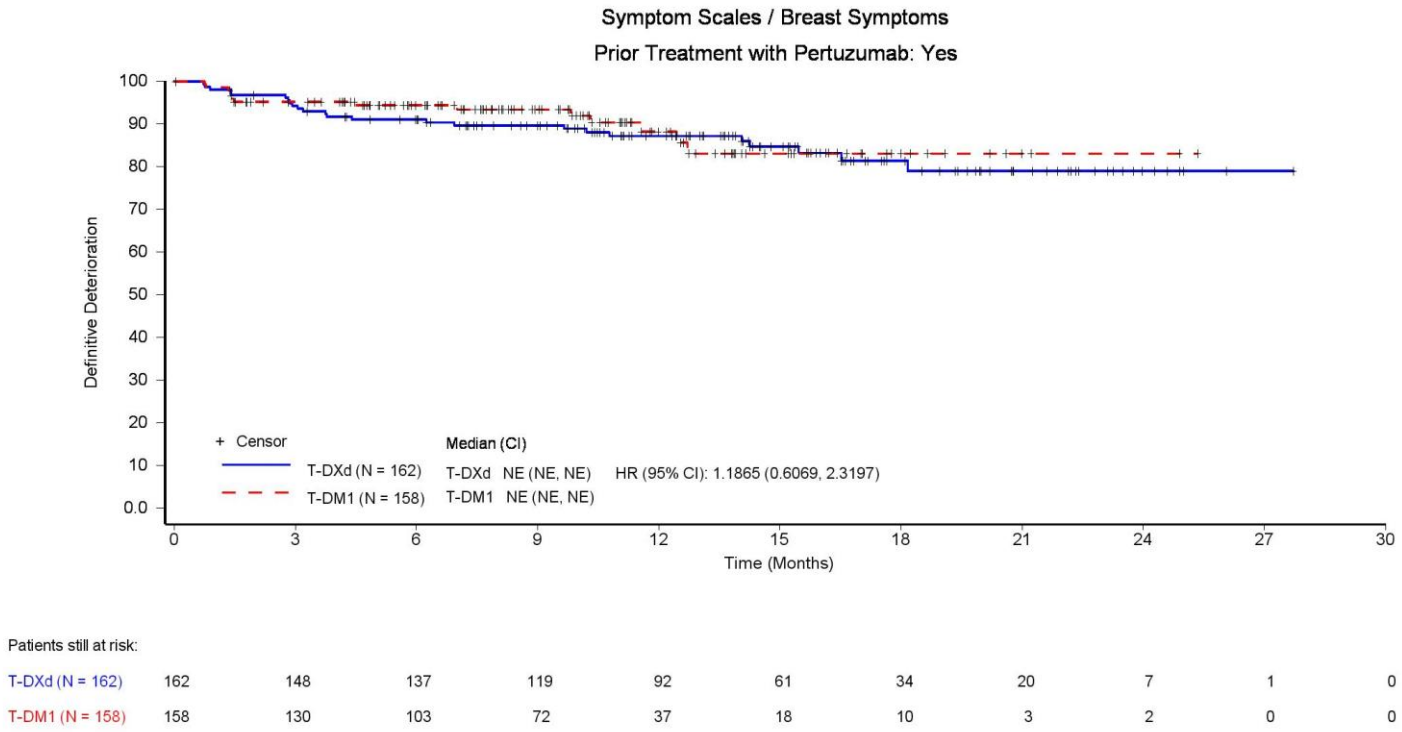


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

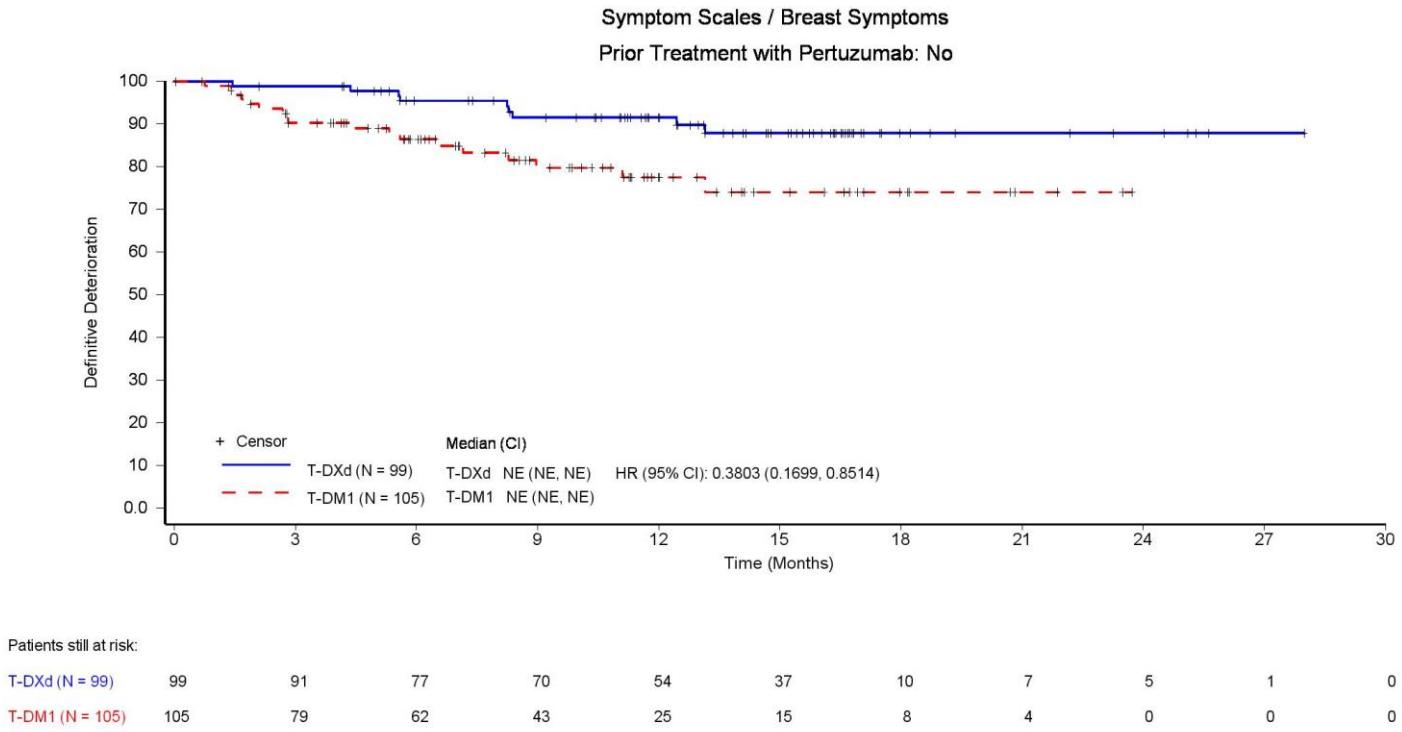
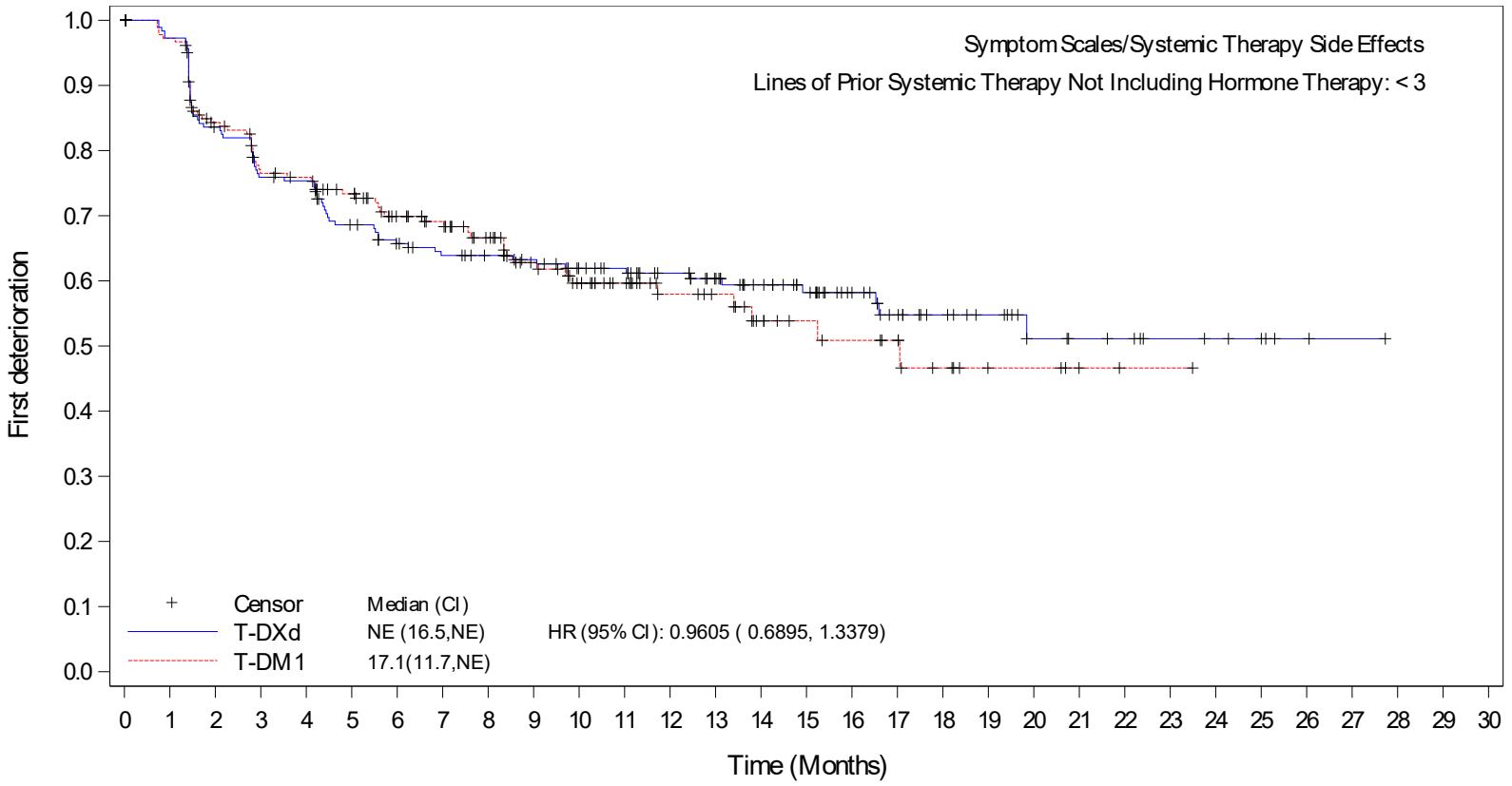


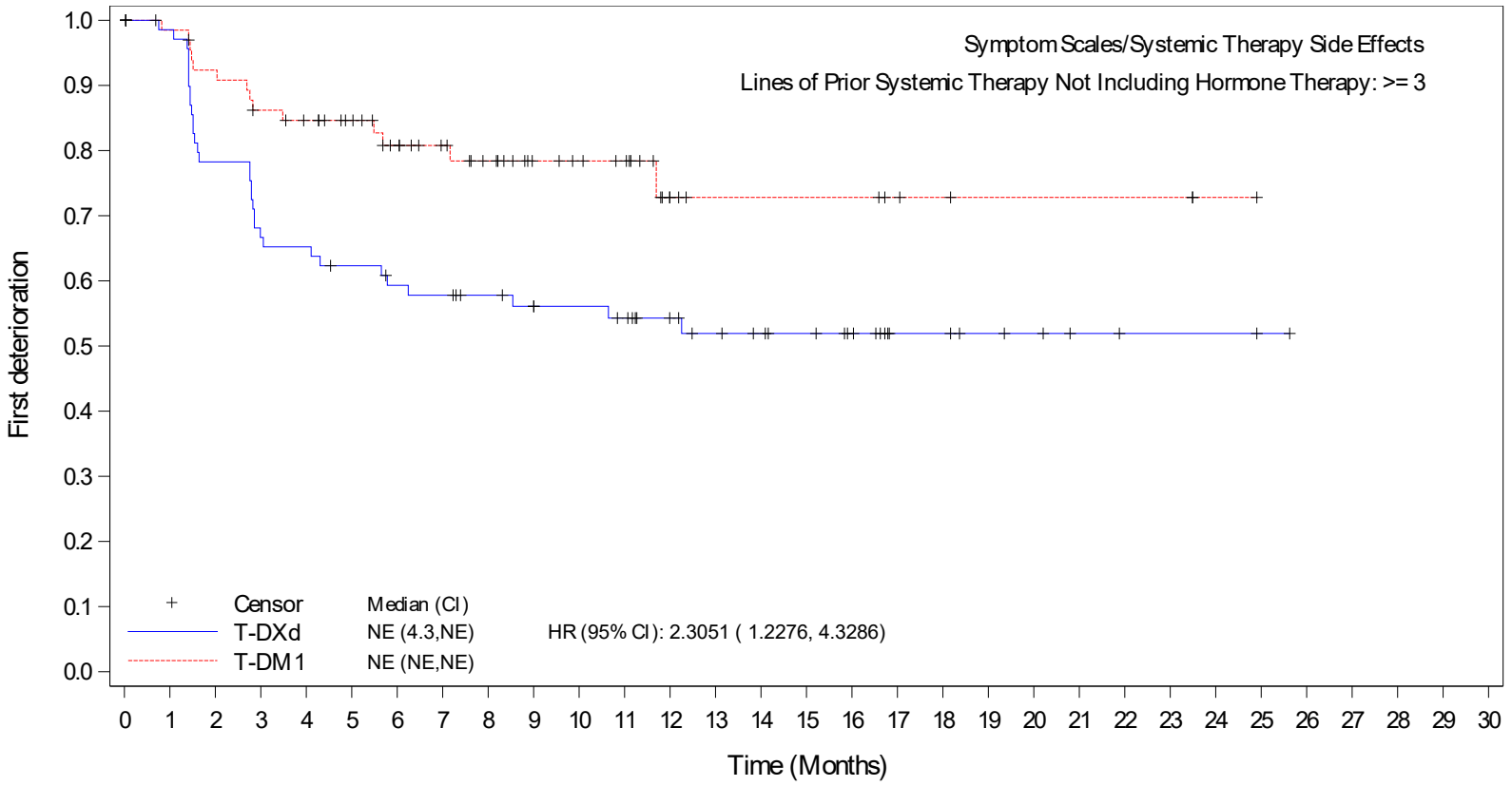
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (188)	188	178	152	138	136	120	111	105	101	96	88	84	75	67	57	49	38	29	23	19	13	11	10	7	6	5	2	1	0
T-DM1 (191)	191	176	144	125	122	111	95	87	75	62	52	43	33	30	22	18	16	14	9	5	5	2	1	1	0				

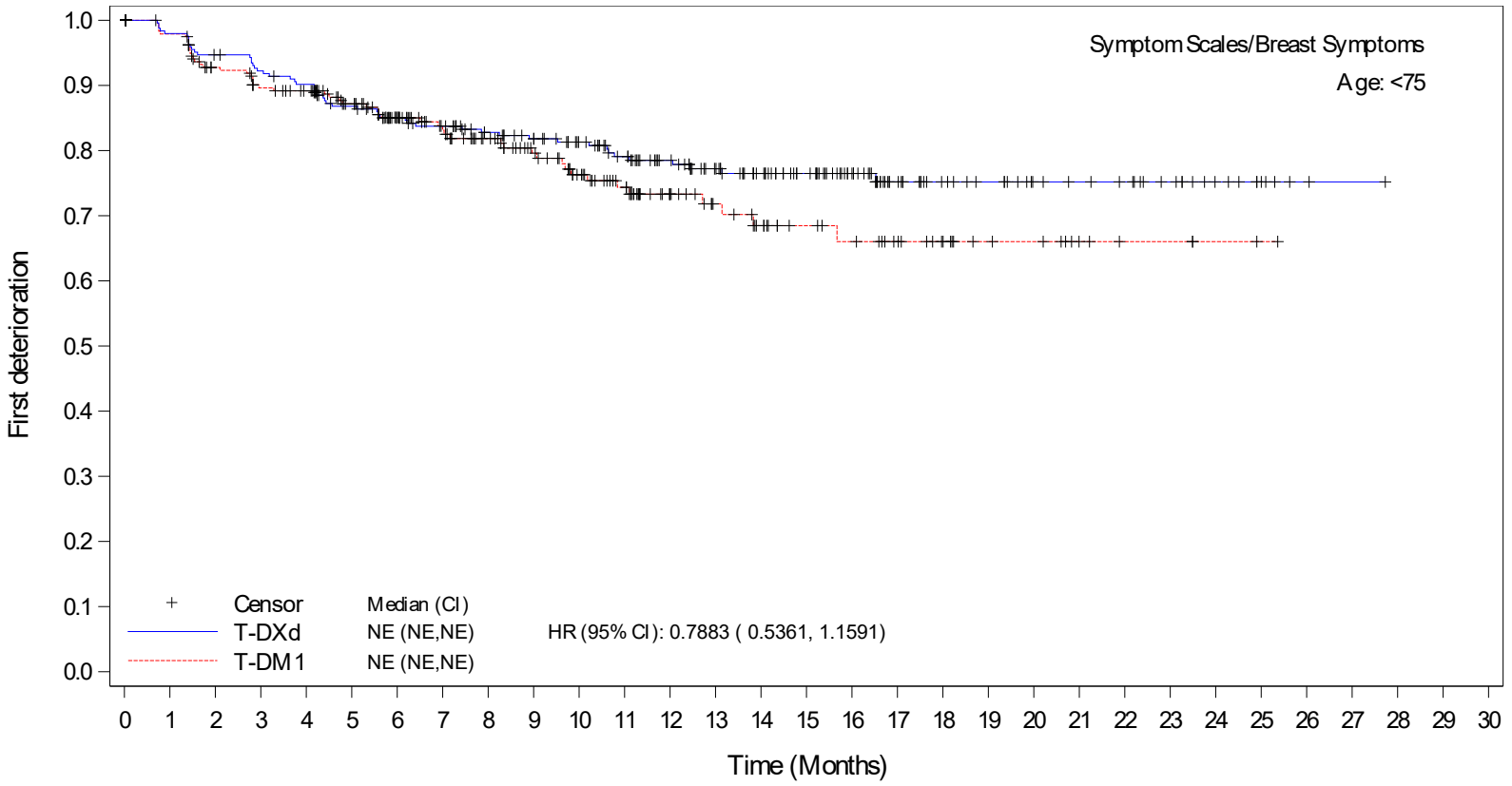
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (73)	73	68	54	46	45	42	39	38	35	33	31	29	24	21	19	17	14	8	8	6	5	3	2	2	2	1	0
T-DM1 (72)	72	65	60	55	52	47	40	35	30	23	21	19	9	7	7	7	7	5	4	3	3	3	3	3	1	0	

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (253)	253	240	231	224	218	204	192	185	172	165	152	139	125	110	96	83	67	46	36	32	25	23	21	16	10	6	2	1	0
T-DM1 (255)	255	233	209	197	190	169	148	130	116	101	86	73	53	44	37	30	27	22	17	12	11	6	4	4	2	1	0		

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 75“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

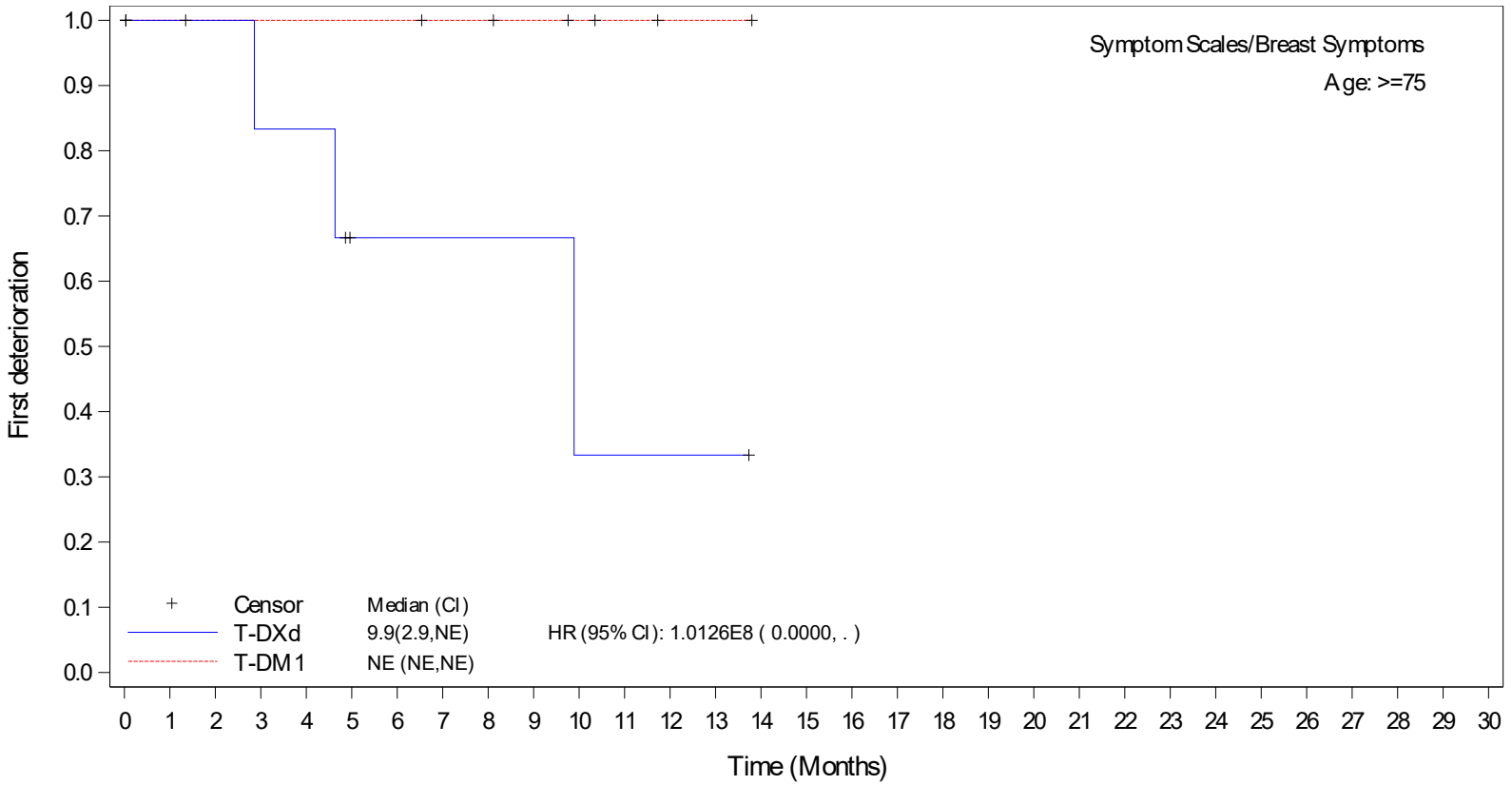
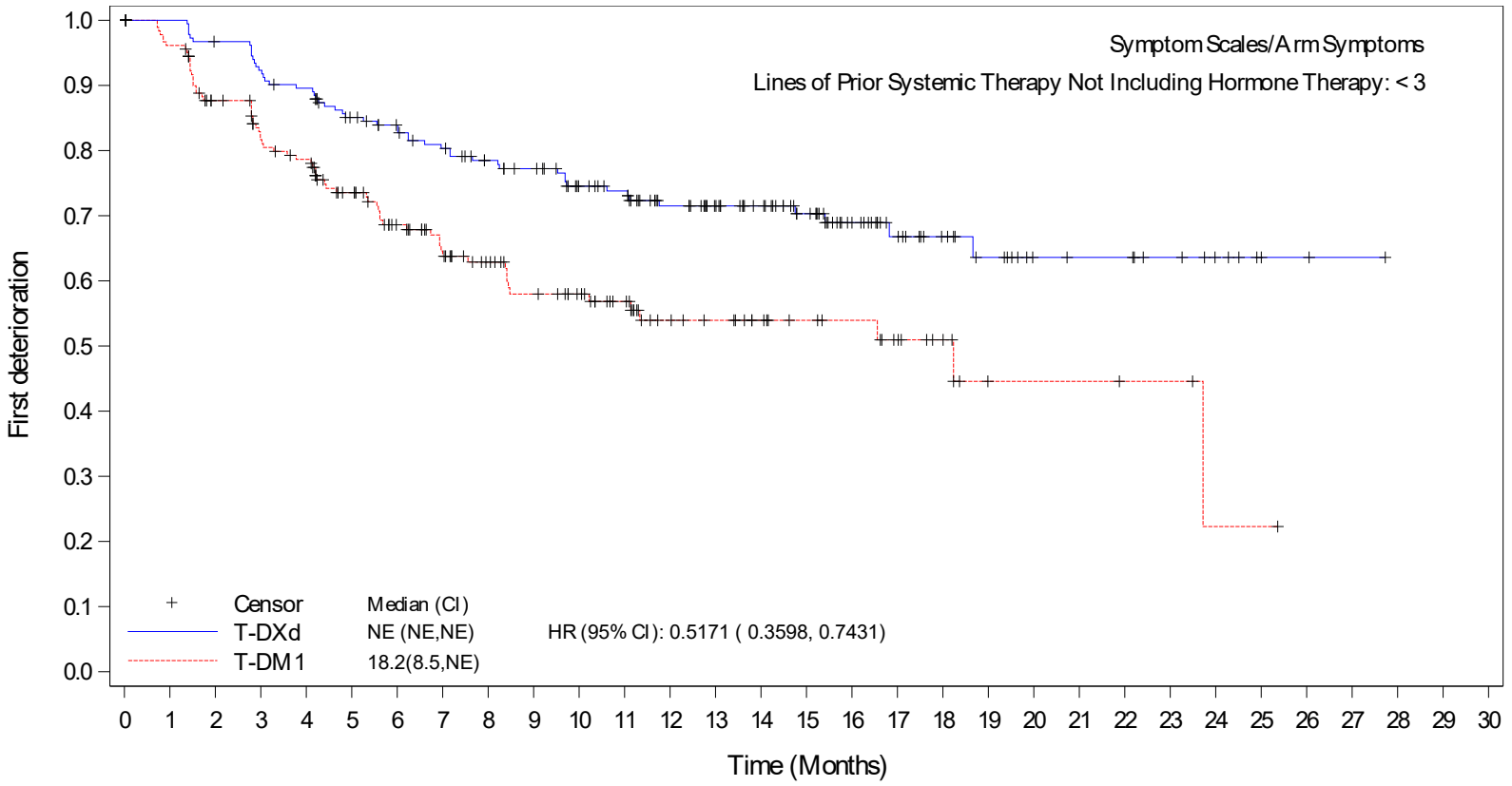


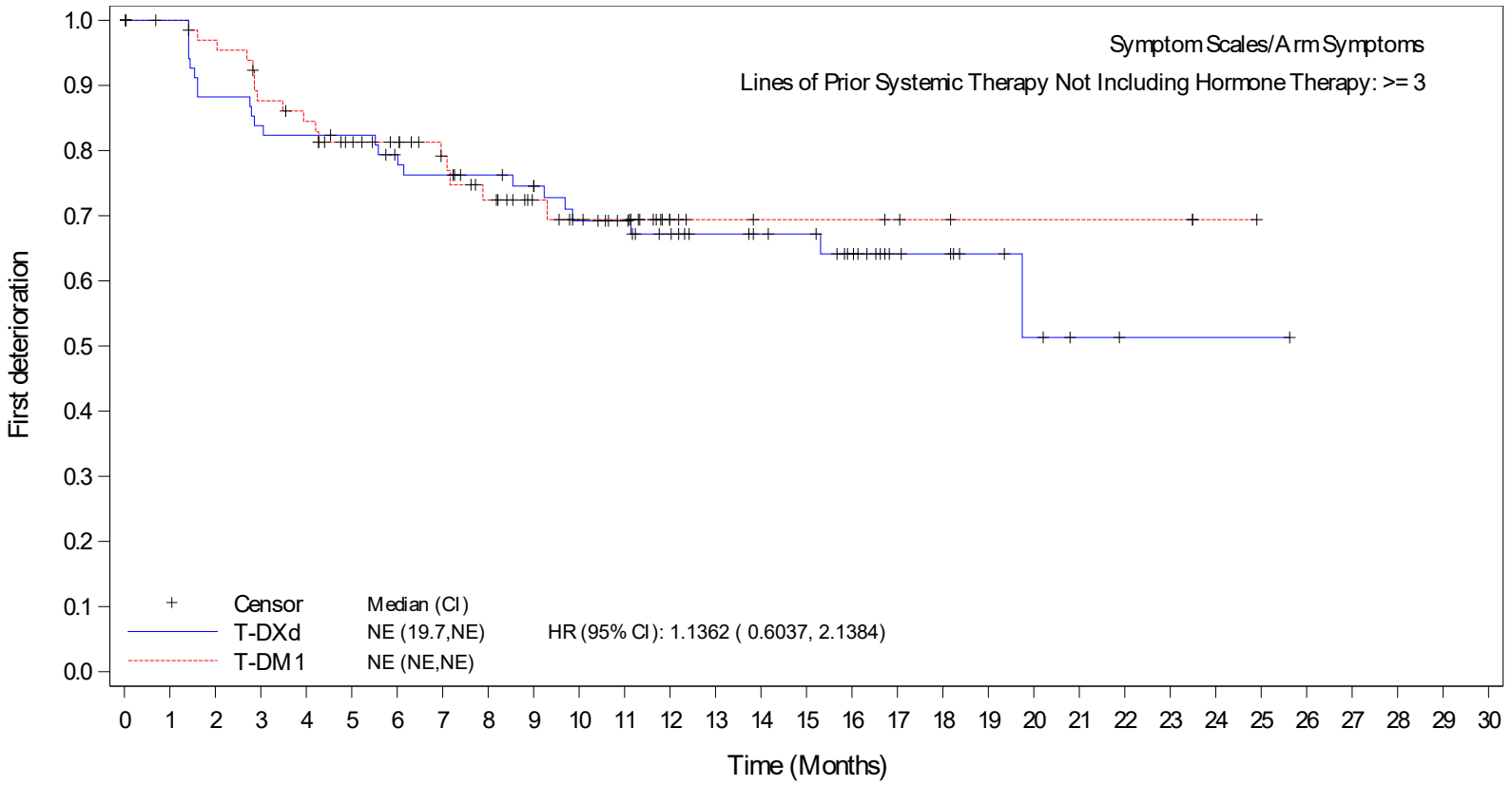
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 75“ der Symptomskala „Brustsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (188)	188	183	176	168	162	148	141	133	124	119	106	101	87	78	69	57	42	31	24	19	13	12	12	9	6	3	2	1	0
T-DM1 (191)	191	174	150	135	128	109	92	78	68	59	53	44	32	29	24	20	18	14	10	4	4	4	3	3	1	1	0		

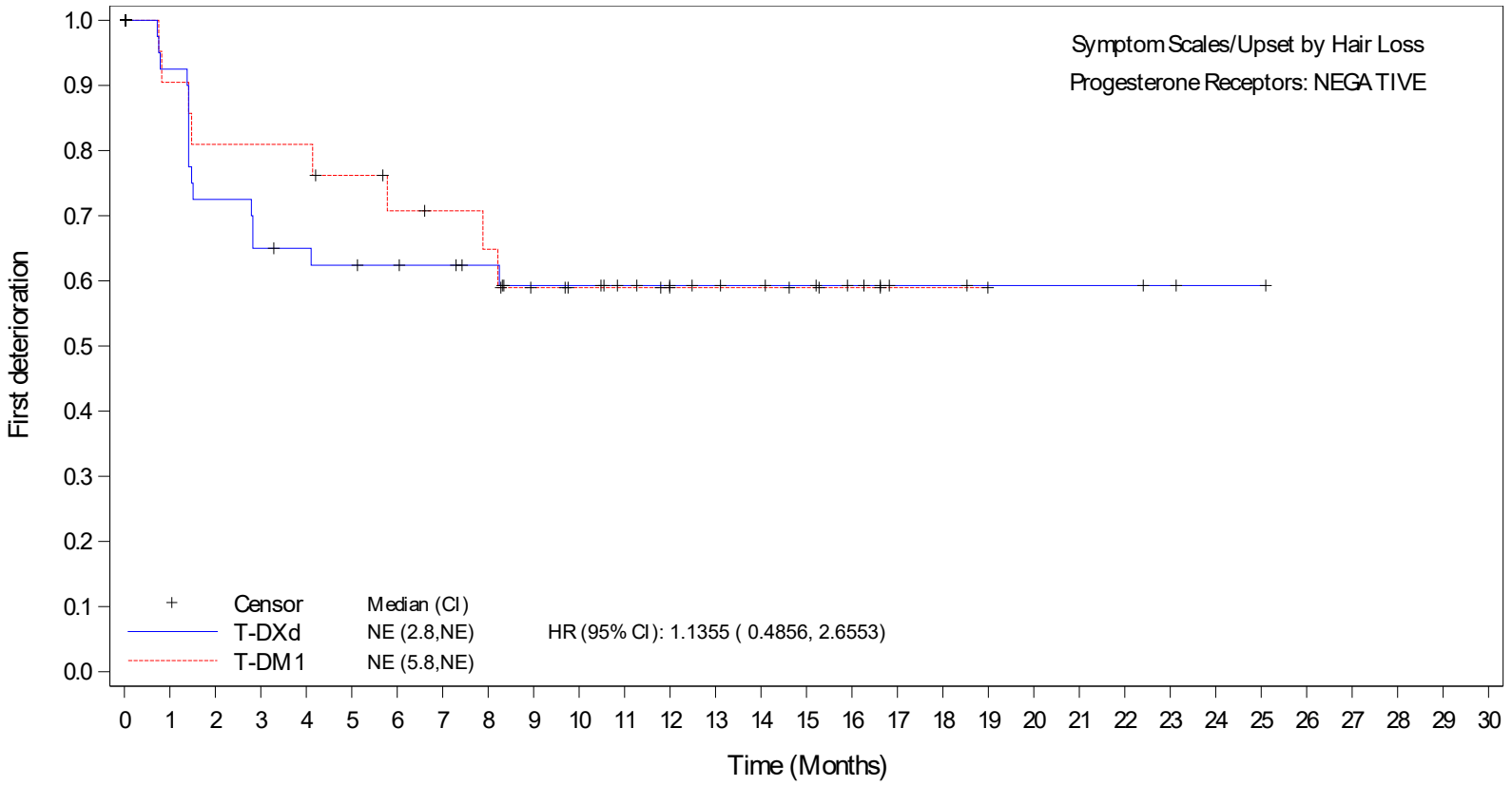
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Symptomskala „Armsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (73)	73	68	60	57	56	55	51	49	46	44	39	35	30	26	24	23	18	10	9	6	4	2	1	1	1	0
T-DM1 (72)	72	66	63	56	53	46	42	36	31	24	20	19	9	7	6	6	6	5	4	3	3	3	3	3	1	0

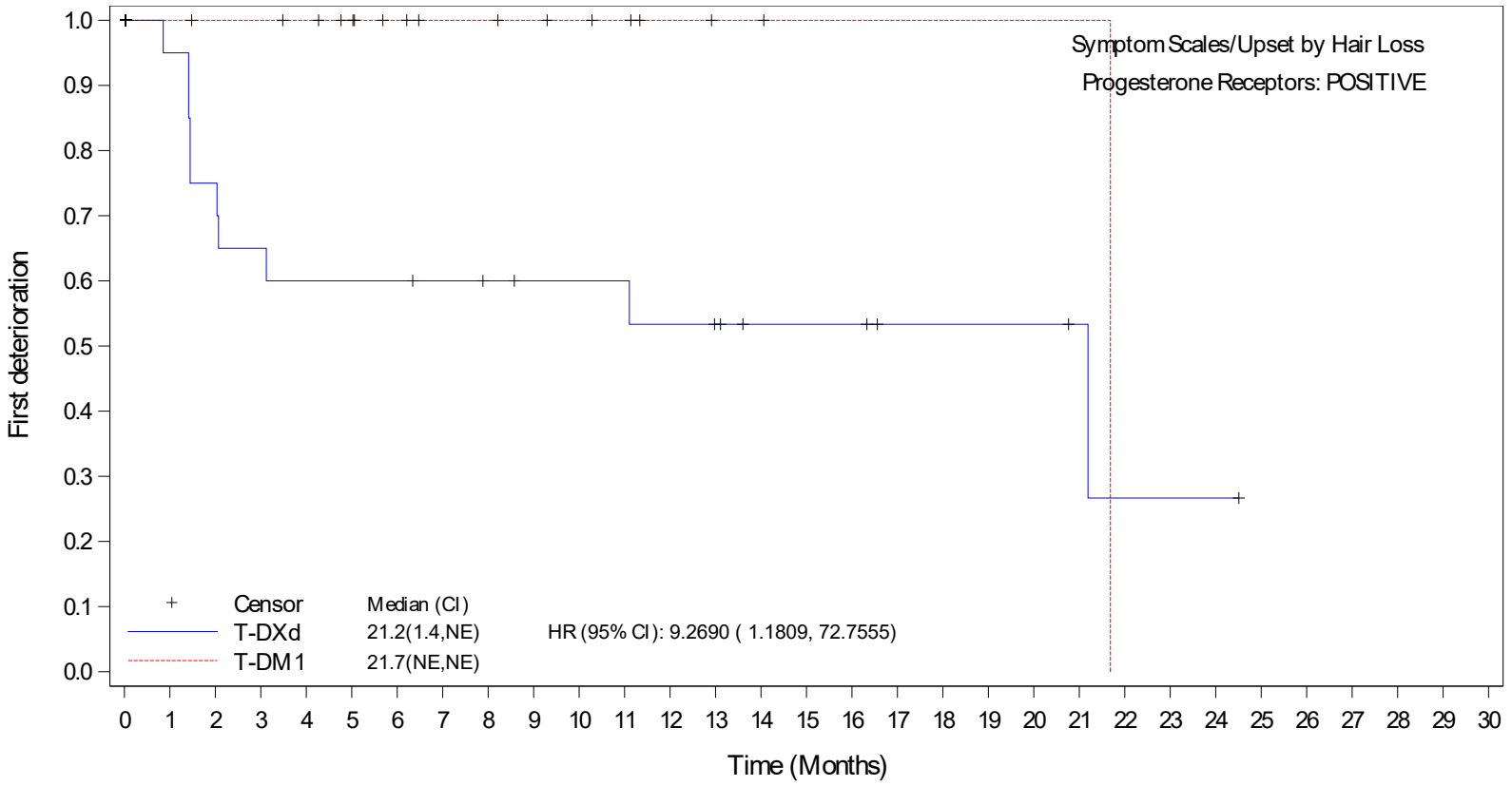
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Symptomskala „Armsymptome“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (177)	177	37	29	26	25	24	23	22	20	17	17	14	12	11	10	9	7	4	4	3	3	3	3	2	1	1	0
T-DM1 (168)	168	19	17	17	17	15	13	12	11	8	6	6	4	4	4	3	2	1	1	0							

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (81)	81	19	15	13	12	12	12	11	10	9	9	9	8	7	5	5	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
T-DM1 (92)	92	17	16	16	15	13	10	8	8	7	6	5	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0			

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Symptomskala „Verärgert durch Haarausfall“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

4.3.1.3.12.1.7 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand & Funktionsskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Physische Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Hormonrezeptor-Status						
Positiv	18/133 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	24/139 (17,3)	n.b. [20,5; n.b.]	0,5631 [0,3030; 1,0465] 0,0658	0,0494
Negativ	36/126 (28,6)	n.b. [16,7; n.b.]	22/122 (18,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,2545 [0,7347; 2,1420] 0,4097	
Rollenfunktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geografische Region						
Asien	65/149 (43,6)	16,4 [12,7; n.b.]	65/160 (40,6)	11,8 [8,4; n.b.]	0,8009 [0,5638; 1,1375] 0,2123	0,0010
Europa	15/54 (27,8)	n.b. [16,1; n.b.]	21/50 (42,0)	16,7 [9,0; 19,1]	0,5088 [0,2604; 0,9942] 0,0447	
Nordamerika	8/17 (47,1)	n.b. [1,4; n.b.]	2/17 (11,8)	n.b. [8,1; n.b.]	4,2334 [0,8966; 19,989] 0,0479	
Restliche Welt	6/41 (14,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/36 (44,4)	8,7 [4,4; n.b.]	0,1941 [0,0750; 0,5025] 0,0002	
Rollenfunktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Ja	68/162 (42,0)	n.b. [11,7; n.b.]	59/158 (37,3)	16,7 [10,1; n.b.]	0,8949 [0,6284; 1,2745] 0,5361	0,0246
Nein	26/99 (26,3)	n.b. [19,0; n.b.]	45/105 (42,9)	11,3 [7,1; n.b.]	0,4084 [0,2500; 0,6671] 0,0002	
Emotionale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geografische Region						
Asien	49/149 (32,9)	25,6 [16,7; n.b.]	40/160 (25,0)	n.b. [13,8; n.b.]	0,8266 [0,5376; 1,2710] 0,3856	0,0110
Europa	14/54 (25,9)	n.b. [19,4; n.b.]	13/50 (26,0)	15,2 [12,7; n.b.]	0,6442 [0,2953; 1,4055] 0,2671	
Nordamerika	9/17 (52,9)	12,2 [1,4; n.b.]	1/17 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,8289 [0,9857; 62,179] 0,0215	
Restliche Welt	8/41 (19,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/36 (36,1)	n.b. [8,4; n.b.]	0,4058 [0,1674; 0,9837] 0,0393	
Emotionale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline						
Keine Schädigung	35/130 (26,9)	26,4 [n.b.; n.b.]	31/130 (23,8)	n.b. [12,0; n.b.]	0,6774 [0,4091; 1,1216] 0,1278	0,0223
Milde Schädigung	32/92 (34,8)	25,6 [14,3; n.b.]	34/104 (32,7)	n.b. [12,7; n.b.]	0,8209 [0,5027; 1,3407] 0,4319	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Moderate Schädigung	12/30 (40,0)	15,2 [11,7; n.b.]	1/22 (4,5)	n.b. [13,8; n.b.]	5,5331 [0,7166; 42,724] 0,0650	
Kognitive Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnizität						
Asiatisch	62/152 (40,8)	n.b. [13,6; n.b.]	64/162 (39,5)	12,9 [10,1; 21,2]	0,7168 [0,5019; 1,0239] 0,0661	0,0367
Schwarz oder Afroamerikanisch	6/10 (60,0)	13,8 [1,4; n.b.]	2/9 (22,2)	18,0 [1,5; n.b.]	5,4556 [0,6516; 45,681] 0,0795	
Andere	8/28 (28,6)	19,4 [15,2; n.b.]	10/20 (50,0)	7,7 (1,4; n.b.)	0,2175 [0,0729; 0,6485] 0,0029	
Weiß	21/71 (29,6)	19,9 [19,6; n.b.]	28/72 (38,9)	15,2 [6,8; n.b.]	0,5579 [0,3149; 0,9884] 0,0428	
Soziale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	81/212 (38,2)	19,4 [15,7; n.b.]	76/206 (36,9)	14,4 [10,5; n.b.]	0,7617 [0,5540; 1,0473] 0,0919	0,0345
≥ 65 Jahre	25/49 (51,0)	11,0 [3,5; n.b.]	20/57 (35,1)	n.b. [10,3; n.b.]	1,6169 [0,8967; 2,9155] 0,1081	
Soziale Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
< 3 Linien	70/188 (37,2)	19,4 [16,4; n.b.]	76/191 (39,8)	12,5 [10,2; n.b.]	0,6918 [0,4979; 0,9614] 0,0273	0,0040
≥ 3 Linien	36/73 (49,3)	12,8 [5,6; n.b.]	20/72 (27,8)	n.b. [11,8; n.b.]	1,7872 [1,0310; 3,0981] 0,0371	
Allgemeiner Gesundheitszustand, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS						
0	98/154 (63,6)	4,7 [2,9; 9,4]	89/175 (50,9)	7,6 [5,6; 11,6]	1,1997 [0,8986; 1,6017] 0,2227	0,0341
1	48/106 (45,3)	n.b. [5,5; n.b.]	46/87 (52,9)	7,0 [4,8; 10,3]	0,7288 [0,4854; 1,0943] 0,1212	
Rollenfunktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geografische Region						
Asien	85/149 (57,0)	7,3 [4,4; 13,6]	86/160 (53,8)	6,3 [4,7; 9,9]	0,8521 [0,6286; 1,1552] 0,2970	< 0,0001
Europa	23/54 (42,6)	16,4 [4,2; n.b.]	27/50 (54,0)	4,3 [2,8; 16,7]	0,6520 [0,3732; 1,1391] 0,1284	
Nordamerika	10/17 (58,8)	4,3 [1,4; n.b.]	2/17 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,6404 [1,2318; 25,8272] 0,0122	
Restliche Welt	12/41 (29,3)	n.b. [11,7; n.b.]	23/36 (63,9)	4,1 [1,4; 8,4]	0,2459 [0,1209; 0,5004] < 0,0001	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Rollenfunktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab						
Ja	92/162 (56,8)	5,6 [4,2; 11,5]	80/158 (50,6)	8,1 [4,3; 12,5]	0,9616 [0,7112; 1,3002] 0,7968	0,0085
Nein	38/99 (38,4)	23,7 [13,4; n.b.]	58/105 (55,2)	5,6 [4,1; 8,4]	0,4541 [0,2985; 0,6908] 0,0002	
Emotionale Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung						
< 3 Linien	73/156 (46,8)	15,8 [11,8; 21,7]	62/152 (40,8)	11,1 [8,1; n.b.]	0,8038 [0,5690; 1,1355] 0,2154	0,0450
≥ 3 Linien	3/6 (50,0)	8,5 [1,5; n.b.]	0/6 (0,0)	n,b. [n.b.; n.b.]	n,b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Kognitive Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnie						
Asiatisch	84/152 (55,3)	10,3 [6,9; 14,1]	80/162 (49,4)	8,4 [4,8; 14,1]	0,8739 [0,6401; 1,1930] 0,3952	0,0123
Schwarz oder Afroamerikanisch	9/10 (90,0)	4,9 [1,4; 6,9]	4/9 (44,4)	9,6 [1,5; n.b.]	5,4230 [1,1259; 26,1209] 0,0192	
Andere	13/28 (46,4)	19,4 [5,8; n.b.]	12/20 (60,0)	1,5 [0,9; n.b.]	0,3301 [0,1423; 0,7658] 0,0073	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Weiß	32/71 (45,1)	15,3 [7,7; n.b.]	39/72 (54,2)	5,6 [2,8; 10,5]	0,5885 [0,3663; 0,9454] 0,0264	
Kognitive Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Hormonrezeptor-Status						
Negativ	76/126 (60,3)	6,9 [4,7; 10,3]	59/122 (48,4)	8,3 [4,2; 20,7]	1,0384 [0,7368; 1,4635] 0,8212	0,0240
Positiv	62/133 (46,6)	14,1 [10,1; n.b.]	75/139 (54,0)	7,2 [4,5; 10,3]	0,5824 [0,4138; 0,8198] 0,0017	
Kognitive Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Estrogenrezeptor-Status						
Negativ	78/130 (60,0)	7,4 [5,6; 10,3]	64/128 (50,0)	8,3 [4,2; 14,1]	1,0015 [0,7174; 1,3980] 0,9885	0,0433
Positiv	60/129 (46,5)	14,1 [10,1; n.b.]	69/132 (52,3)	8,4 [4,8; 11,1]	0,5981 [0,4208; 0,8502] 0,0037	
Kognitive Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Viszerale Erkrankung zur Baseline						
Ja	109/195 (55,9)	8,8 [6,0; 13,6]	94/189 (49,7)	8,4 [4,8; 11,1]	0,8824 [0,6673; 1,1669] 0,3795	0,0397
Nein	29/66 (43,9)	n.b. [9,0; n.b.]	41/74 (55,4)	5,0 [3,0; 12,9]	0,4943 [0,3050; 0,8013] 0,0036	
Soziale Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus & Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
< 3 Linien	99/188 (52,7)	11,5 [6,9; 16,8]	98/191 (51,3)	6,2 [5,6; 10,3]	0,8194 [0,6180; 1,0864] 0,1633	0,0021
≥ 3 Linien	48/73 (65,8)	4,3 [2,9; 6,9]	28/72 (38,9)	12,0 [7,1; n.b.]	1,9046 [1,1942; 3,0376] 0,0060	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der Funktionsskala und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten war.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. P-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und einen Vorteil unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; n.b.: nicht bestimmbar.

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-90 dargestellt. Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt befinden sich in Abbildung 4-191 bis Abbildung 4-235.

Alter

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Alter“ in der Kategorie „< 65 Jahre“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7617 (95 %-KI [0,5540; 1,0473]; p = 0,0919). In der Kategorie „≥ 65 Jahre“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 1,6169 (95 %-KI [0,8967; 2,9155]; p = 0,1081) im Vergleich der Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0345).

Geografische Region

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Geografische Region“ in der Kategorie „Asien“ ein Hazard Ratio von 0,8009 (95 %-KI [0,5638; 1,1375]; p = 0,2123) und in der Kategorie „Europa“ ein Hazard Ration von 0,5088 (95 %-KI [0,2604; 0,9942]; p = 0,0447) im Vergleich der Studienarme. In der Kategorie „Nordamerika“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 4,2334 (95 %-KI [0,8966; 19,989]; p = 0,0479) und in der Kategorie „Restliche Welt“ ein Hazard Ratio von 0,1941 (95 %-KI [0,0750; 0,5025]; p = 0,0002) für die Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0010).

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Geografische Region“ in der Kategorie „Asien“ ein Hazard Ratio von 0,8266 (95 %-KI [0,5376; 1,2710]; p = 0,3856) und in der Kategorie „Europa“ ein Hazard Ratio von 0,6442 (95 %-KI [0,2953; 1,4055]; p = 0,2671) im Vergleich der Studienarme. In der Kategorie „Nordamerika“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 7,8289 (95 %-KI [0,9857; 62,179]; p = 0,0215) und in der Kategorie „Restliche Welt“ ein Hazard Ratio von 0,4058 (95 %-KI [0,1674; 0,9837]; p = 0,0393) für die Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0110).

Ethnie

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Ethnie“ in der Kategorie „Asiatisch“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,7168 (95 %-KI [0,5019; 1,0239]; p = 0,0661). In der Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ wurde ein Hazard Ratio von 5,4556 (95 %-KI [0,6516; 45,681]; p = 0,0795) für die Studienarme beobachtet. In der Kategorie „Andere“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,2175 (95 %-KI [0,0729; 0,6485]; p = 0,0029) und in der Kategorie „Weiß“ ein Hazard Ratio von

0,5579 (95 %-KI [0,3149; 0,9884]; p = 0,0428) im Vergleich der beiden Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0367).

Hormonrezeptor-Status

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“ in der Kategorie „Negativ“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 1,2545 (95 %-KI [0,7347; 2,1420]; p = 0,4097). In der Kategorie „Positiv“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,5631 (95 %-KI [0,3030; 1,0465]; p = 0,0658) im Vergleich der Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0494).

Vorbehandlung mit Pertuzumab

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „Ja“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,8949 (95 %-KI [0,6284; 1,2745]; p = 0,5361). In der Kategorie „Nein“ zeigte sich für den Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,4084 (95 %-KI [0,2500; 0,6671]; p = 0,0002). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0246).

Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „< 3“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6918 (95 %-KI [0,4979; 0,9614]; p = 0,0273). In der Kategorie „≥ 3“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 1,7872 (95 %-KI [1,0310; 3,0981]; p = 0,0371) im Vergleich beider Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0040).

Nierenschädigung zur Baseline

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6774 (95 %-KI [0,4091; 1,1216]; p = 0,1278) und in der Kategorie „Milde Schädigung“ ein Hazard Ratio von 0,8209 (95 %-KI [0,5027; 1,3407]; p = 0,4319). In der Kategorie „Moderate Schädigung zeigte sich ein Hazard Ratio von 5,5331 (95 %-KI [0,7166; 42,724] im Vergleich beider Studienarme. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0223).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann

zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Im Fall der hohen Zahl an Einzelskalen des EORTC QLQ Instruments ist dies weiterhin auch dann als wahrscheinlich zu betrachten, wenn potenzielle Effektmodifikationen innerhalb einer betrachteten Subgruppe zwischen den unterschiedlichen Einzelskalen nicht gleichgerichtet sind und gegebenenfalls sogar widersprüchlich erscheinen.

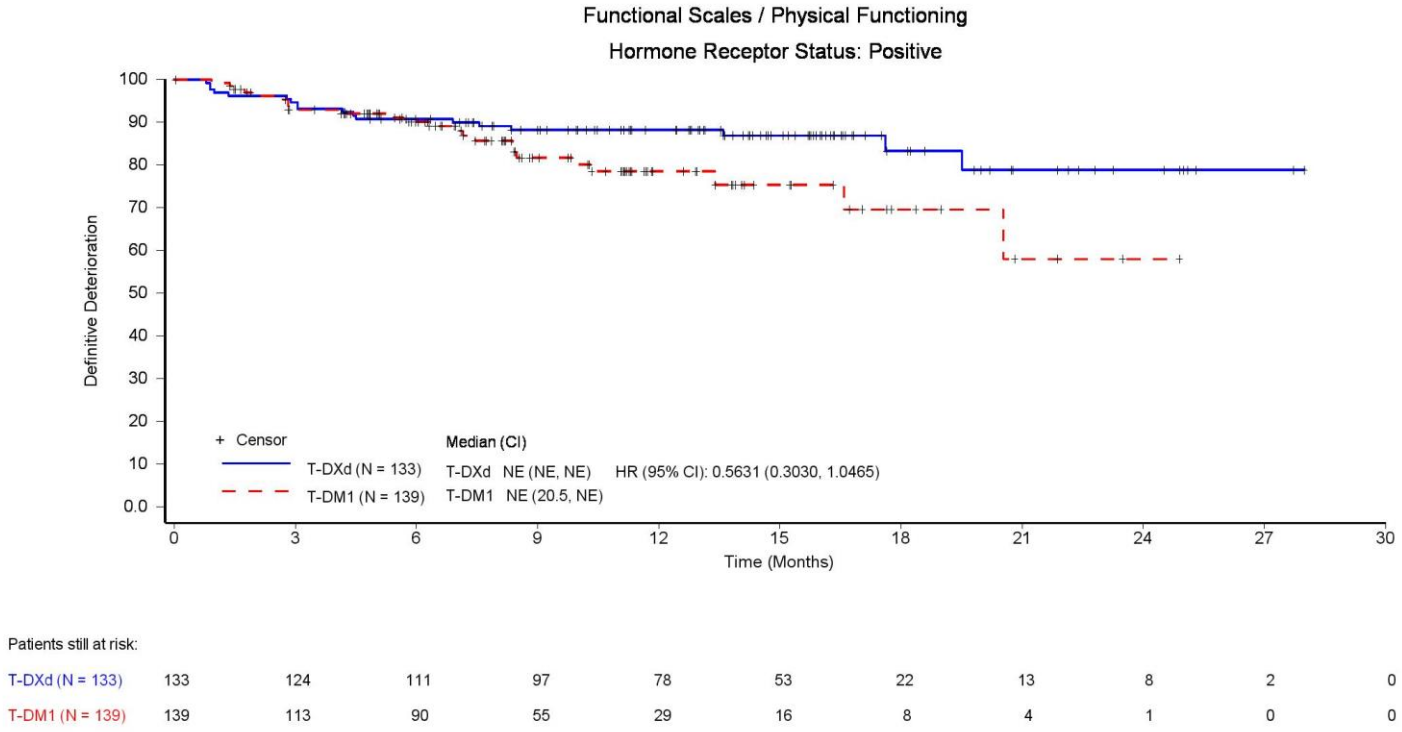


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Physische Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

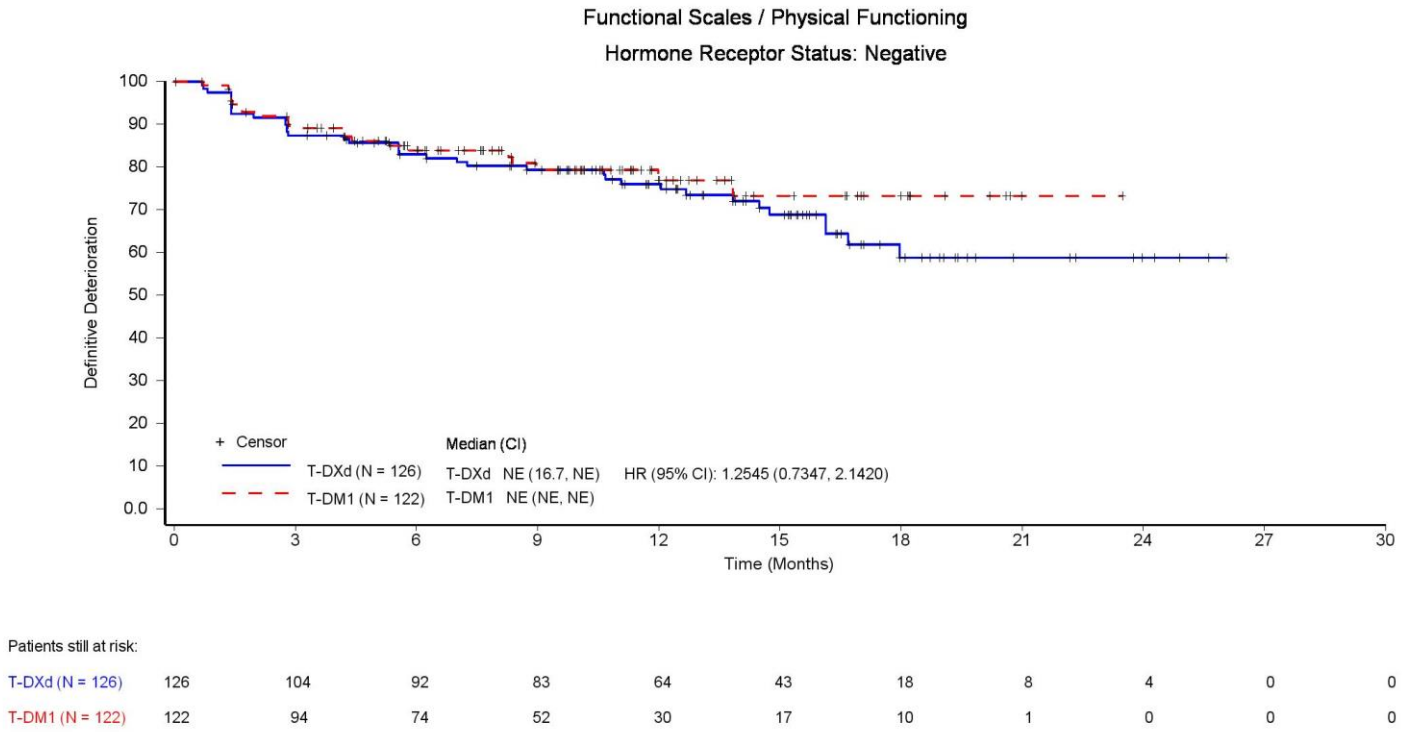


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Physische Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

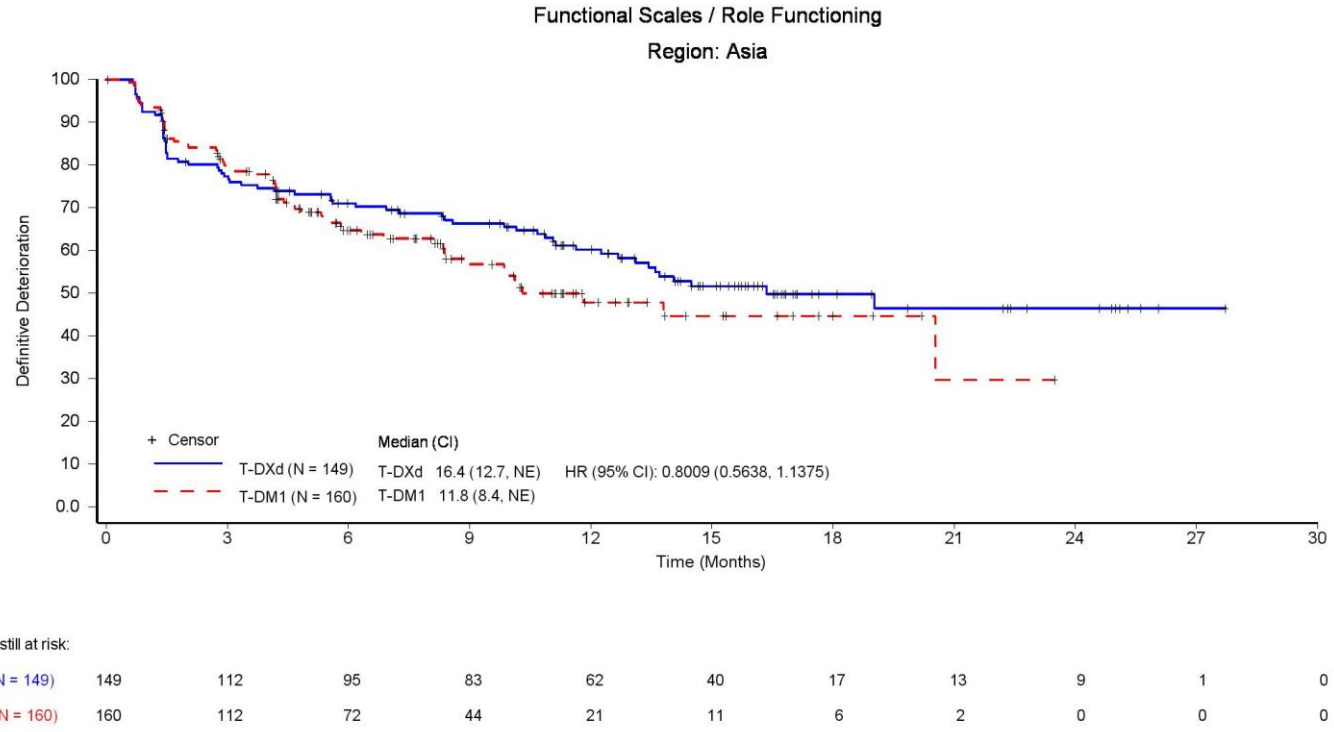


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

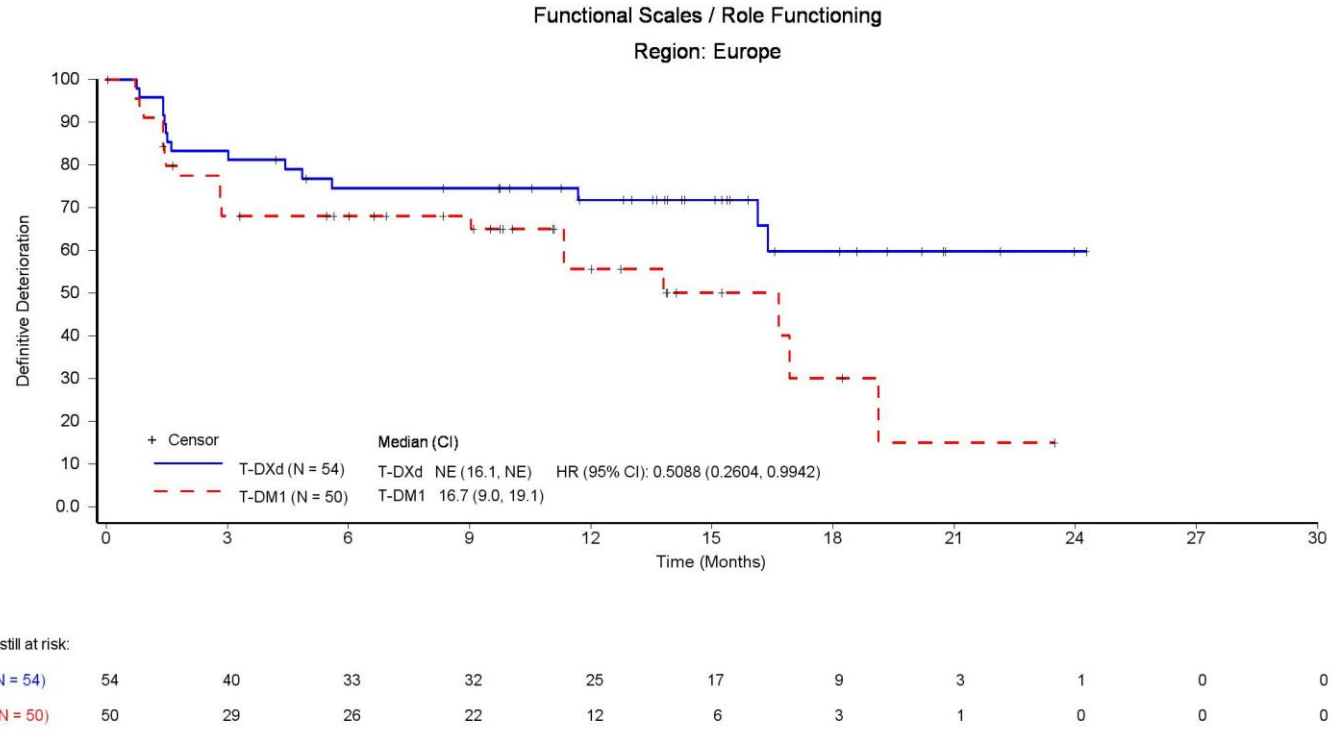


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

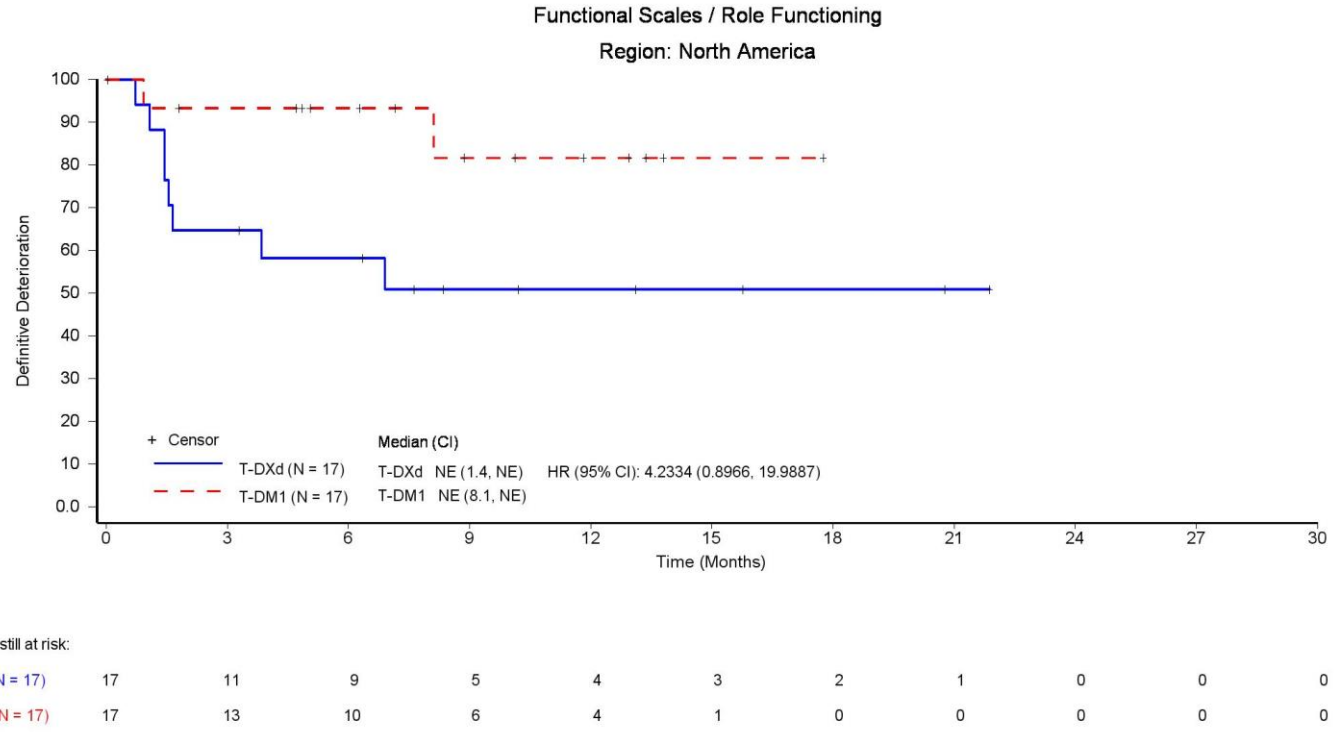


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

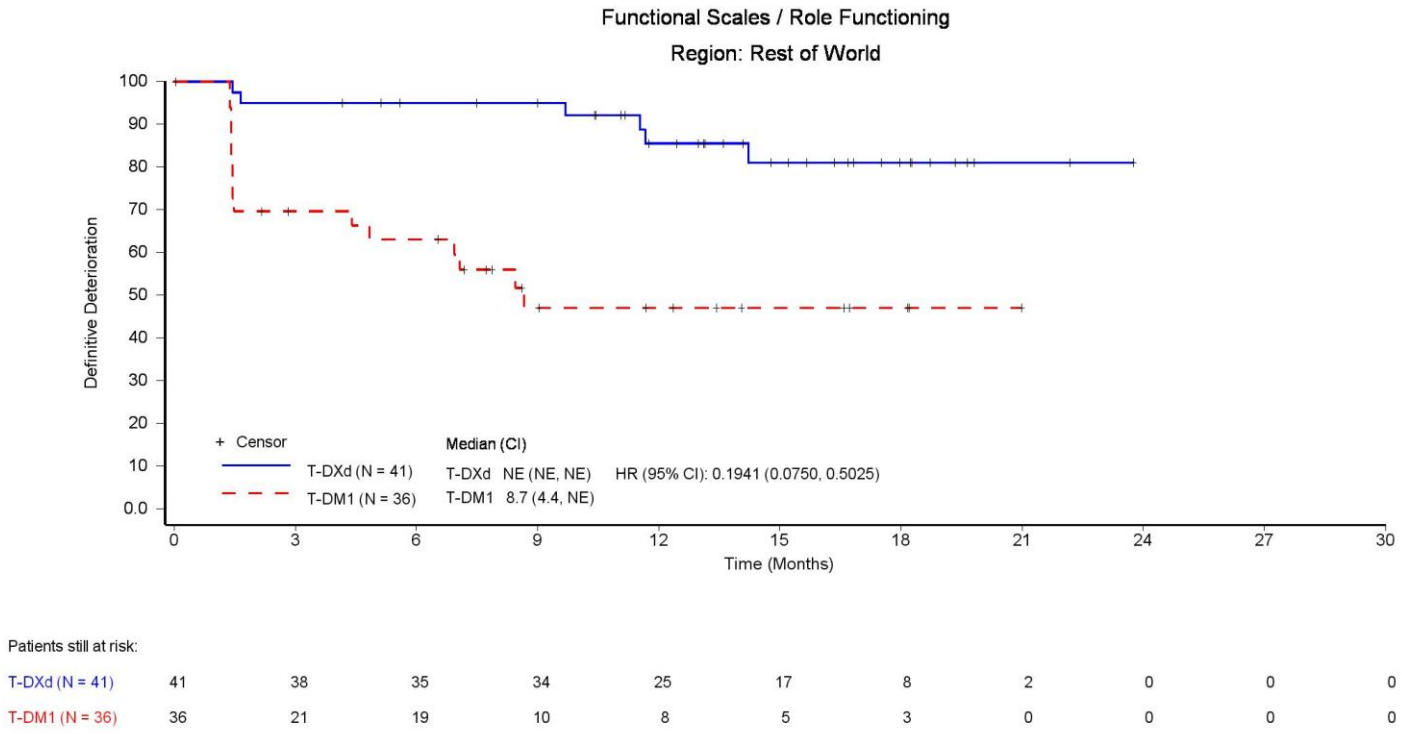


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

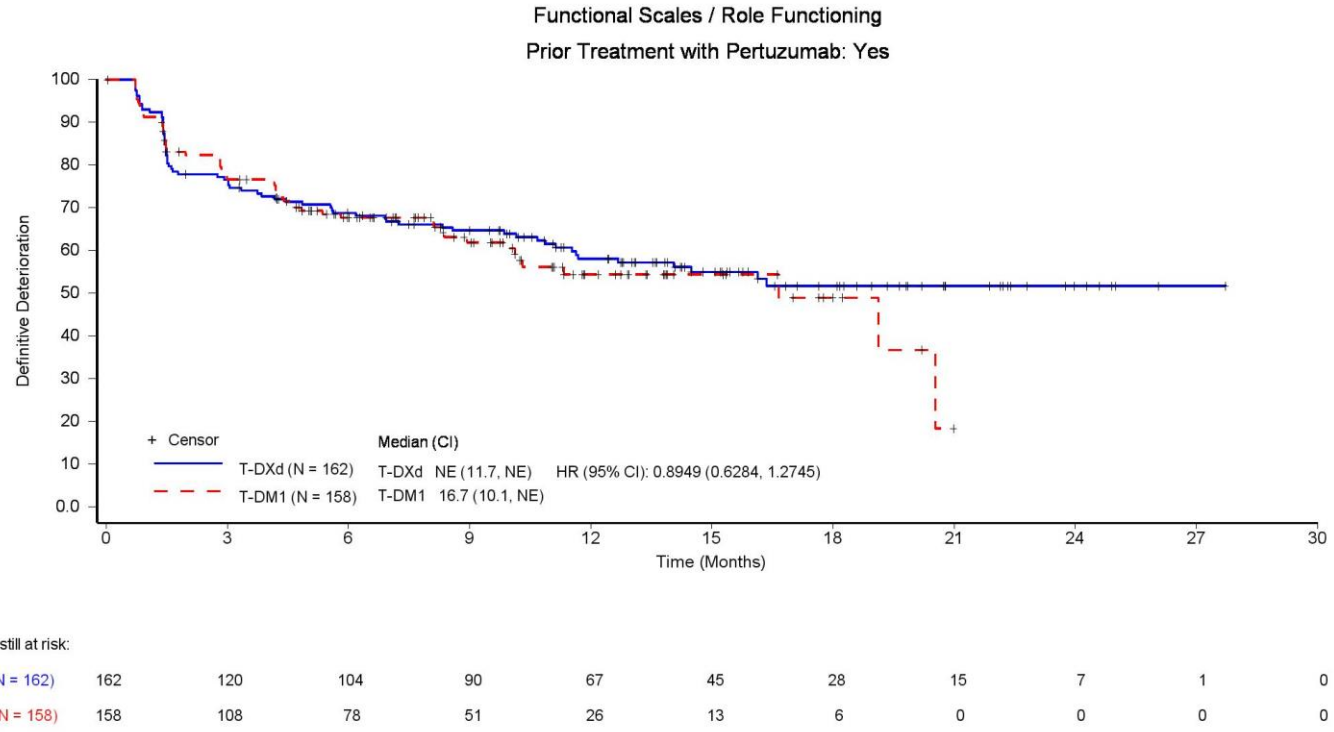


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

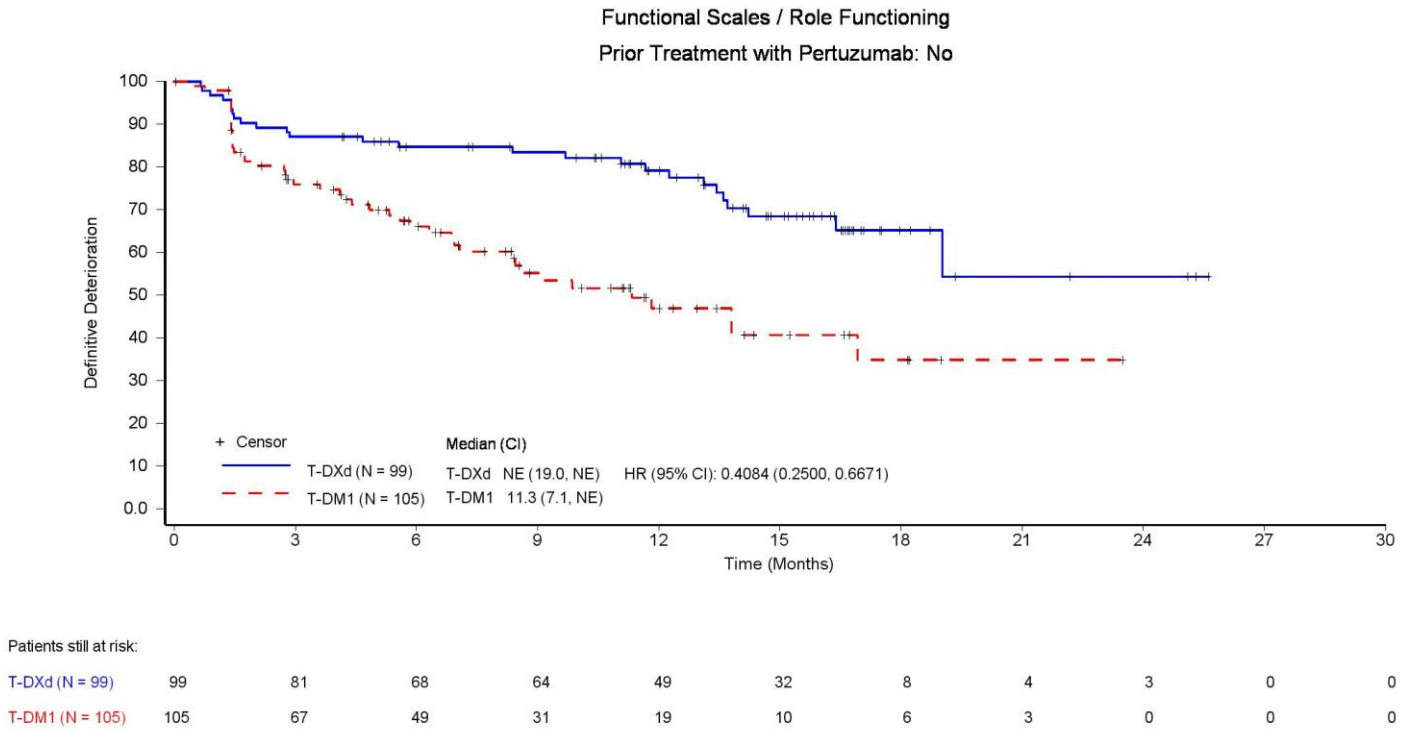


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

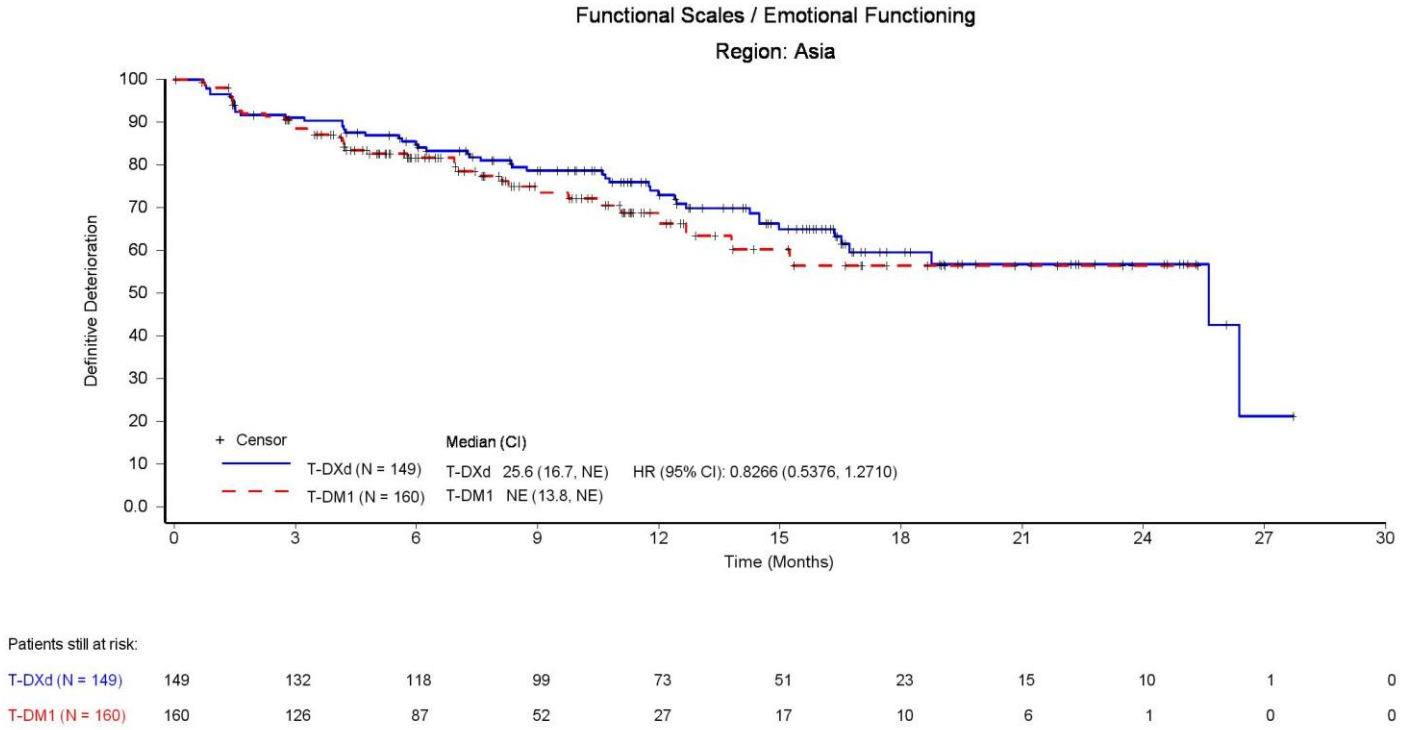


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

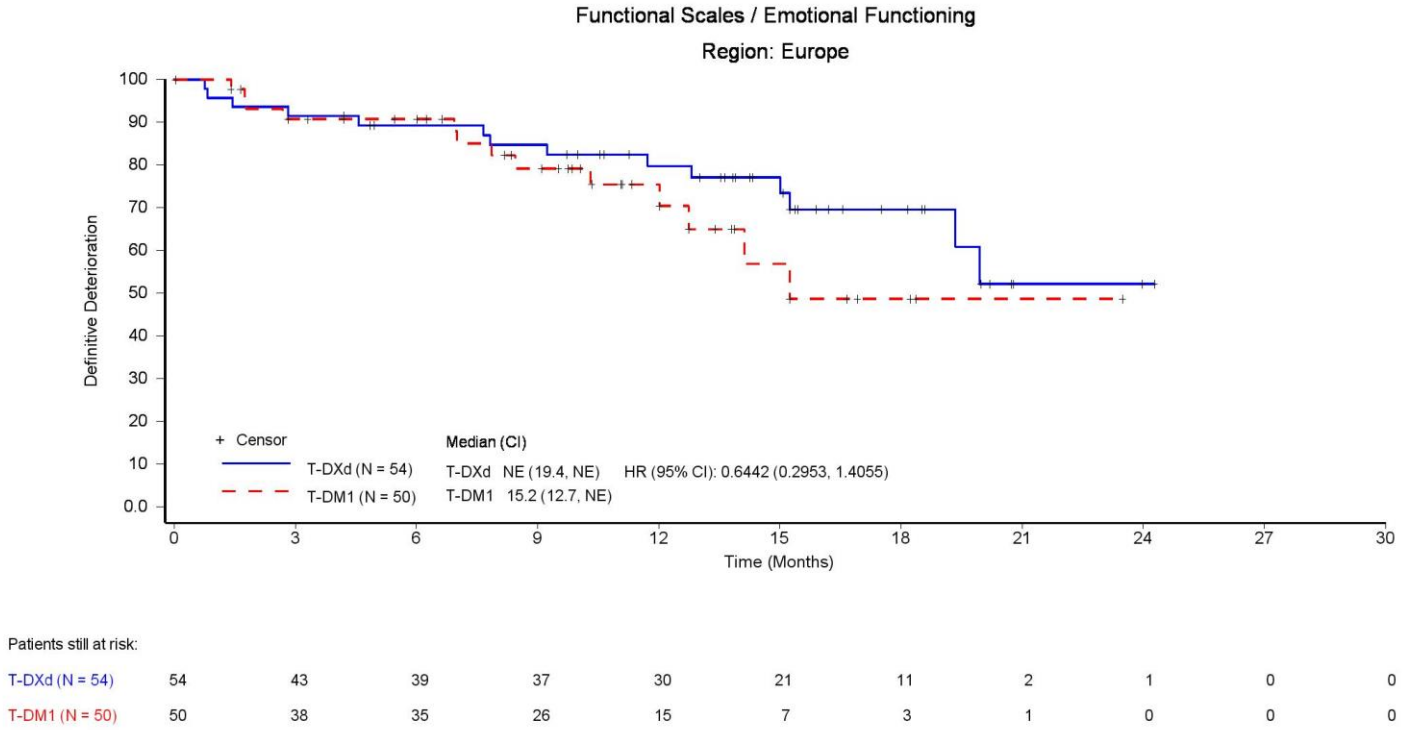


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

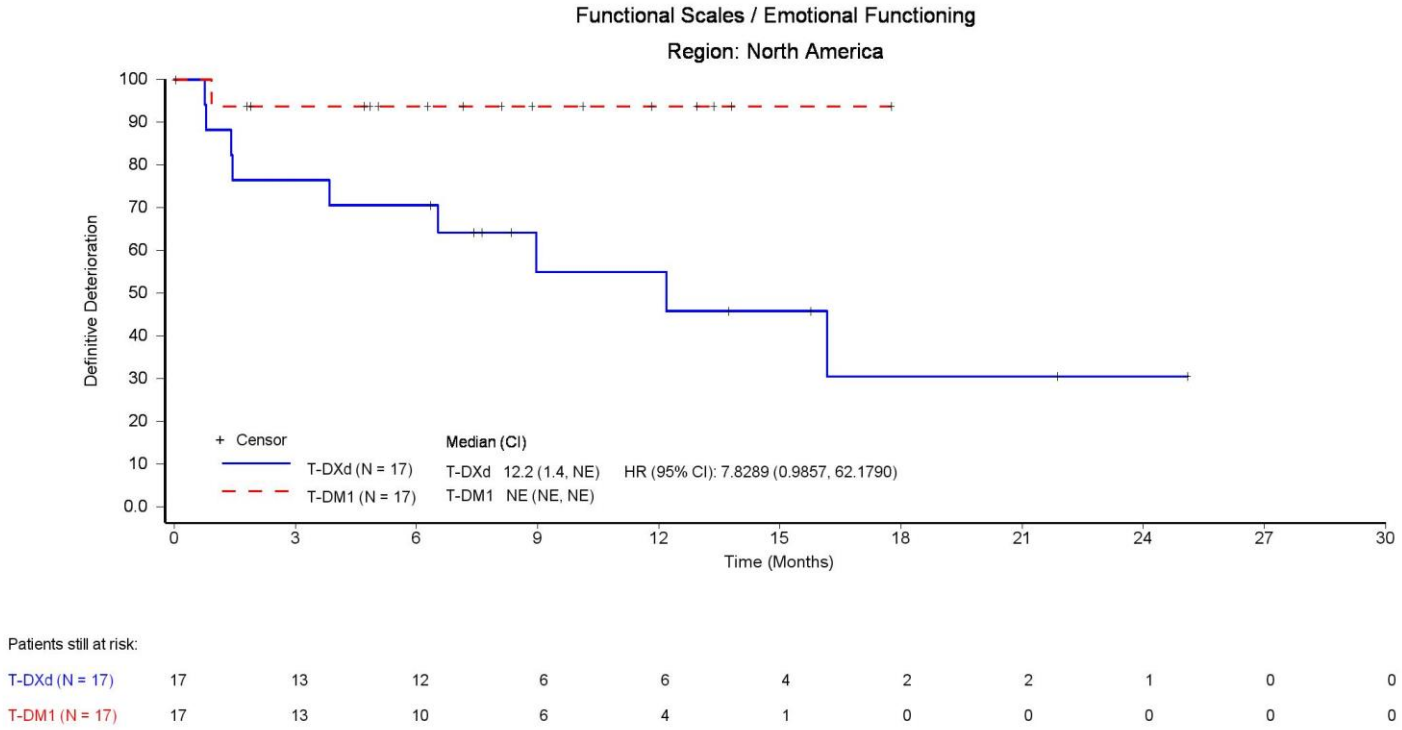


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

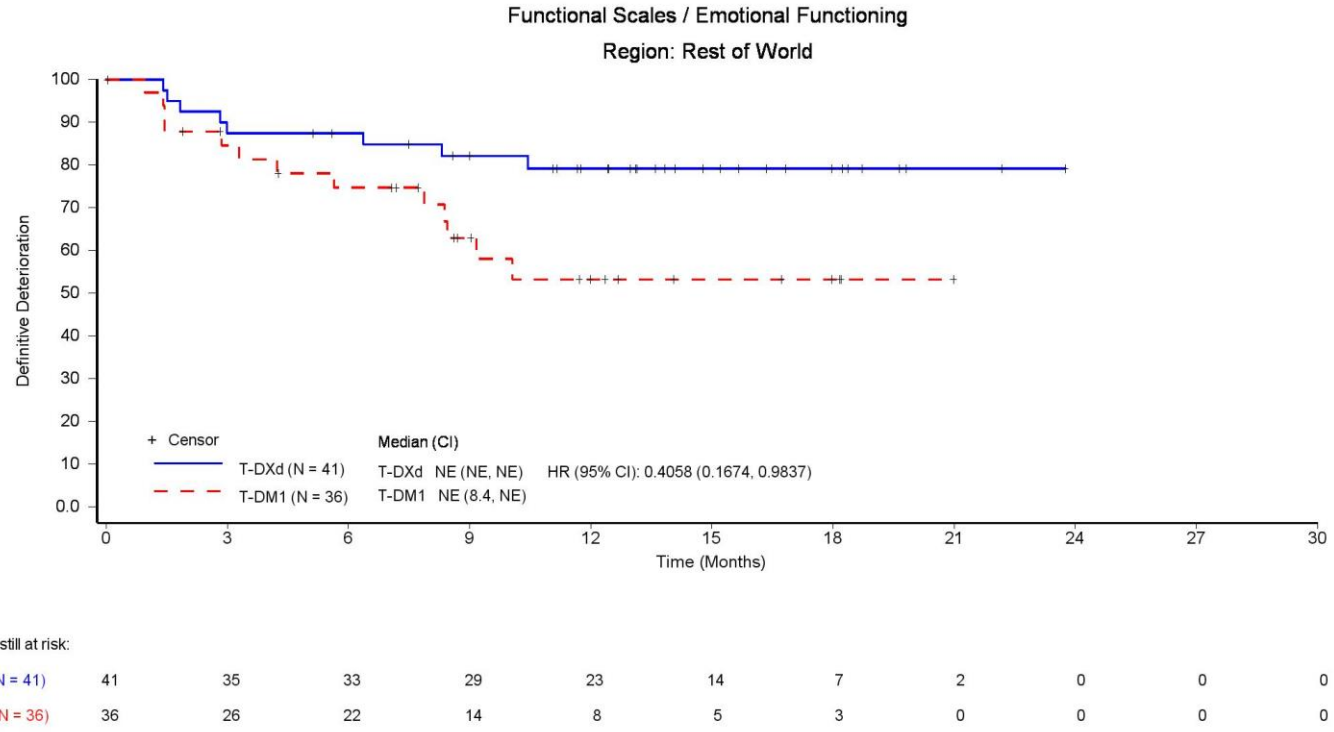


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

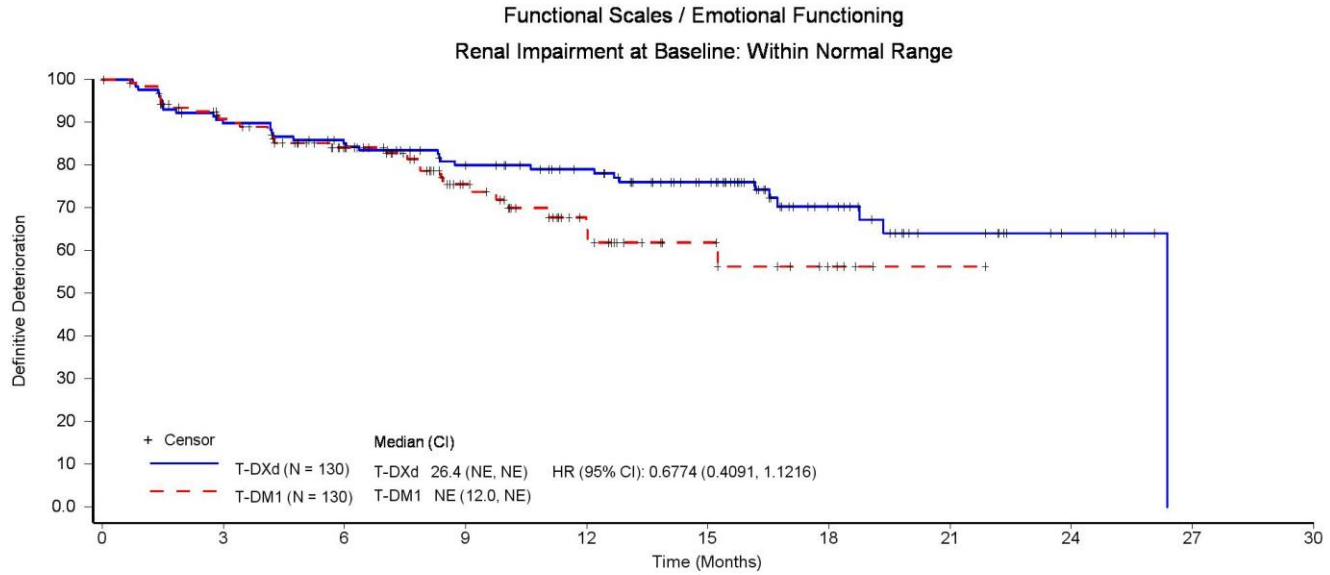


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

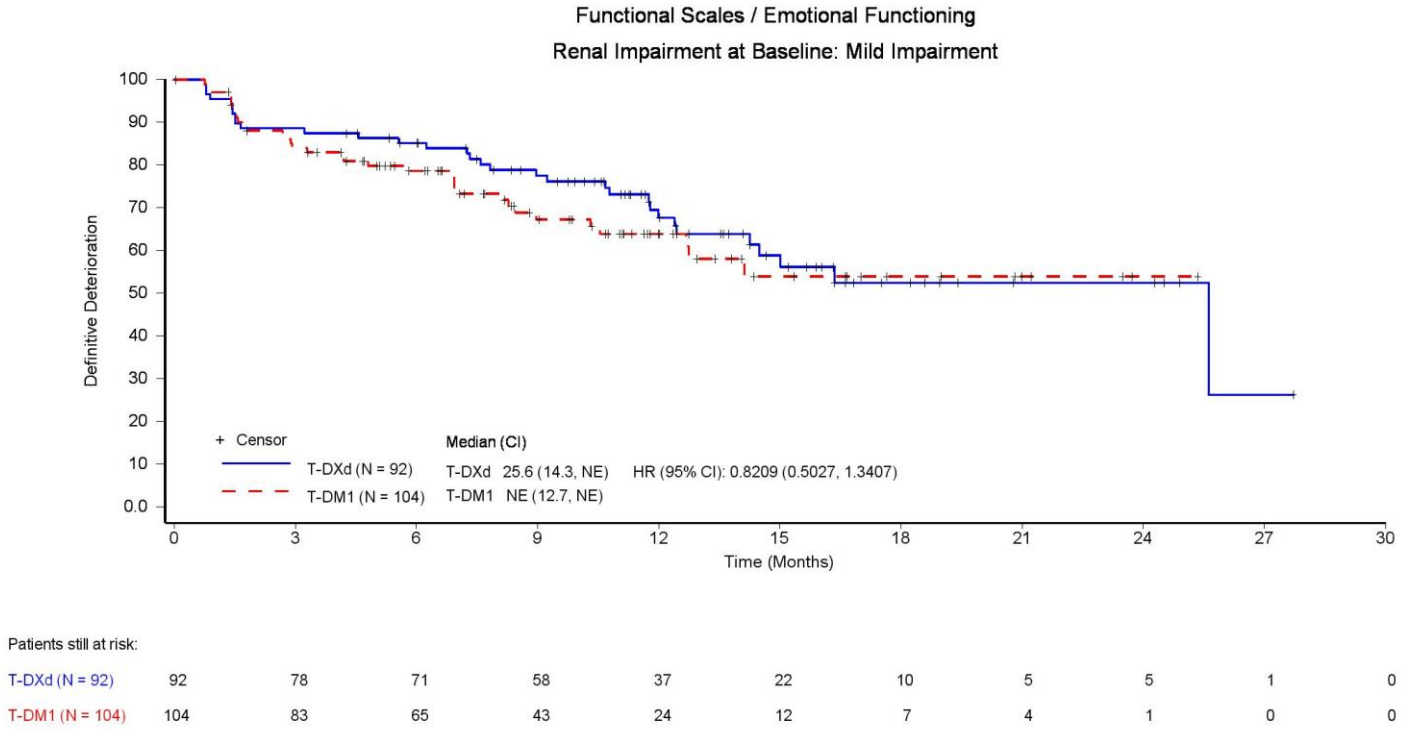


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

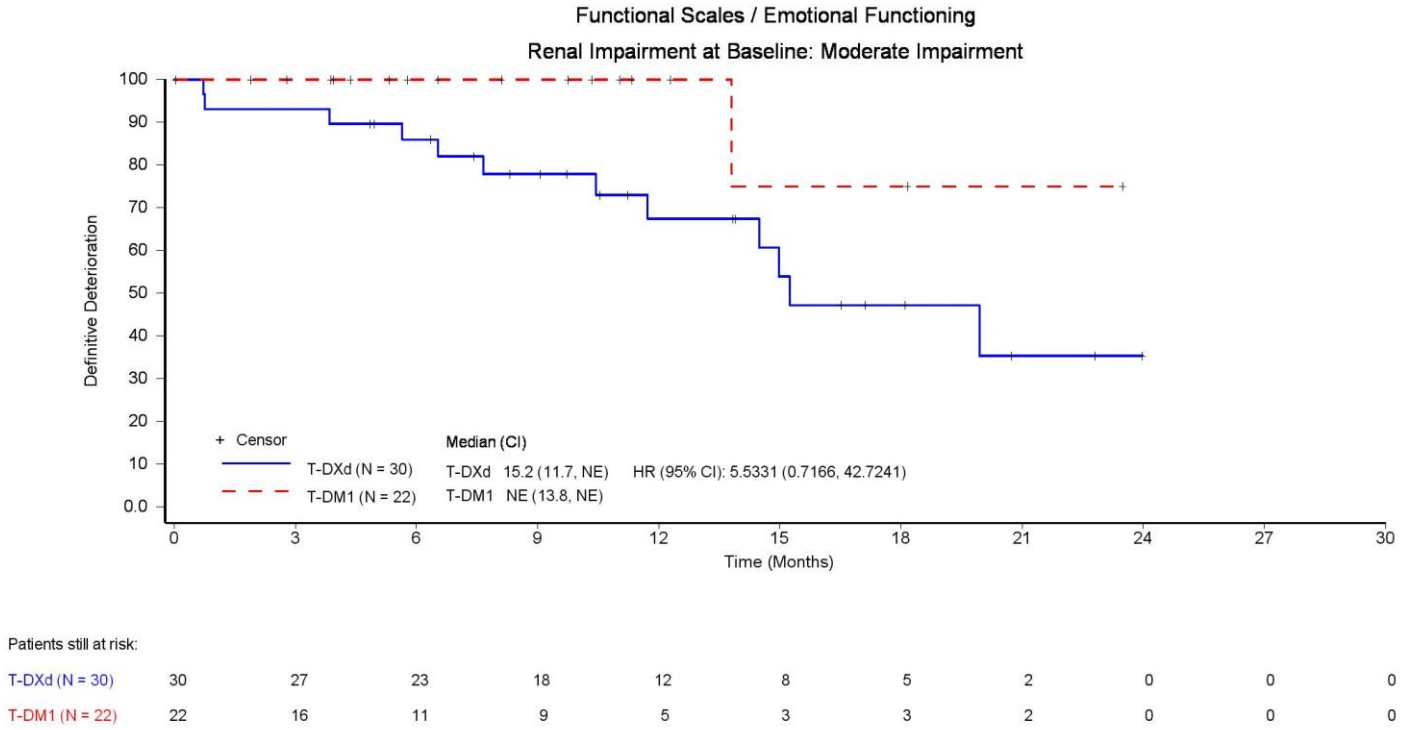


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

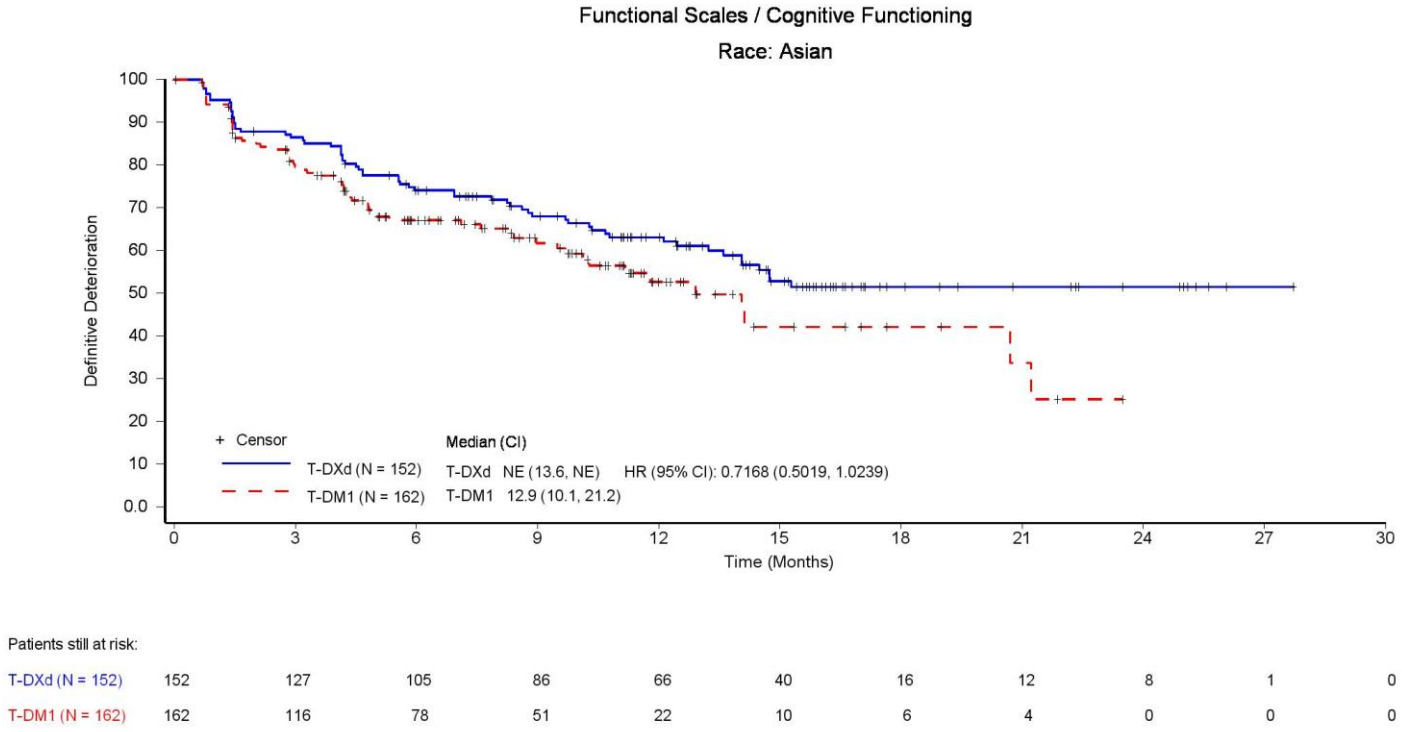


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

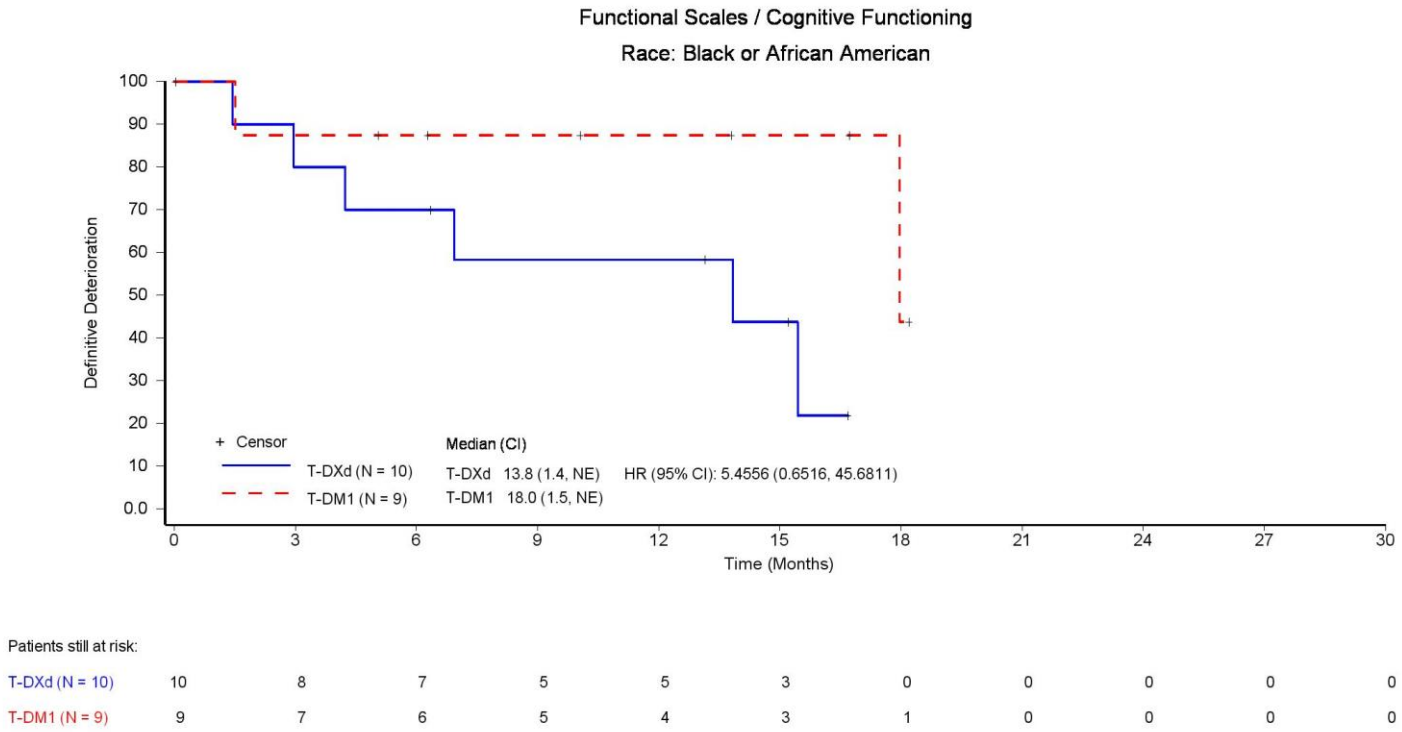


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

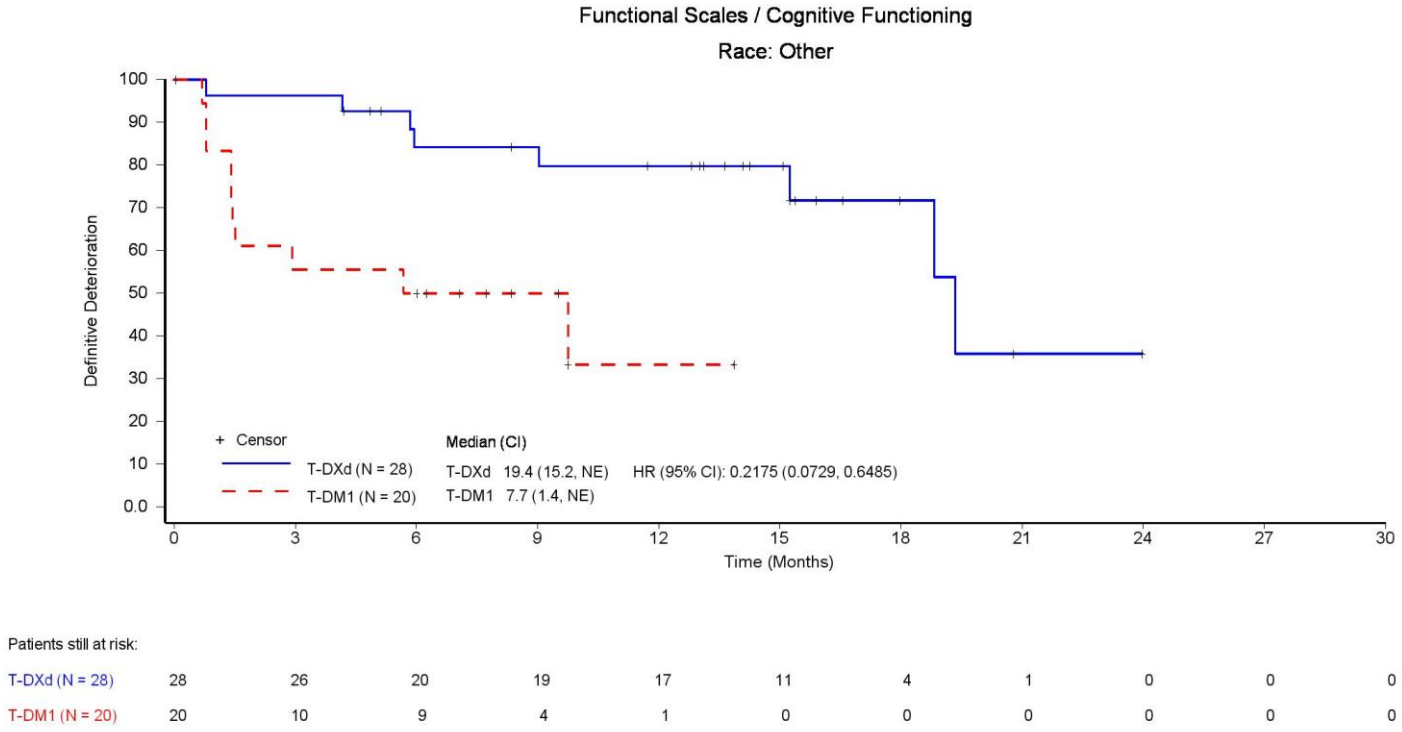


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

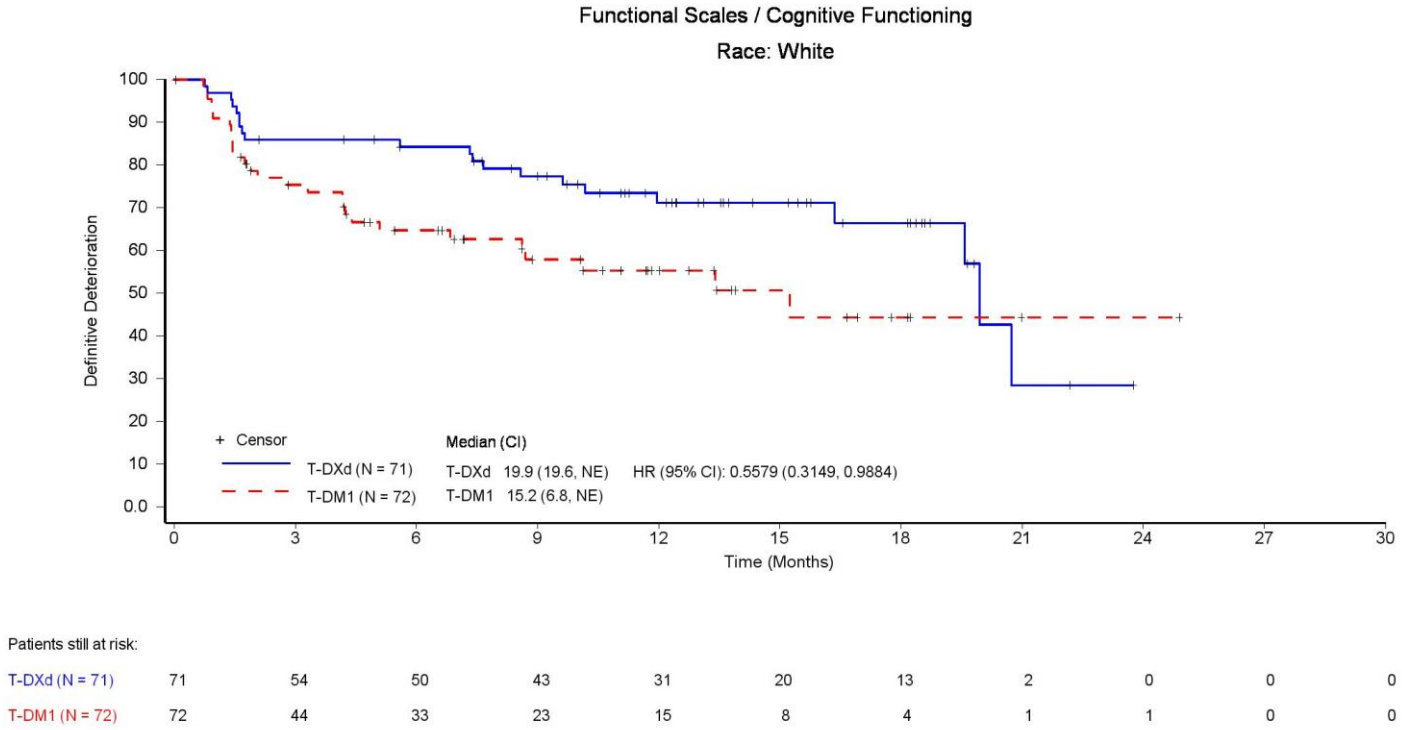


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

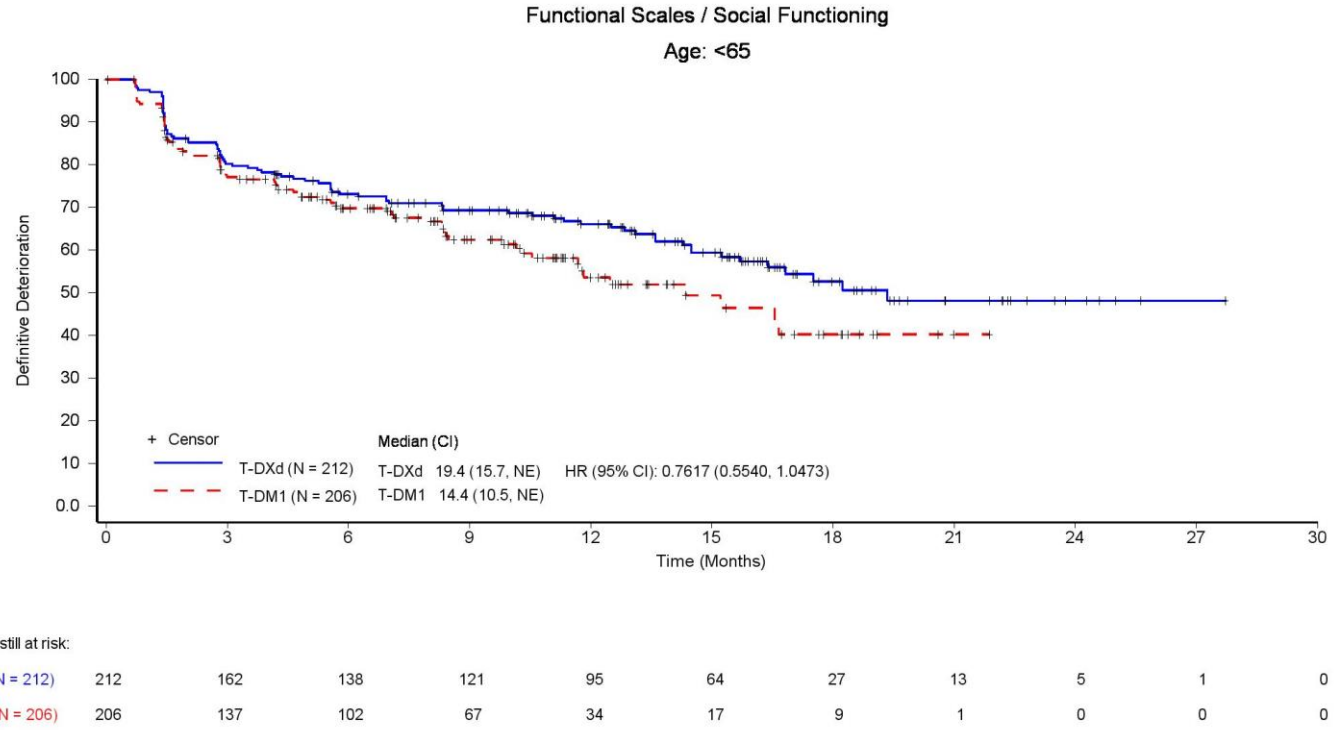


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

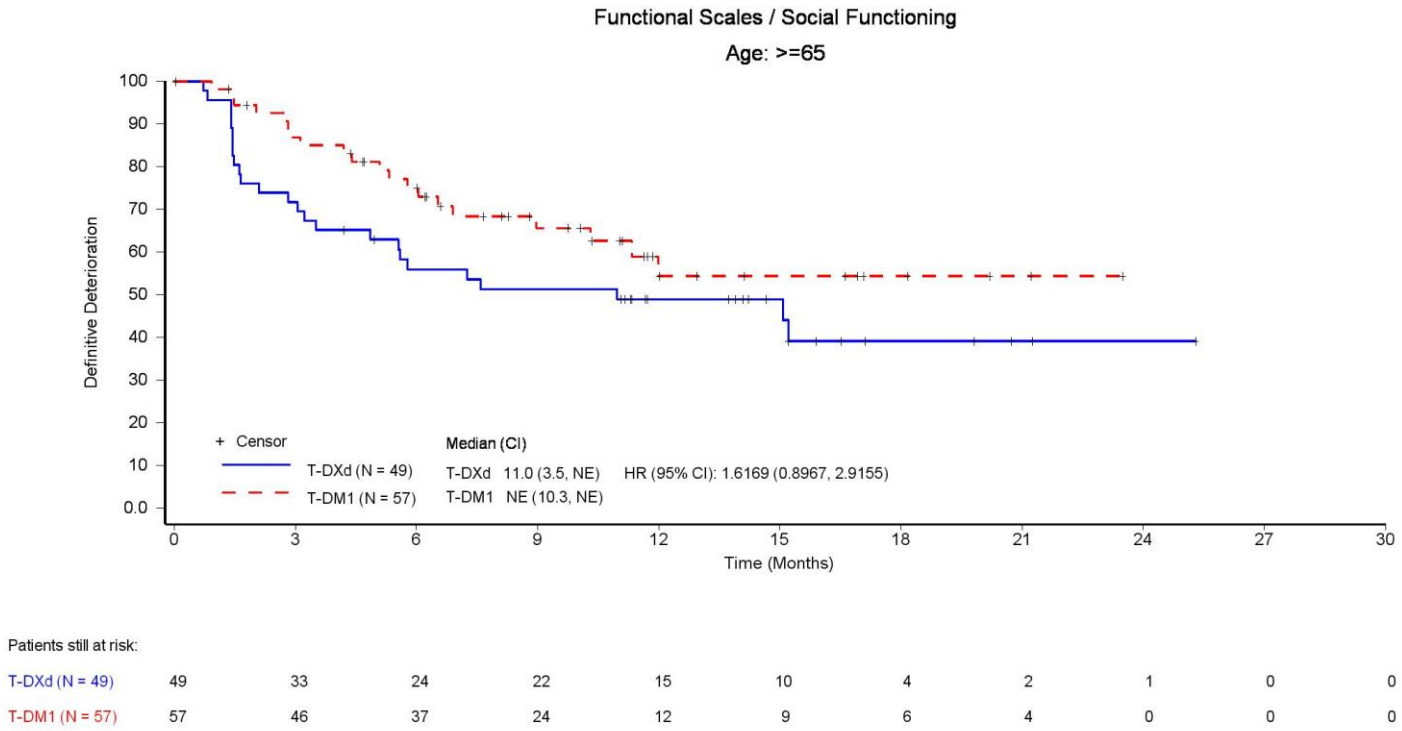


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

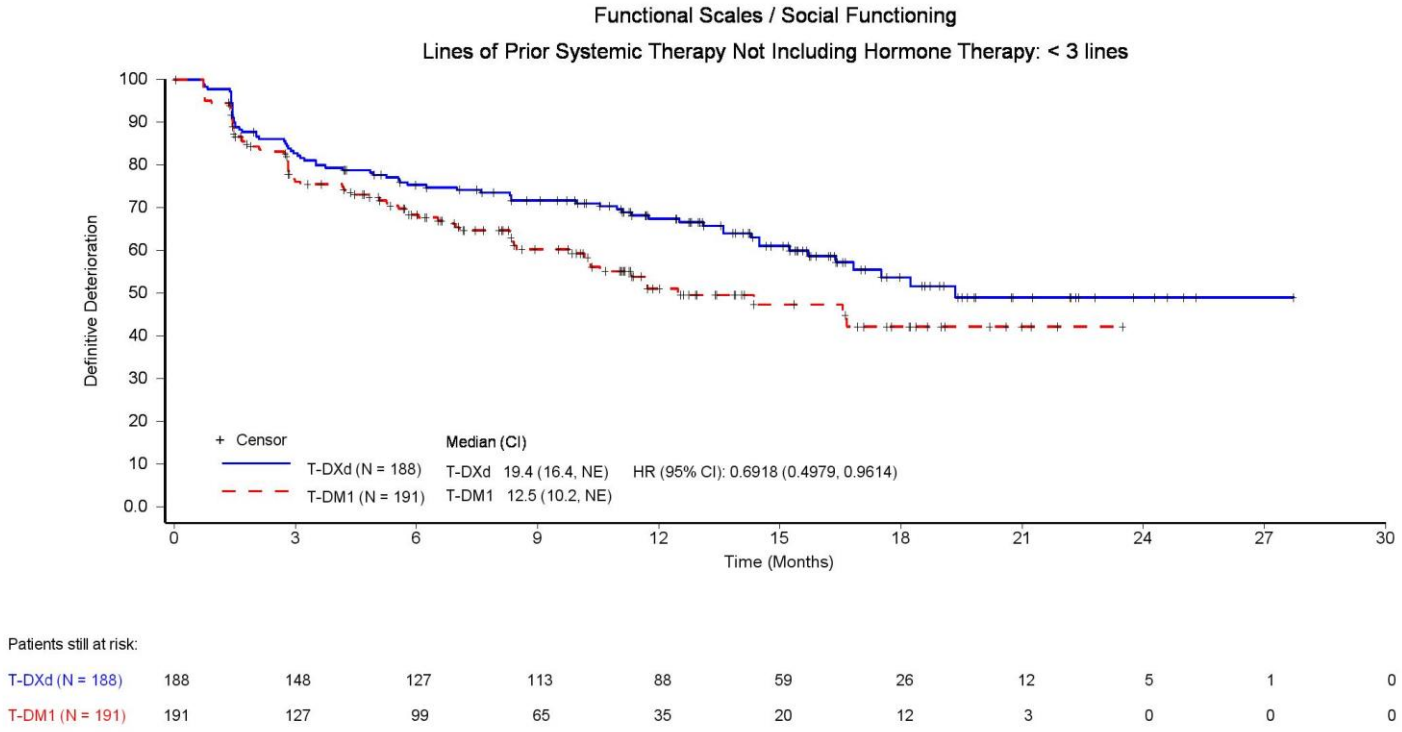


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

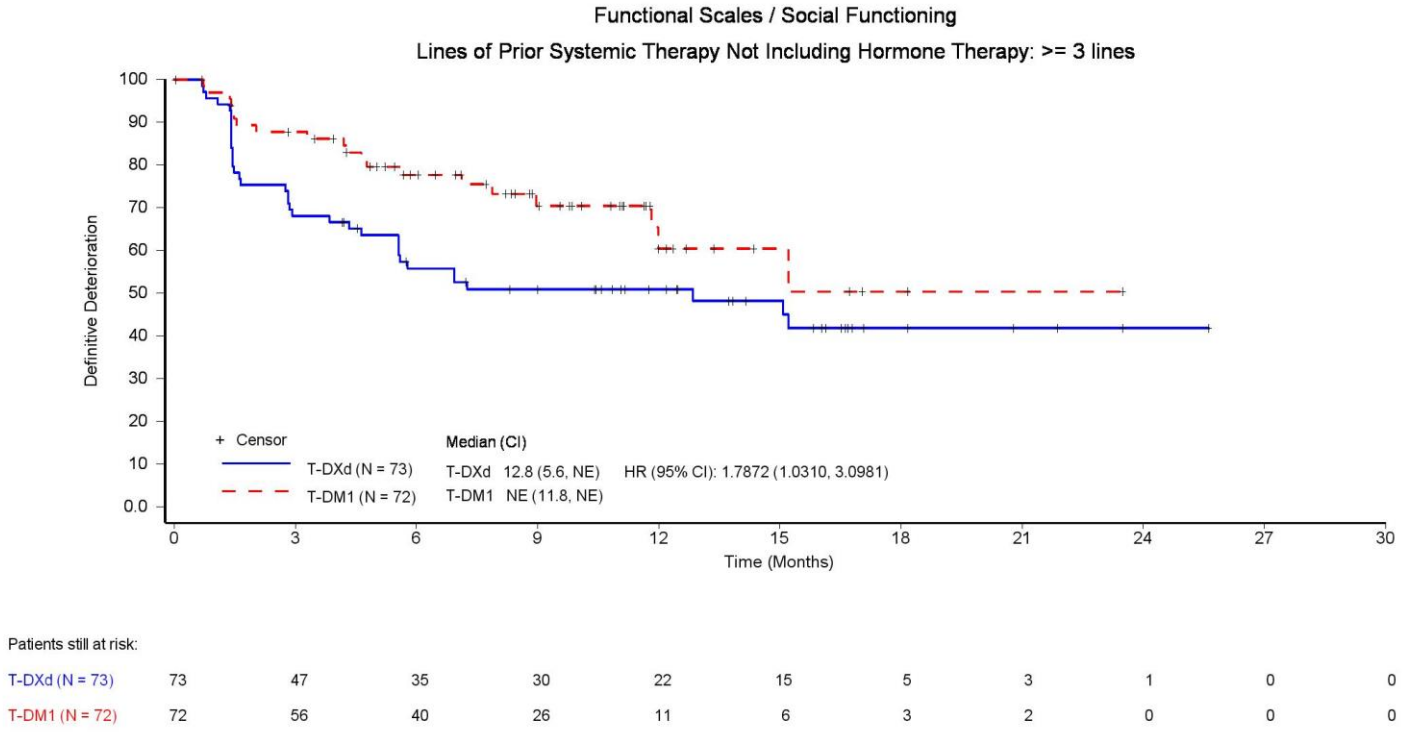
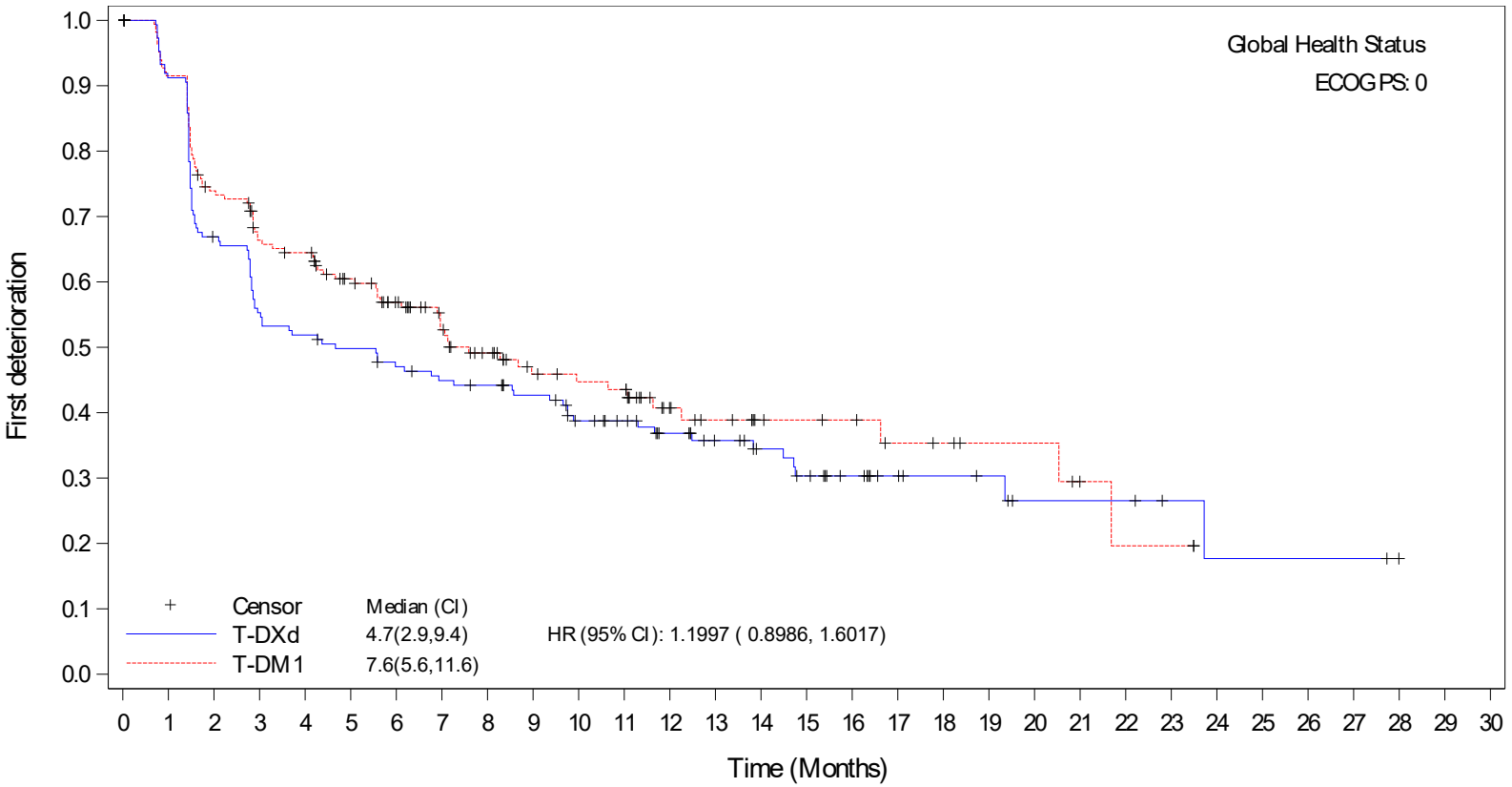


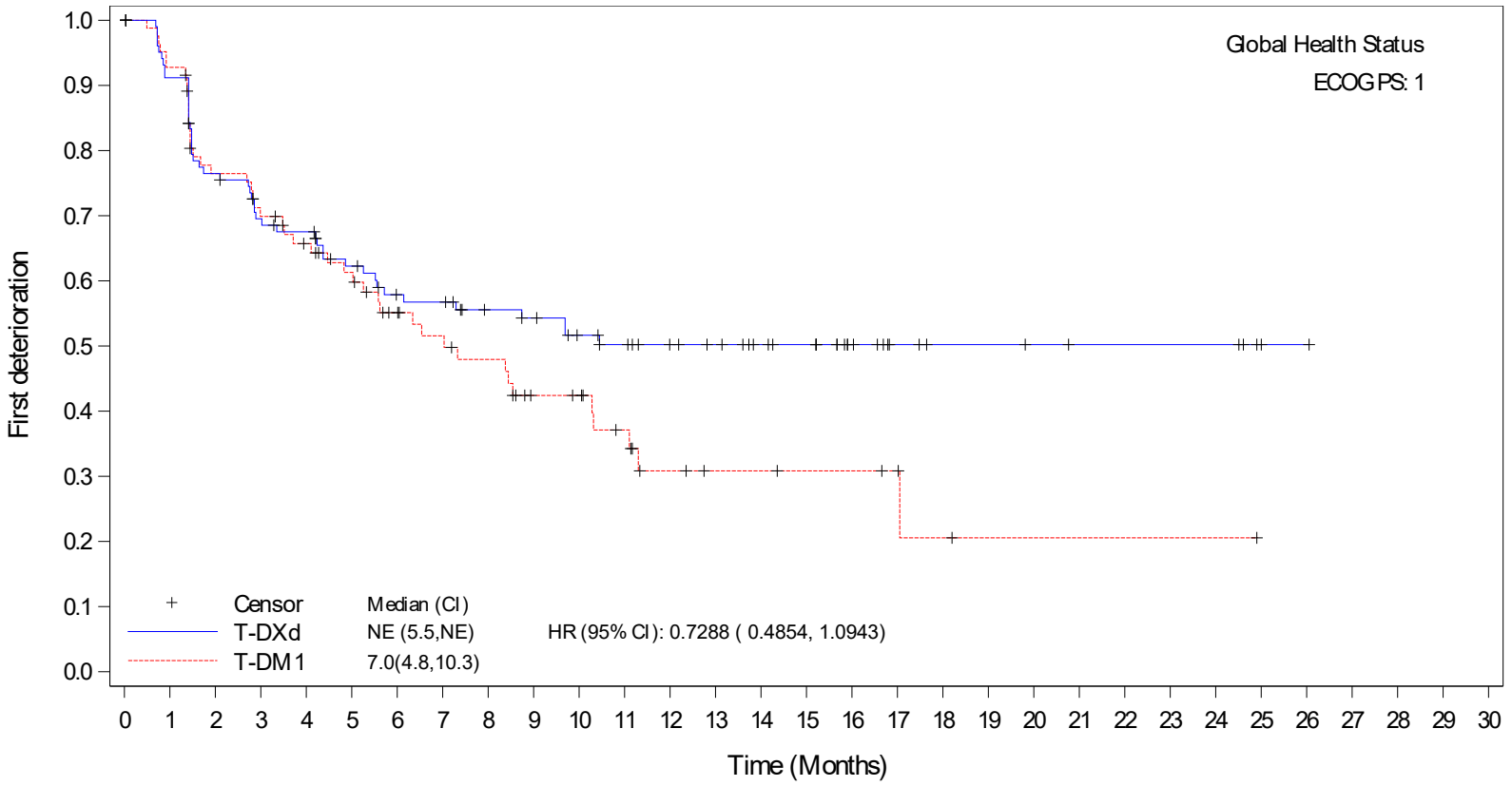
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (154)	154	135	98	81	76	72	67	63	61	56	47	43	36	30	25	21	16	11	9	8	5	5	5	3	2	2	2	2	0
T-DM1 (175)	175	151	120	104	100	86	74	61	51	41	38	37	23	19	14	13	12	9	8	6	6	3	2	2	0				

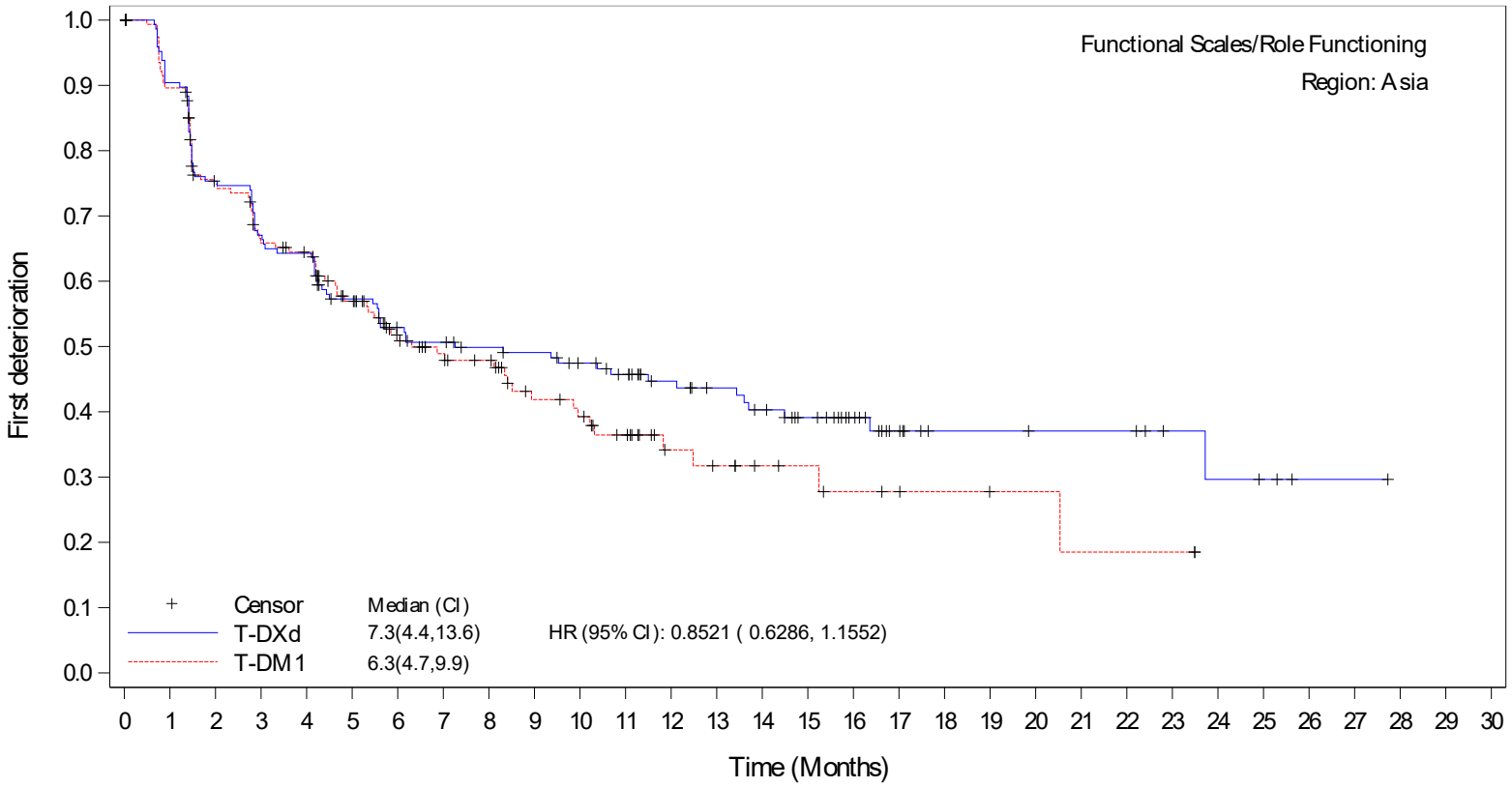
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ des „Allgemeinen Gesundheitszustands“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (106)	106	93	78	70	67	58	51	50	44	42	37	34	30	28	24	22	14	9	7	7	6	5	5	5	2	1	0
T-DM1 (87)	87	77	59	52	46	41	33	29	26	19	18	13	8	6	6	5	5	4	2	1	1	1	1	1	0		

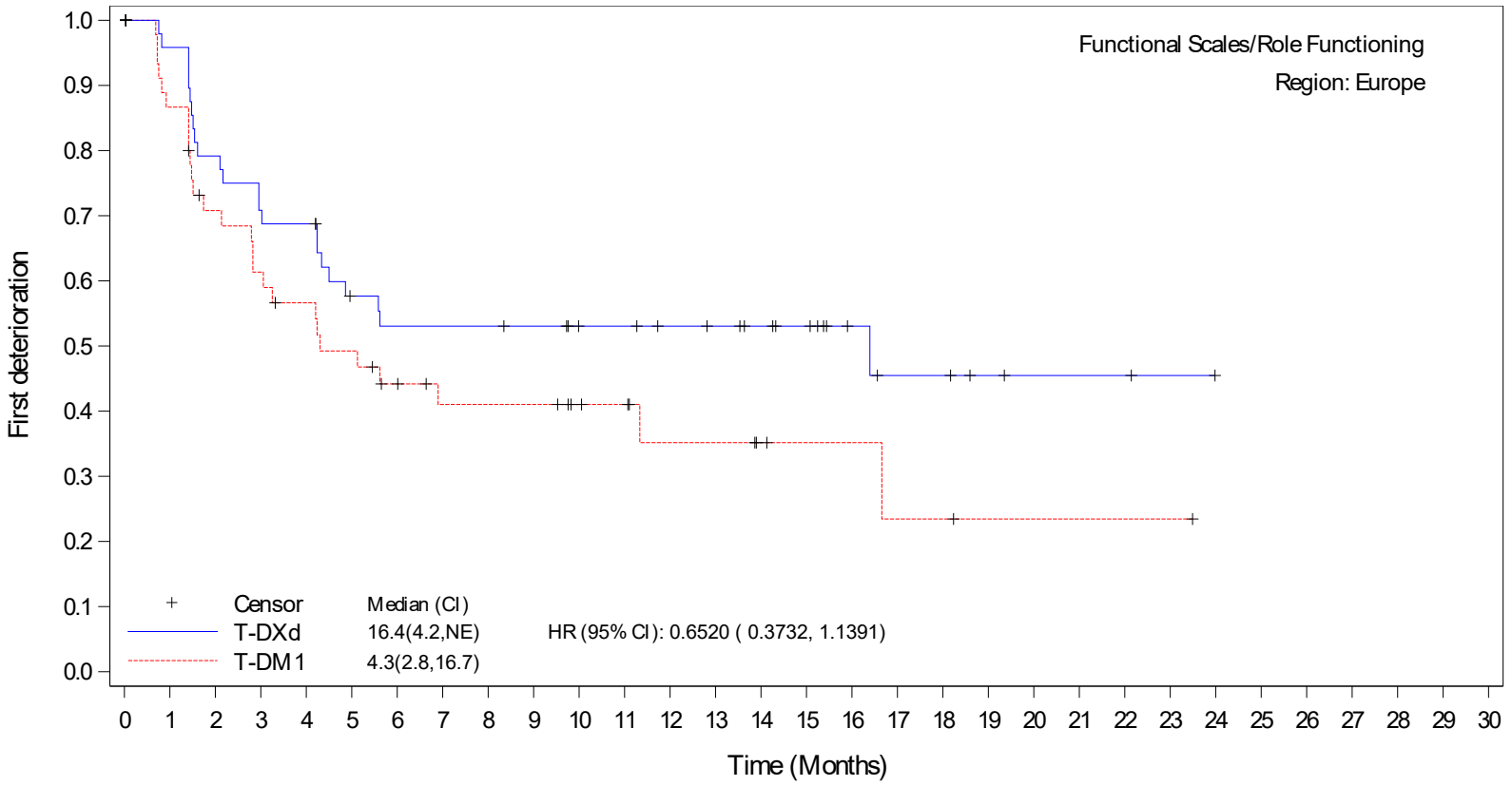
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ des „Allgemeinen Gesundheitszustands“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (149)	149	132	109	97	93	79	70	67	63	61	56	51	43	39	35	29	22	14	9	9	8	8	8	5	4	3	1	1	0
T-DM1 (160)	160	138	109	94	89	72	57	48	44	33	30	24	14	12	9	8	6	5	4	3	3	2	2	2	0				

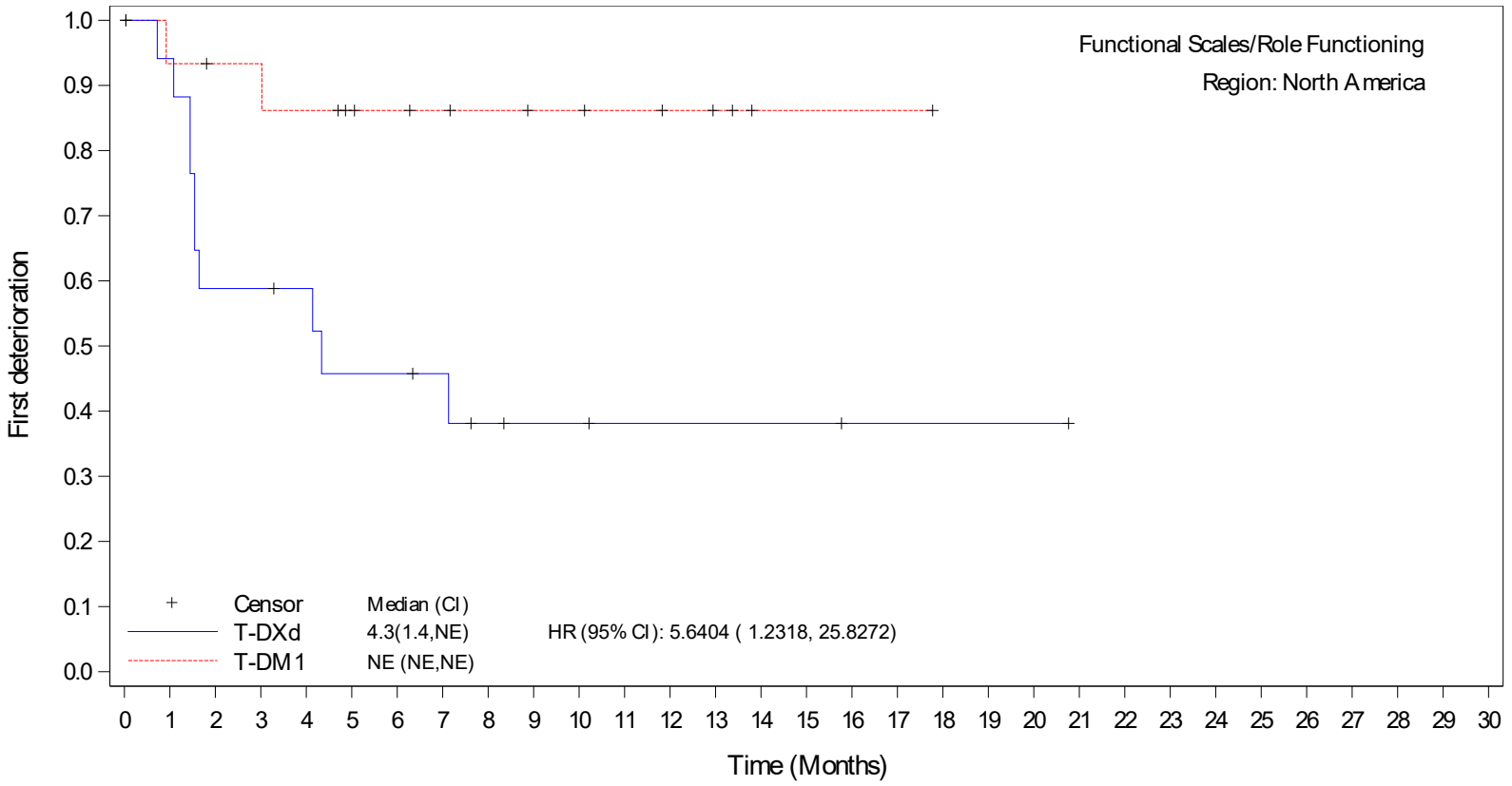
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Asien“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (54)	54	46	38	34	33	25	23	23	23	22	19	19	17	16	14	12	7	5	5	3	2	2	2	1	0
T-DM1 (50)	50	39	30	26	23	20	16	13	13	13	10	9	6	6	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0

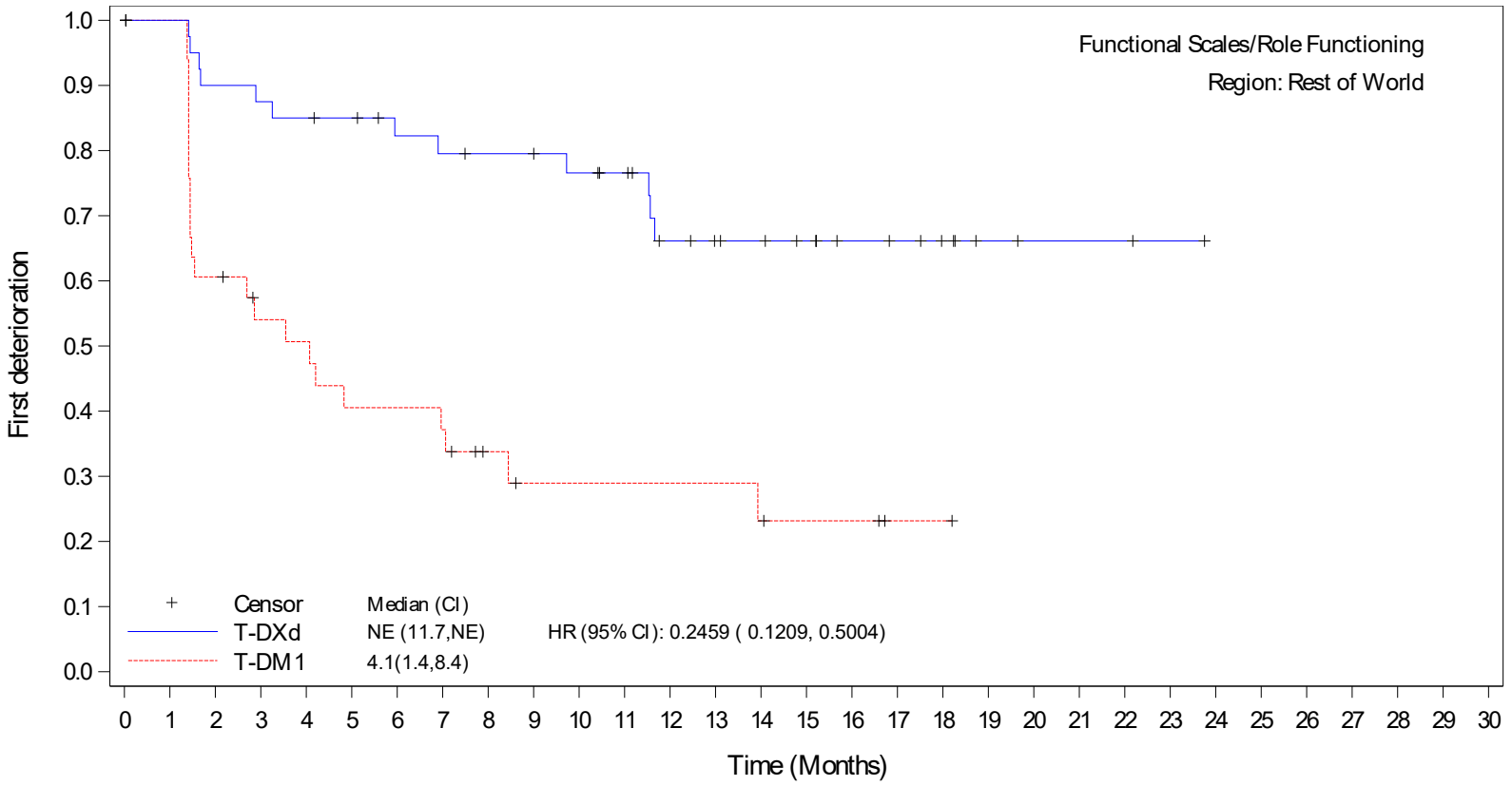
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Europa“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (17)	17	16	10	10	9	7	7	6	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (17)	17	14	13	13	12	10	9	8	7	6	6	5	4	3	1	1	1	1	0			

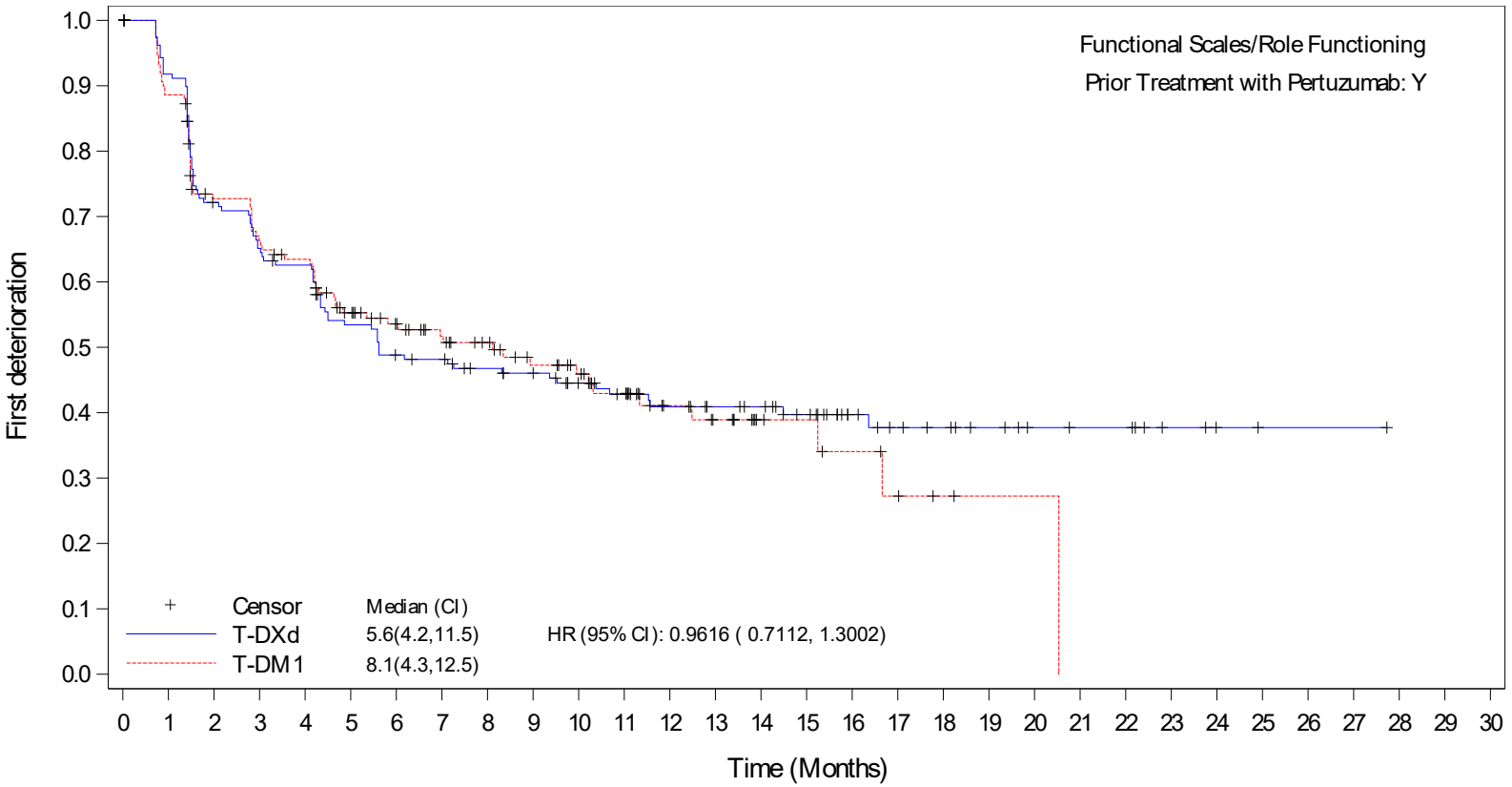
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Nordamerika“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (41)	41	40	36	35	34	33	30	29	28	28	26	24	18	16	15	13	9	8	6	3	2	2	2	1	0
T-DM1 (36)	36	33	20	16	15	12	12	11	7	5	5	5	5	5	4	3	3	1	1	0					

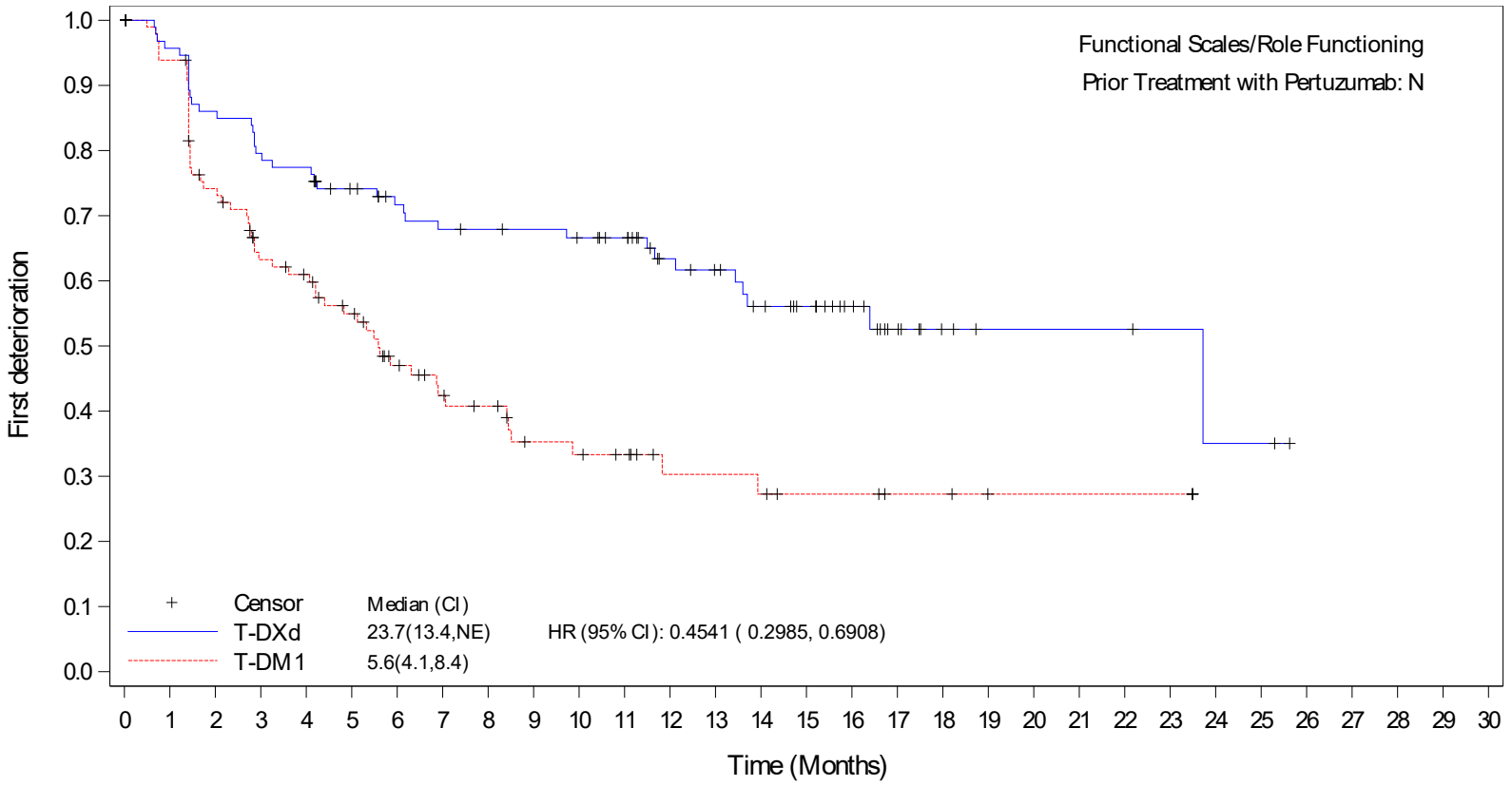
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Geografische Region“, Kategorie „Restliche Welt“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (162)	162	145	113	102	97	81	73	71	65	62	54	49	43	39	37	31	21	17	15	12	9	8	8	4	2	1	1	1	0
T-DM1 (158)	158	132	102	93	87	70	61	53	47	39	34	28	19	16	9	8	6	4	2	1	1	0							

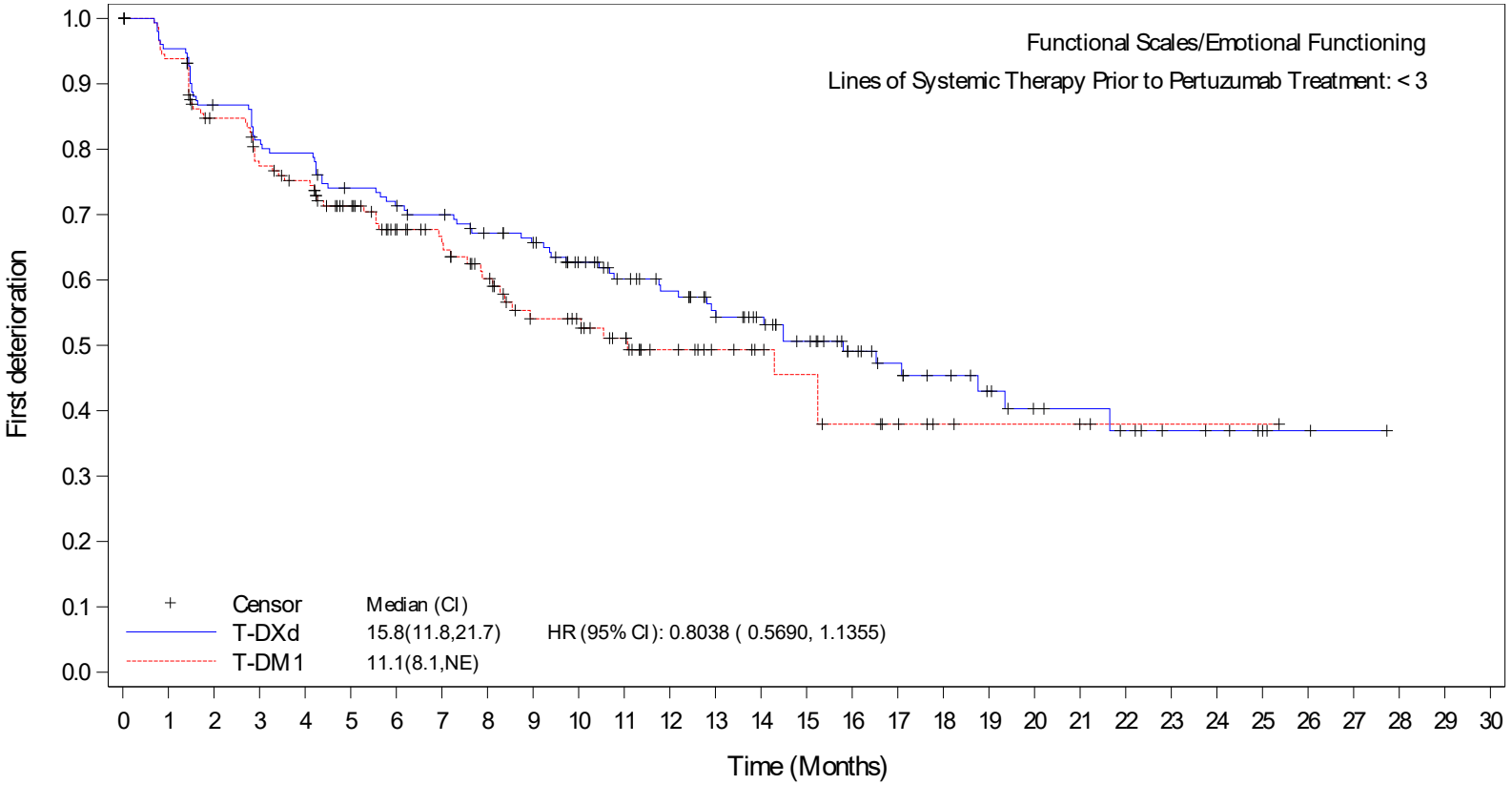
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (99)	99	89	80	74	72	63	57	54	53	52	50	47	37	34	29	25	18	11	6	4	4	4	4	3	2	2	0
T-DM1 (105)	105	92	70	56	52	44	33	27	24	18	17	15	10	10	9	7	7	5	5	3	3	3	3	3	0		

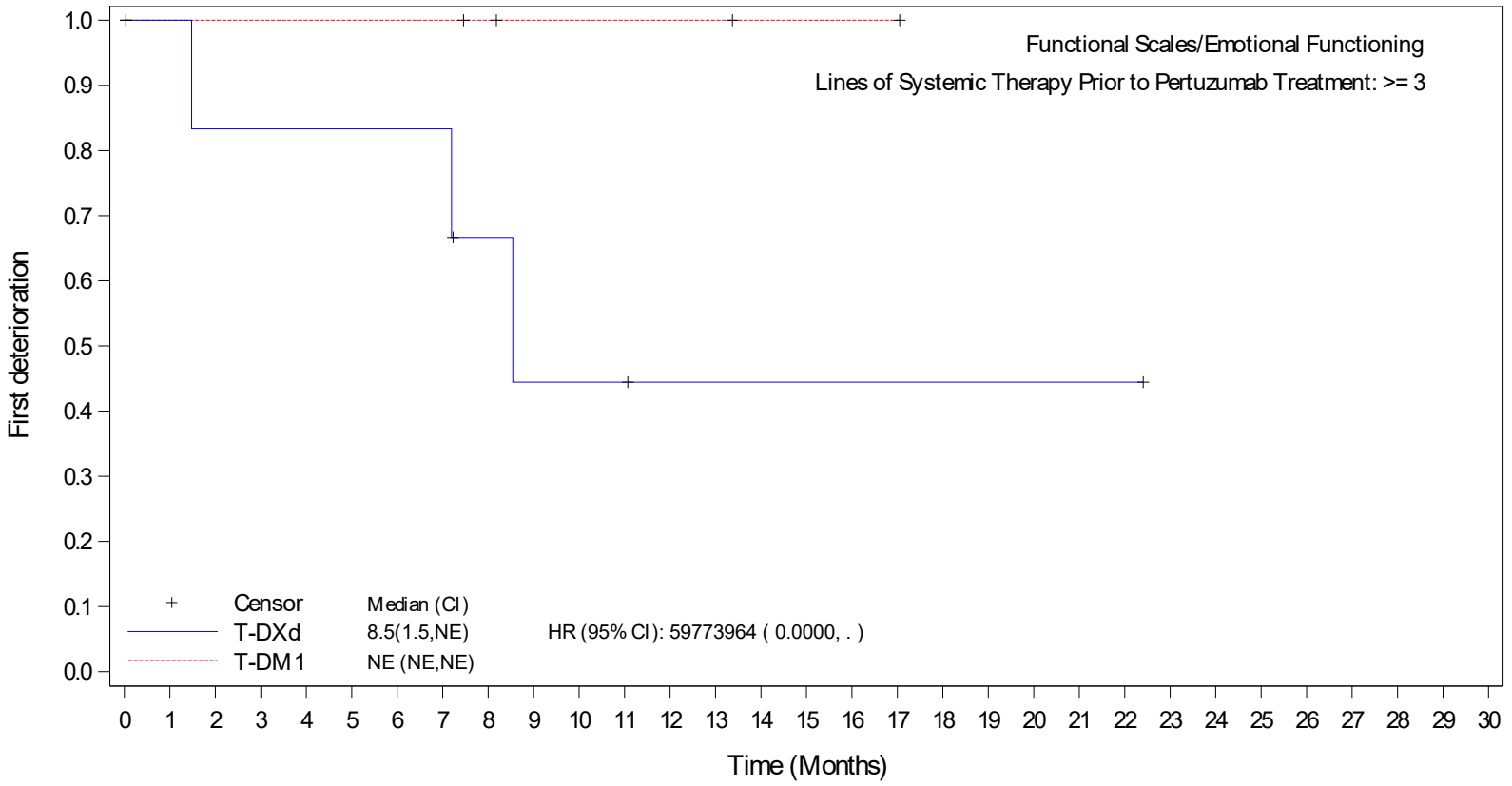
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Rollenfunktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (156)	156	144	130	122	119	109	105	101	94	90	78	69	63	54	47	39	30	25	21	17	13	12	10	7	6	4	2	1	0
T-DM1 (152)	152	137	117	105	99	84	70	63	53	41	38	31	22	17	14	12	9	7	4	3	3	2	1	1	1	1	0		

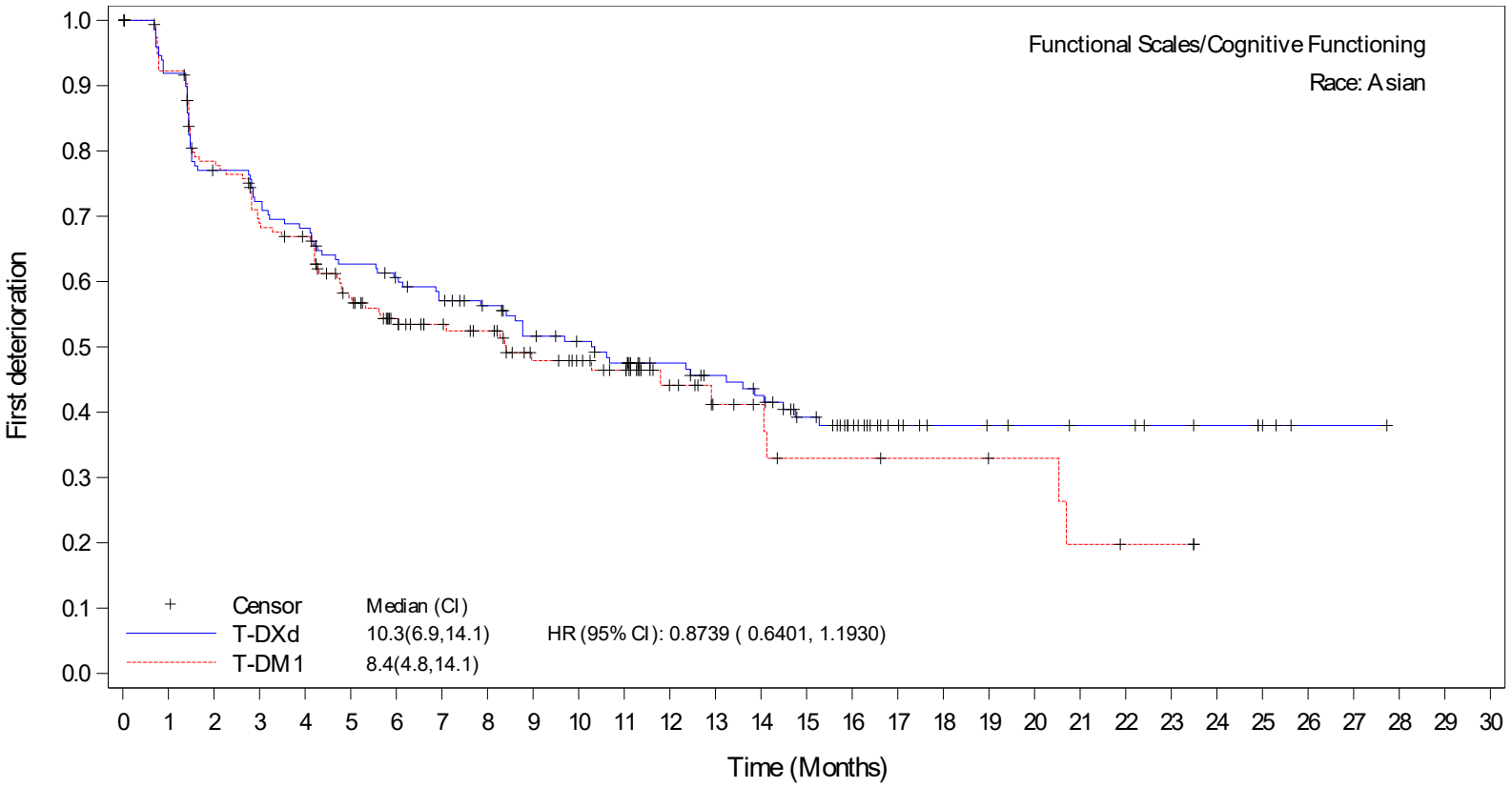
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertzumab-Behandlung“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (6)	6	6	5	5	5	5	5	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (6)	6	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0					

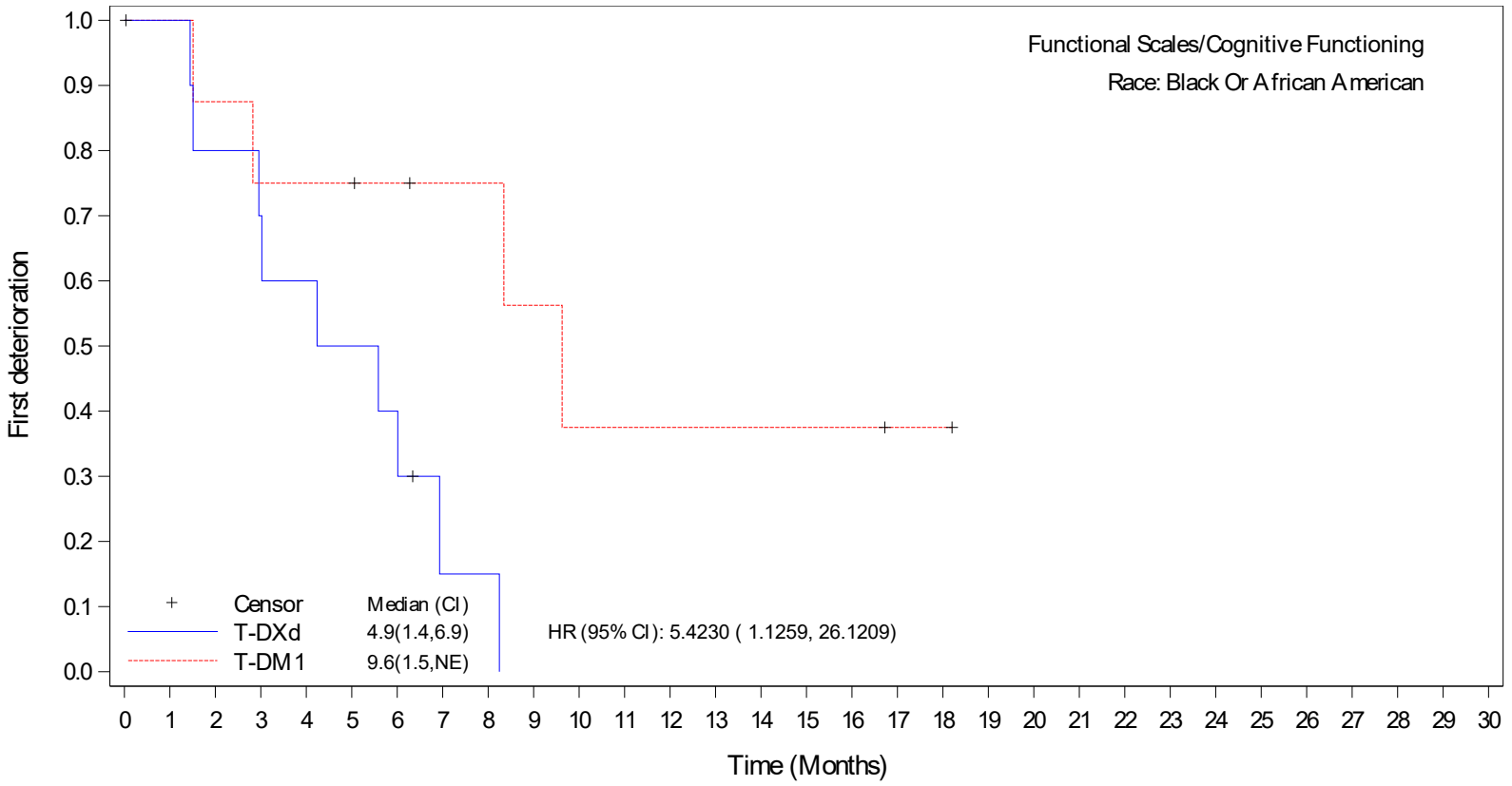
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der systemischen Therapie vor Pertzumab-Behandlung“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (152)	152	136	113	106	100	91	86	80	74	66	62	57	50	45	41	32	24	16	12	11	10	9	9	7	6	4	1	1	0
T-DM1 (162)	162	143	117	101	96	76	62	54	50	39	35	30	18	12	10	7	7	6	6	5	5	3	2	2	0				

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (10)	10	10	8	7	6	5	4	1	1	0										
T-DM1 (9)	9	8	7	6	6	6	5	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

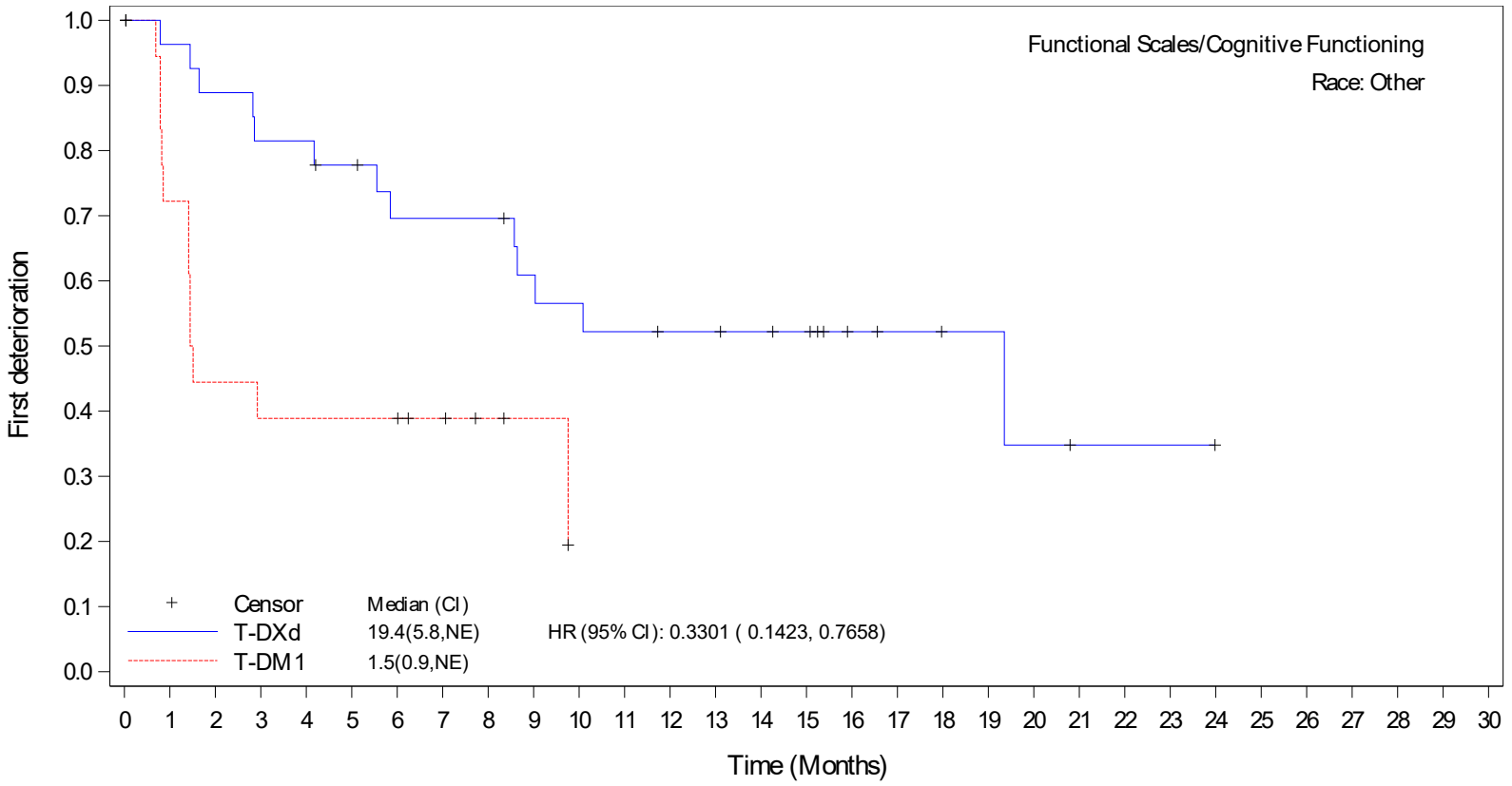
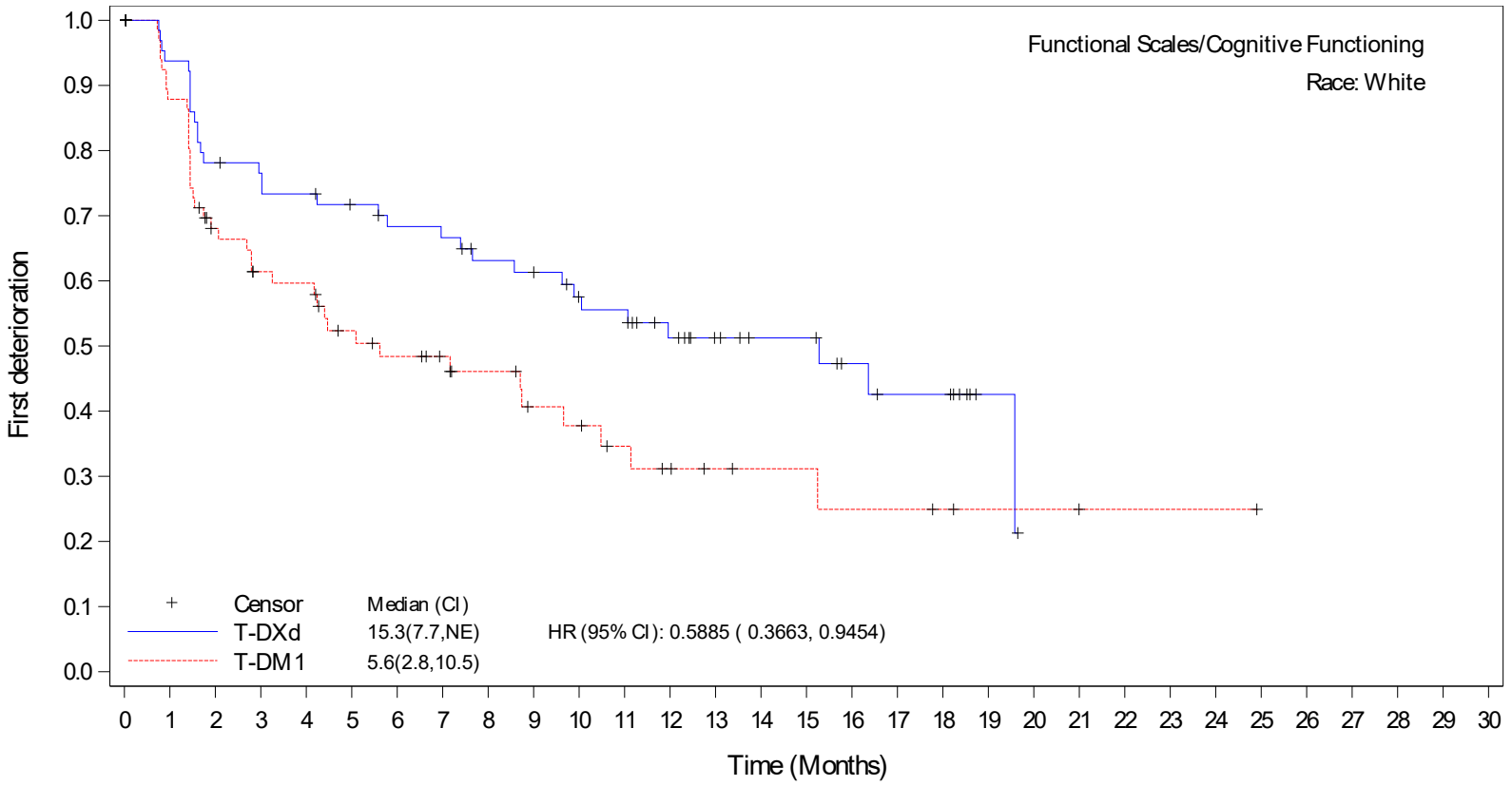


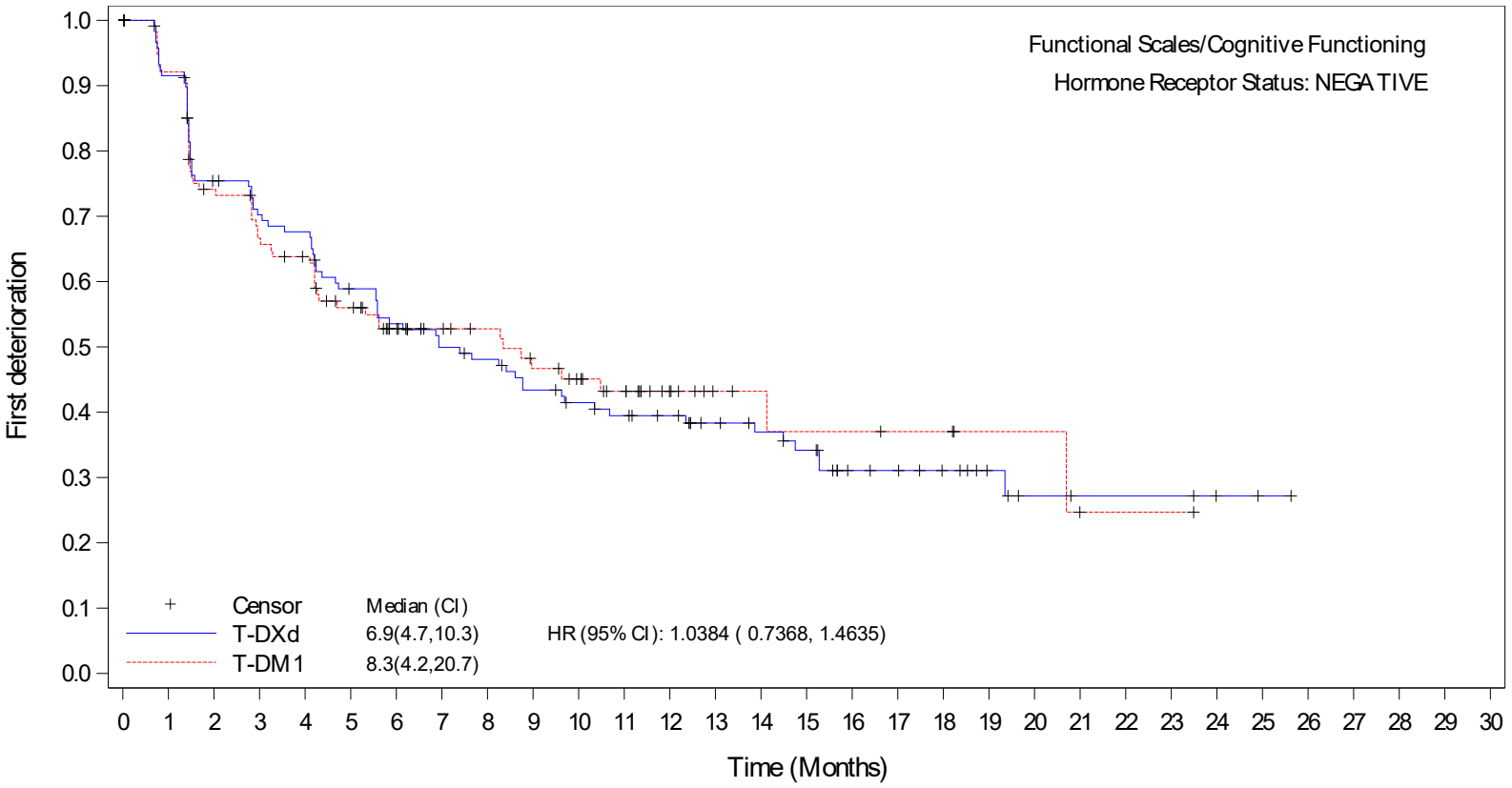
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (71)	71	60	50	48	46	43	40	39	35	34	29	28	22	17	14	14	10	8	8	2	0					
T-DM1 (72)	72	58	41	35	34	27	24	21	18	14	13	10	8	6	5	5	4	4	3	2	2	1	1	1	1	0

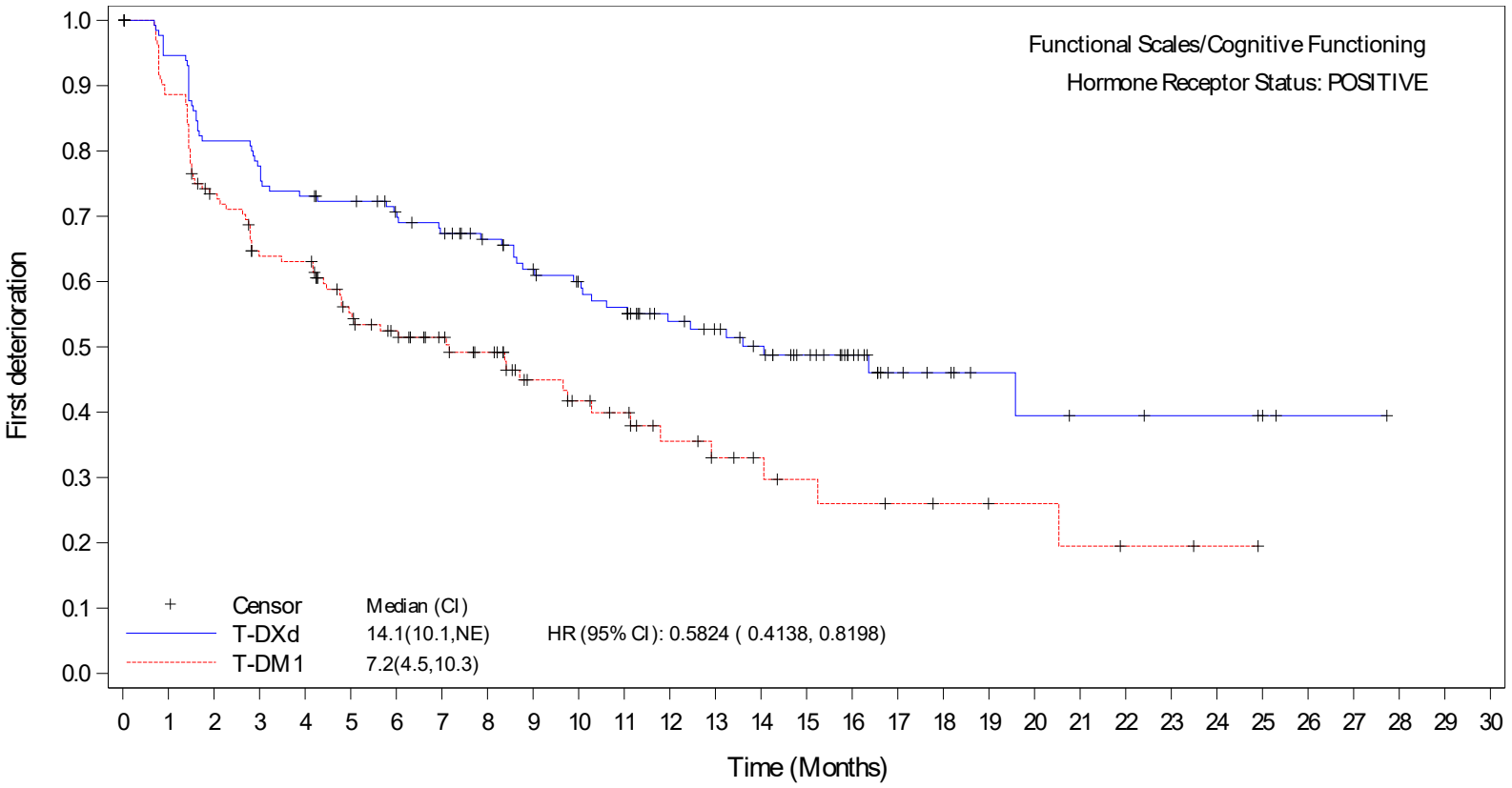
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (126)	126	108	88	81	78	66	60	55	52	46	42	39	36	30	27	24	16	15	12	8	5	4	4	4	2	1	0
T-DM1 (122)	122	105	80	71	66	55	45	38	35	30	26	21	13	8	7	6	6	5	5	3	3	1	1	1	0		

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (133)	133	123	106	101	95	92	86	81	74	67	61	57	46	42	37	30	22	12	10	7	6	5	5	4	4	3	1	1	0
T-DM1 (139)	139	117	93	78	77	61	53	46	40	28	24	21	15	12	10	8	7	6	5	4	4	3	2	2	1	0			

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

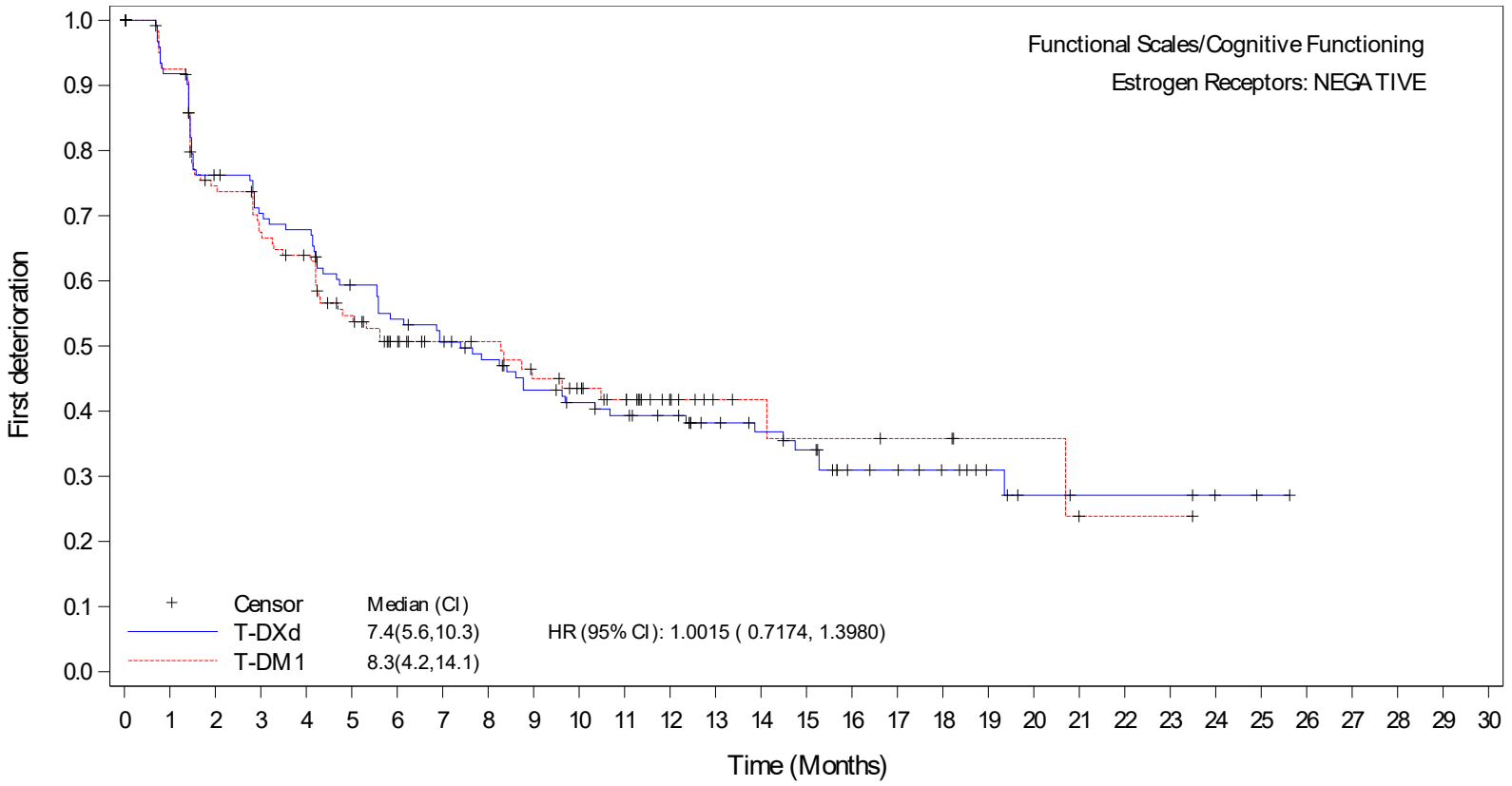
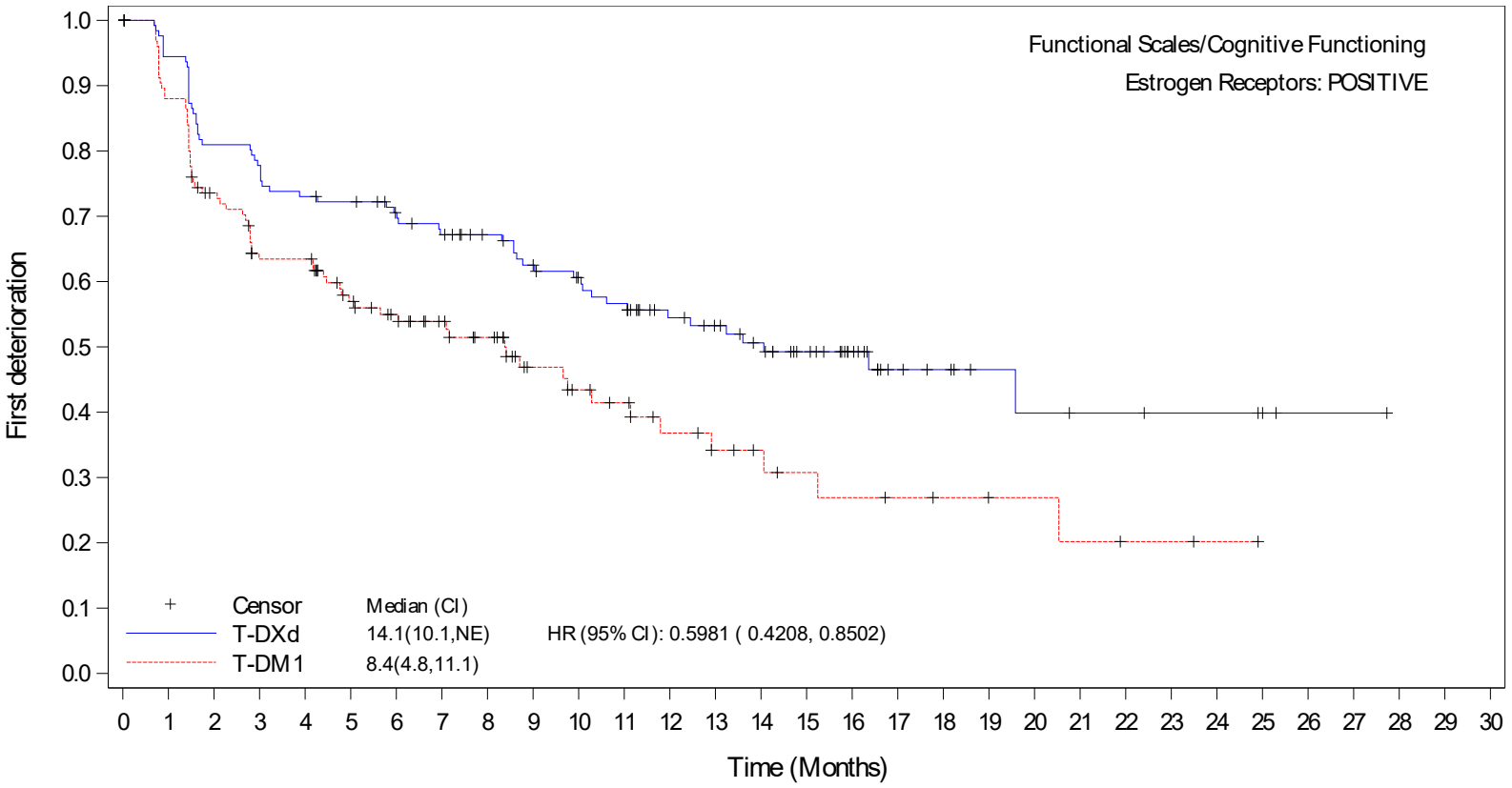


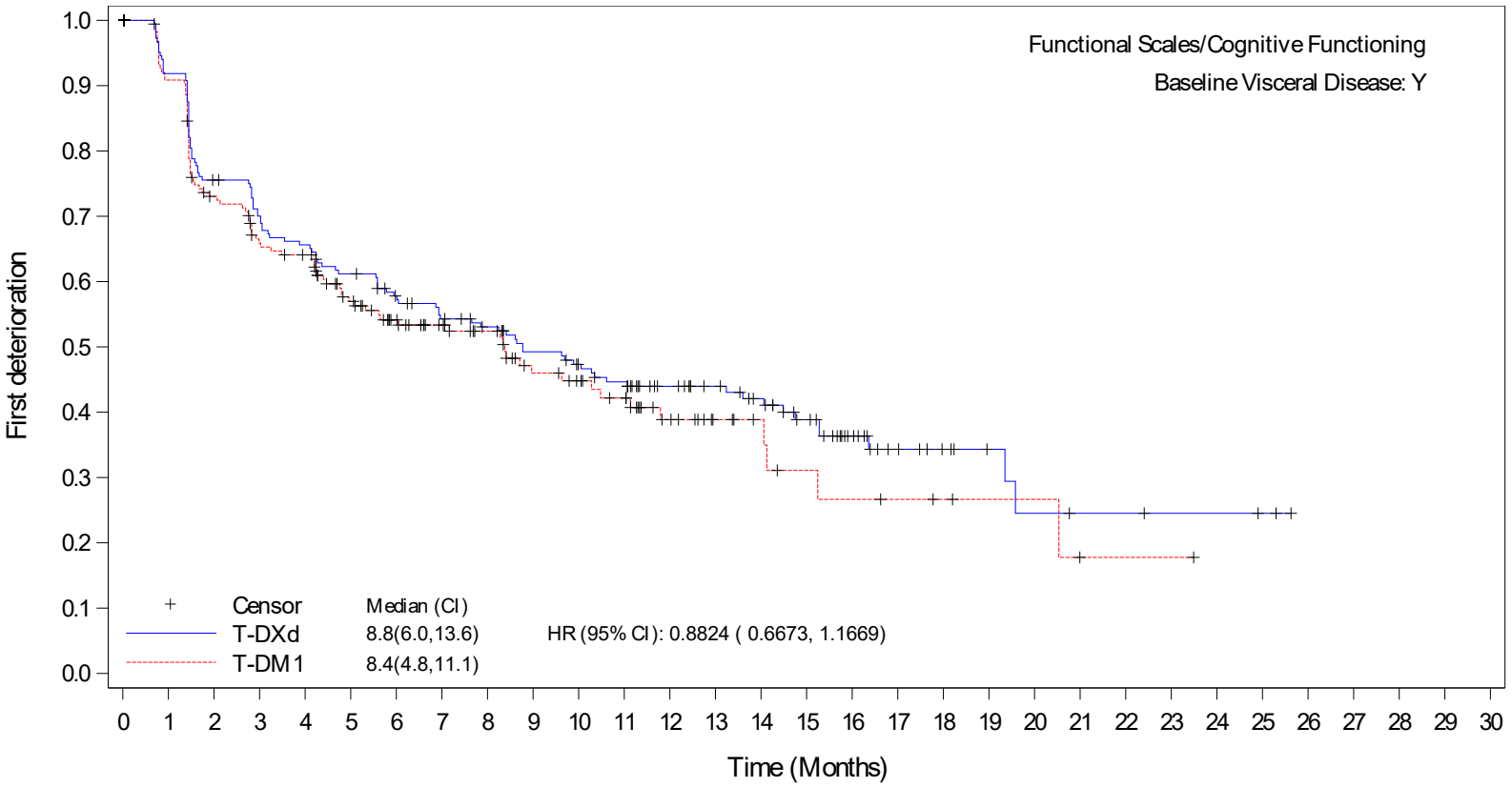
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (129)	129	119	102	98	92	90	84	79	73	67	61	57	46	42	37	30	22	12	10	7	6	5	5	4	4	3	1	1	0
T-DM1 (132)	132	110	88	73	73	59	52	45	39	27	23	20	15	12	10	8	7	6	5	4	4	3	2	2	1	0			

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (195)	195	169	138	127	119	110	100	92	86	77	71	66	54	48	42	33	22	14	10	7	5	4	4	3	3	2	0
T-DM1 (189)	189	159	124	109	104	84	70	59	52	40	36	31	20	13	10	7	6	5	4	3	3	1	1	1	0		

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankungen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

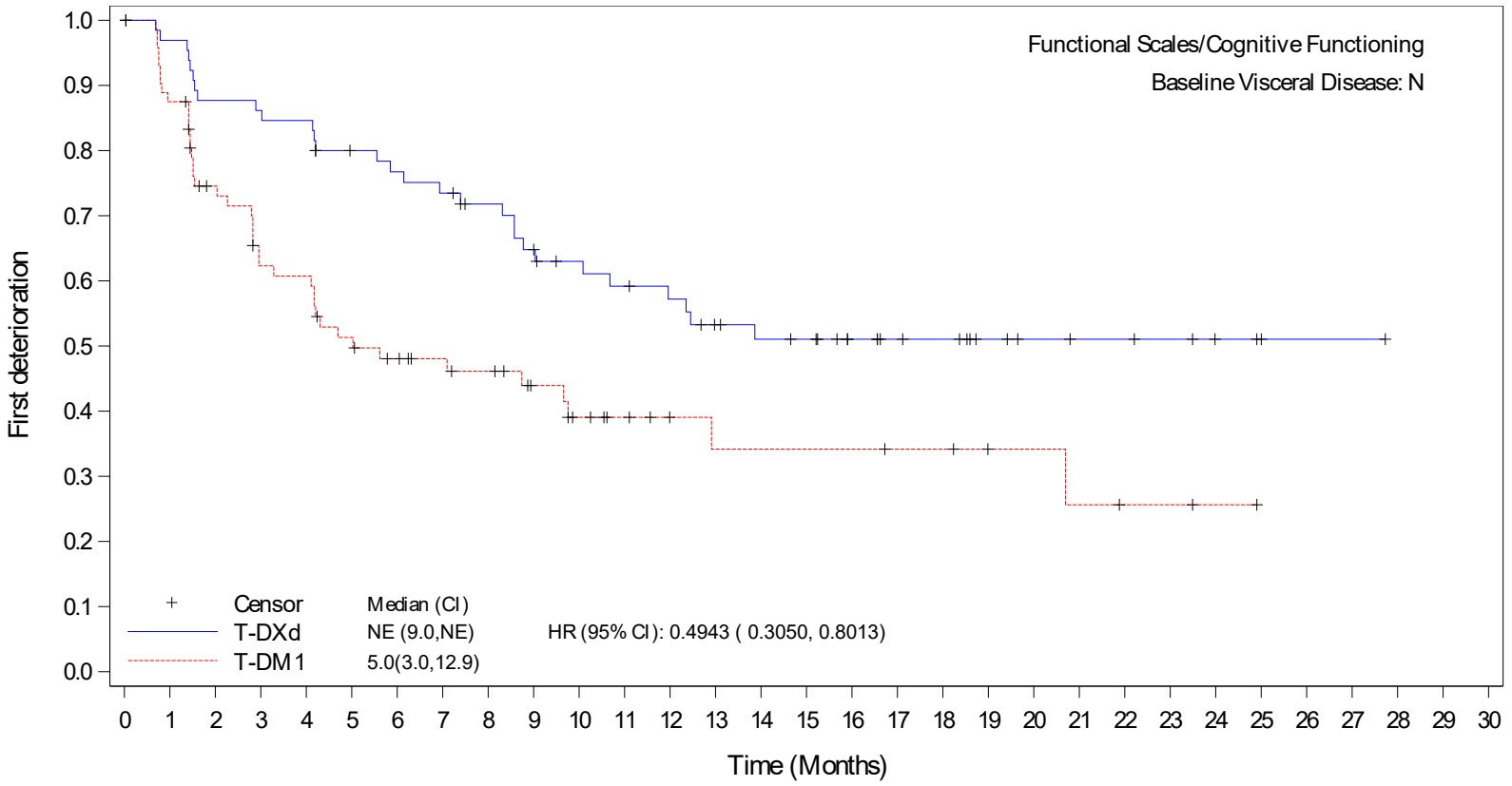
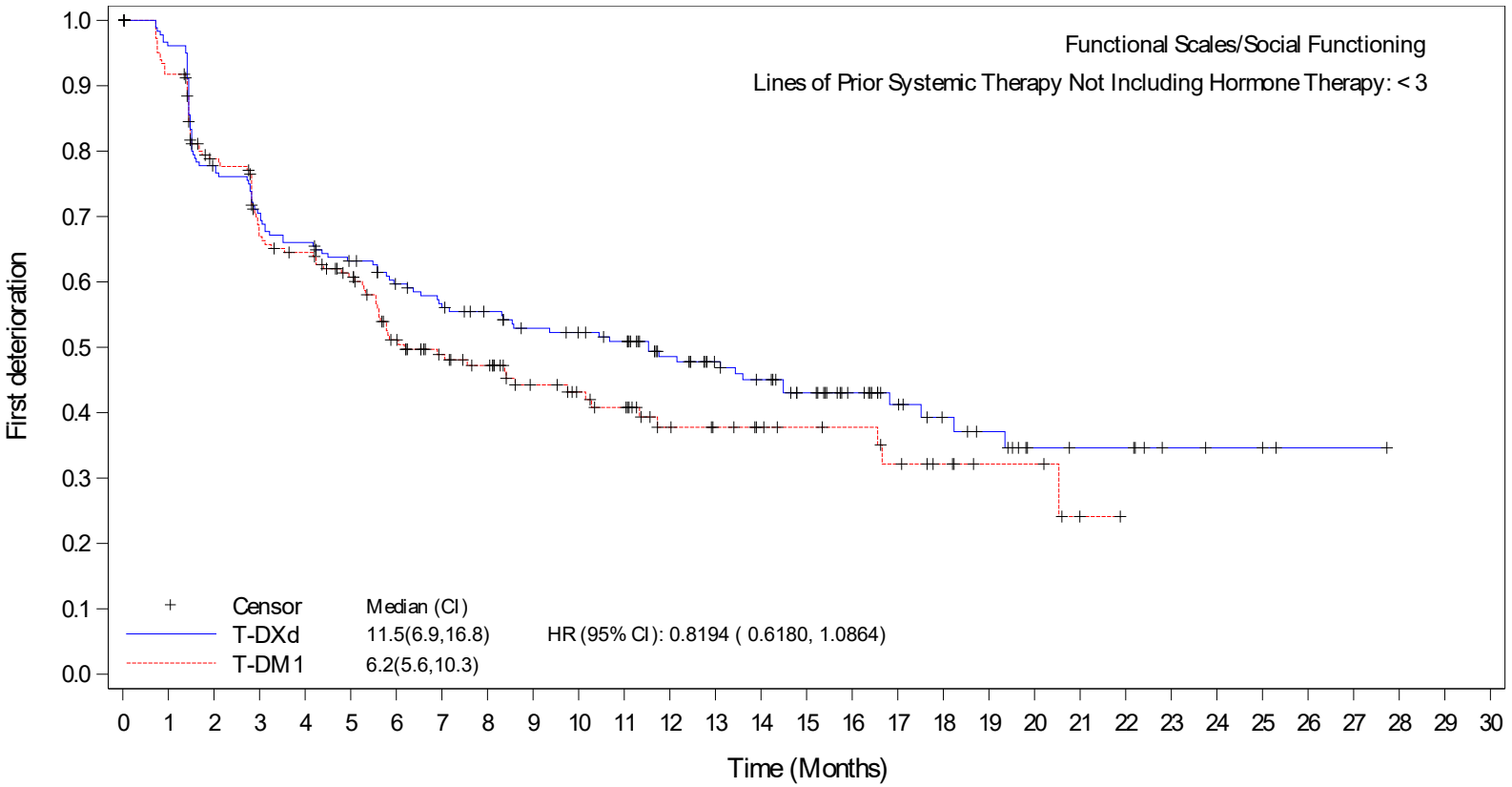


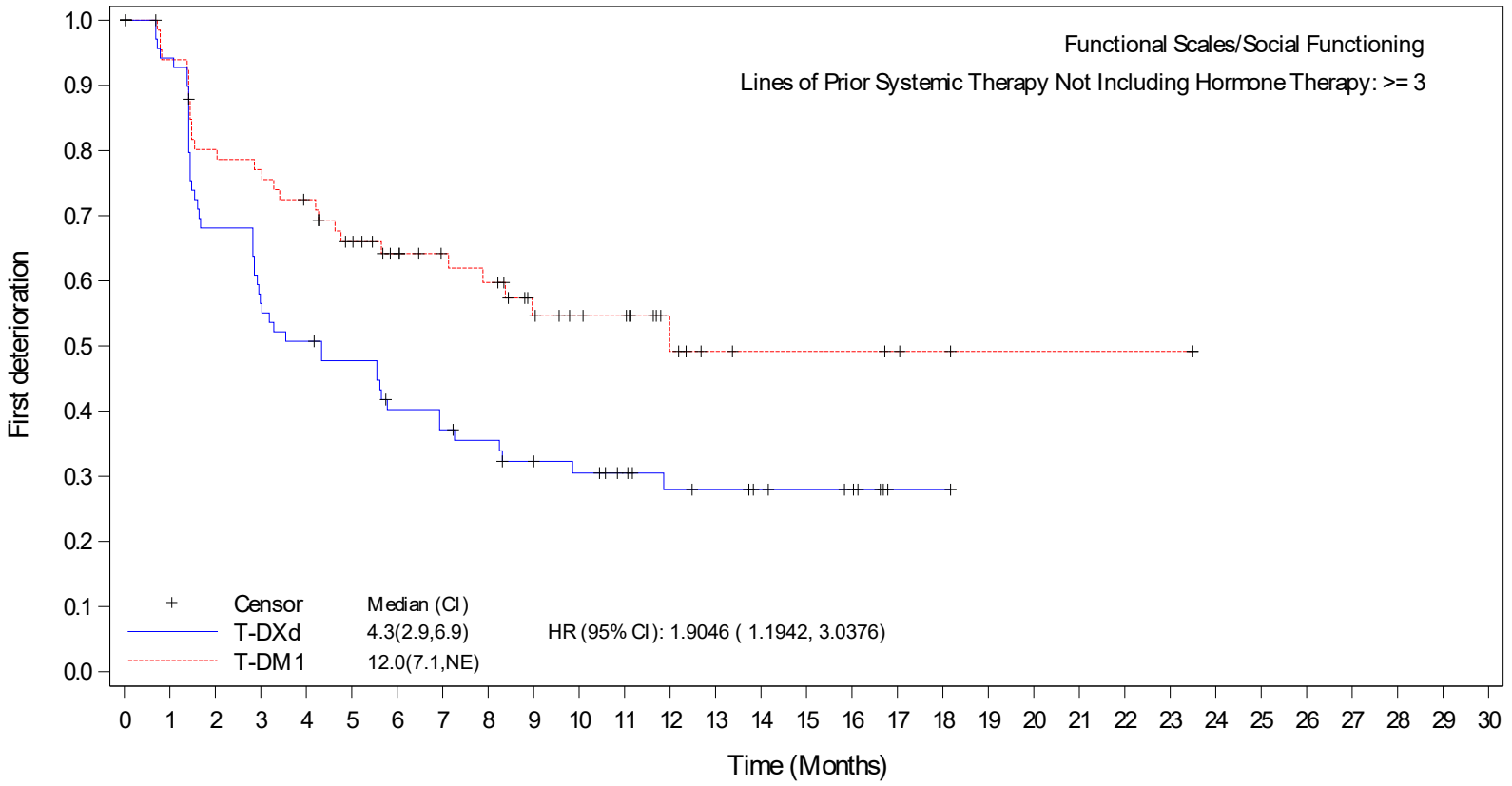
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankungen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (188)	188	173	139	126	118	110	100	93	88	81	78	74	61	53	48	40	31	23	18	15	9	8	8	4	3	3	1	1	0
T-DM1 (191)	191	167	135	111	105	93	72	60	54	42	37	33	23	20	17	15	14	11	8	5	5	1	0						

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (73)	73	65	47	39	35	32	26	24	22	19	17	14	11	10	8	7	6	1	1	0					
T-DM1 (72)	72	62	52	50	46	39	33	29	27	20	17	16	9	6	5	5	5	4	3	2	2	2	2	2	0

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Soziale Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03.
HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

4.3.1.3.12.1.8 EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Körperbild, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab						
Ja	58/162 (35,8)	20,2 [16,8; n.b.]	27/158 (17,1)	25,4 [n.b.; n.b.]	1,6969 [1,0638; 2,7067] 0,0248	0,0084
Nein	25/99 (25,3)	n.b. [23,7; n.b.]	30/105 (28,6)	n.b. [14,1; n.b.]	0,6818 [0,3988; 1,1656] 0,1577	
Sexuelle Funktion, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnizität						
Asiatisch	20/152 (13,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/162 (16,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,6423 [0,3566; 1,1568] 0,1374	0,0148
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/10 (10,0)	n.b. [1,4; n.b.]	4/9 (44,4)	n.b. [0,8; n.b.]	0,1481 [0,0164; 1,3381] 0,0486	
Andere	8/28 (28,6)	n.b. [7,7; n.b.]	4/20 (20,0)	n.b. [9,5; n.b.]	1,0635 [0,3104; 3,6435] 0,9204	
Weiß	28/71 (39,4)	17,5 [5,8; n.b.]	15/72 (20,8)	n.b. [14,8; n.b.]	1,7977 [0,9596; 3,3678] 0,0615	
Sexuelles Vergnügen, bestätigte Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-Performanzstatus						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
0	11/154 (7,1)	n.b. [13,4; n.b.]	7/175 (4,0)	n.b. [18,0; n.b.]	1,3173 [0,5006; 3,4659] 0,5773	0,0142
1	5/106 (4,7)	n.b. [1,4; n.b.]	0/87 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0105	
Körperbild, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Hormonrezeptor-Status						
Negativ	64/126 (50,8)	9,7 [5,6; n.b.]	33/122 (27,0)	n.b. [13,6; n.b.]	1,9428 [1,2753; 2,9597] 0,0017	0,0355
Positiv	57/133 (42,9)	17,6 [12,8; n.b.]	47/139 (33,8)	14,1 [10,7; n.b.]	1,0403 [0,7053; 1,5344 0,8450	
Körperbild, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Estrogenrezeptor-Status						
Negativ	66/130 (50,8)	9,7 [5,6; n.b.]	36/128 (28,1)	n.b. [13,6; n.b.]	1,8710 [1,2453; 2,8109] 0,0023	0,0451
Positiv	55/129 (42,6)	17,6 [13,6; n.b.]	44/132 (33,3)	n.b. [10,7; n.b.]	1,0283 [0,6898; 1,5328] 0,8930	
Körperbild, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab						
Ja	83/162 (51,2)	11,6 [6,9; 20,2]	40/158 (25,3)	n.b. [13,6; n.b.]	1,8818 [1,2877; 2,7500] 0,0009	0,0065

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Nein	38/99 (38,4)	17,3 [13,6; n.b.]	41/105 (39,0)	12,4 [7,1; n.b.]	0,8490 [0,5445; 1,3238] 0,4574	
Sexuelle Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Ethnie						
Asiatisch	22/152 (14,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/162 (18,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,6495 [0,3736; 1,1292] 0,1229	0,0305
Schwarz oder Afroamerikanisch	1/10 (10,0)	n.b. [1,4; n.b.]	4/9 (44,4)	n.b. [0,8; n.b.]	0,1481 [0,0164; 1,3381] 0,0486	
Andere	8/28 (28,6)	n.b. [19,4; n.b.]	4/20 (20,0)	n.b. [3,5; n.b.]	1,1332 [0,3316; 3,8725] 0,8450	
Weiß	29/71 (40,8)	n.b. [2,1; n.b.]	19/72 (26,4)	22,6 [16,4; n.b.]	1,6025 [0,8894; 2,8875] 0,1101	
Sexuelle Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Hormonrezeptor-Status						
Negativ	31/126 (24,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/122 (15,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,4437 [0,8140; 2,5605] 0,2096	0,0386
Positiv	29/133 (21,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/139 (27,3)	n.b. [22,6; n.b.]	0,6505 [0,3999; 1,0581] 0,0811	
Sexuelle Funktion, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Leberschädigung zur Baseline						

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Keine Schädigung	56/208 (26,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	47/212 (22,2)	22,6 [22,6; n.b.]	1,0725 [0,7261; 1,5841] 0,7266	0,0282
Milde Schädigung	4/49 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/49 (20,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,3036 [0,0949; 0,9712] 0,0335	
Sexuelles Vergnügen, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)						
< 3	19/188 (10,1)	8,5 [2,8; n.b.]	11/191 (5,8)	n.b. [6,9; n.b.]	1,7899 [0,8514; 3,7628] 0,1160	0,0306
≥ 3	4/73 (5,5)	n.b. [1,4; n.b.]	0/72 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Zukunftsperspektive, erstmalige Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG PS						
0	60/154 (39,0)	n.b. [19,0; n.b.]	43/175 (24,6)	21,2 [21,2; n.b.]	1,2966 [0,8734; 1,9249] 0,1950	0,0135
1	28/106 (26,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/87 (34,5)	15,7 [8,4; n.b.]	0,5837 [0,3464; 0,9836] 0,0411	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der Funktionsskala. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala, wobei die entsprechende Verschlechterung (Ereignis) an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten erfolgen musste oder bei der letzten Messung aufgetreten war.

a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**		**T-DM1 (N = 263)**		**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktionstest**
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
b: Hazard Ratio berechnet per Subgruppe anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit „Behandlung“ als einziger kategorieller Variable im Modell. p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate und einen Vorteil unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.						
c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 0,05 als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.						
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; n: Anzahl Patient*innen mit Event; %: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; n.b.: nicht bestimmbar.						

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Tabelle 4-91 dargestellt. Die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt befinden sich in Abbildung 4-236 bis Abbildung 4-261.

Ethnie

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ des EORTC QLQ-BR23 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Ethnie“ in der Kategorie „Asiatisch“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6423 (95 %-KI [0,3566; 1,1568]; p = 0,1374). In der Kategorie „Andere“ zeigte sich ein Hazard Ratio von 1,0635 (95 %-KI [0,3104; 3,6435]; p = 0,9204) und in der Kategorie „Weiß“ ein Hazard Ratio von 1,7977 (95 %-KI [0,9596; 3,3678]; p = 0,0615). In der Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ wurde im Vergleich beider Studienarme ein Hazard Ratio von 0,1481 (95 %-KI [0,0164; 1,3381]; p = 0,0486) gezeigt. Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0148).

ECOG-PS

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ des EORTC QLQ-BR23 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ECOG-PS“ in der Kategorie „0“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,3173 (95 %-KI [0,5006; 3,4659]; p = 0,5773). In der Kategorie „1“ konnte das Hazard Ratio nicht bestimmt werden (HR = n.b. 95 %-KI [n.b.; n.b.]; p = 0,0105). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0142).

Vorbehandlung mit Pertuzumab

Für die bestätigte Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Funktionsskala „Körperbild“ des EORTC QLQ-BR23 ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „Ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,6969 (95 %-KI [1,0638; 2,7067]; p = 0,0248). In der Kategorie „Nein“ zeigte sich für den Vergleich der Studienarme ein Hazard Ratio von 0,6818 (95 %-KI [0,3988; 1,1656]; p = 0,1577). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0084).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Im Fall der hohen Zahl an Einzelskalen des EORTC QLQ Instruments ist dies weiterhin auch dann als wahrscheinlich zu betrachten, wenn potenzielle Effektmodifikationen innerhalb einer betrachteten Subgruppe zwischen den unterschiedlichen Einzelskalen nicht gleichgerichtet sind und gegebenenfalls sogar widersprüchlich erscheinen.

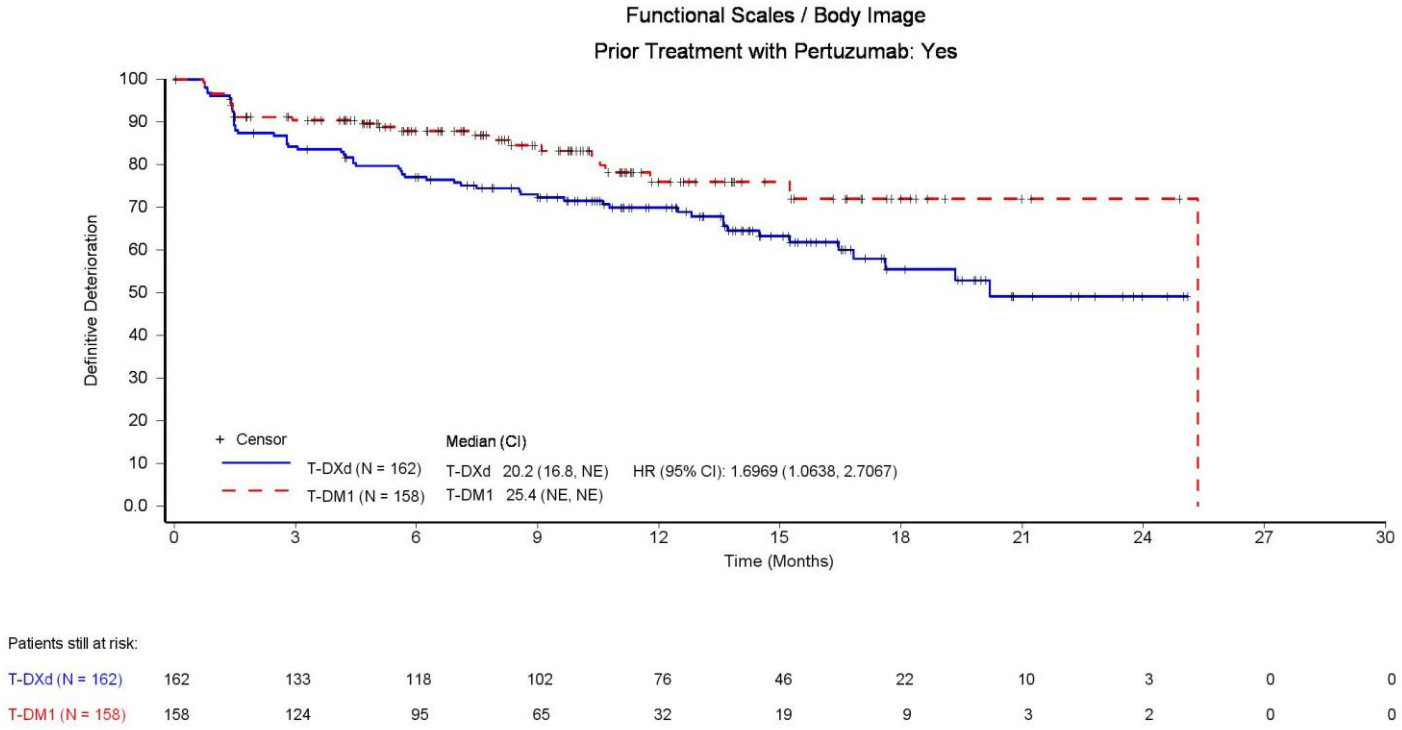


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

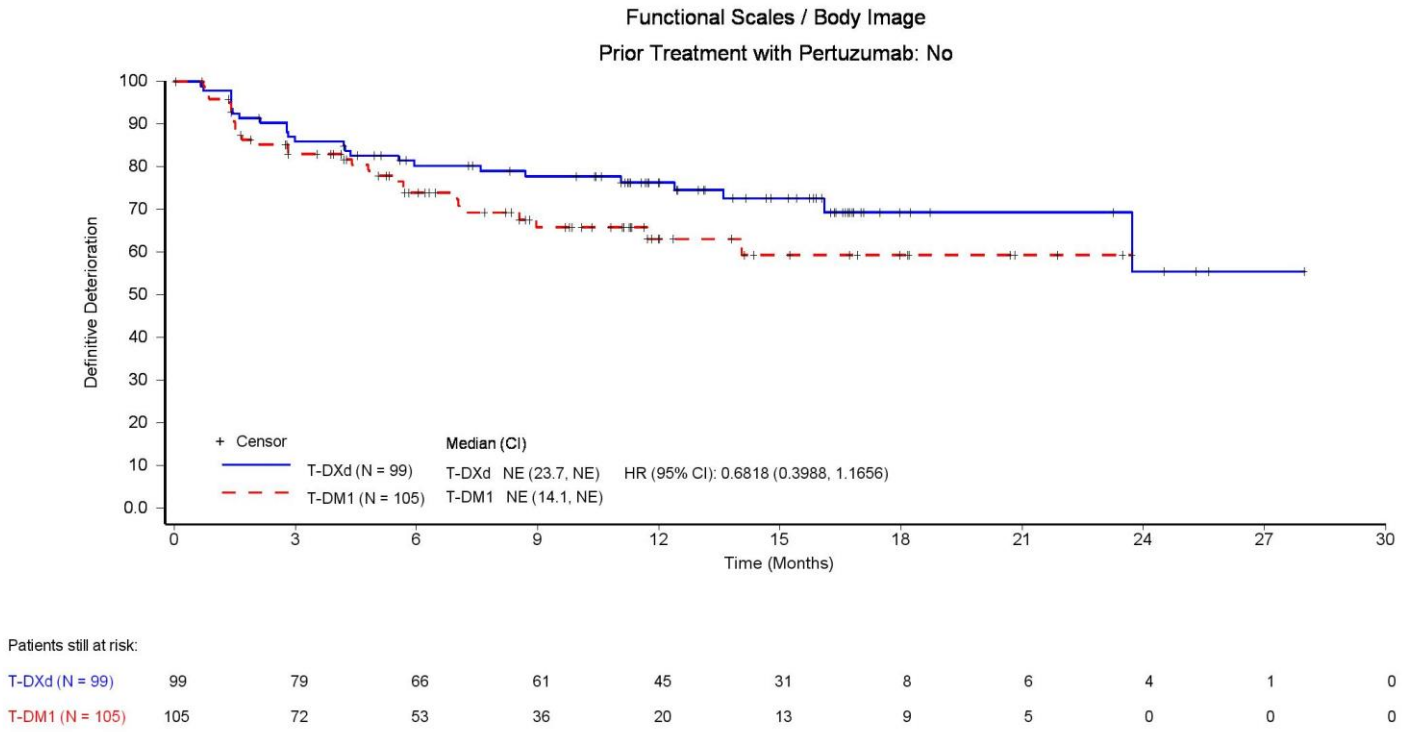


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

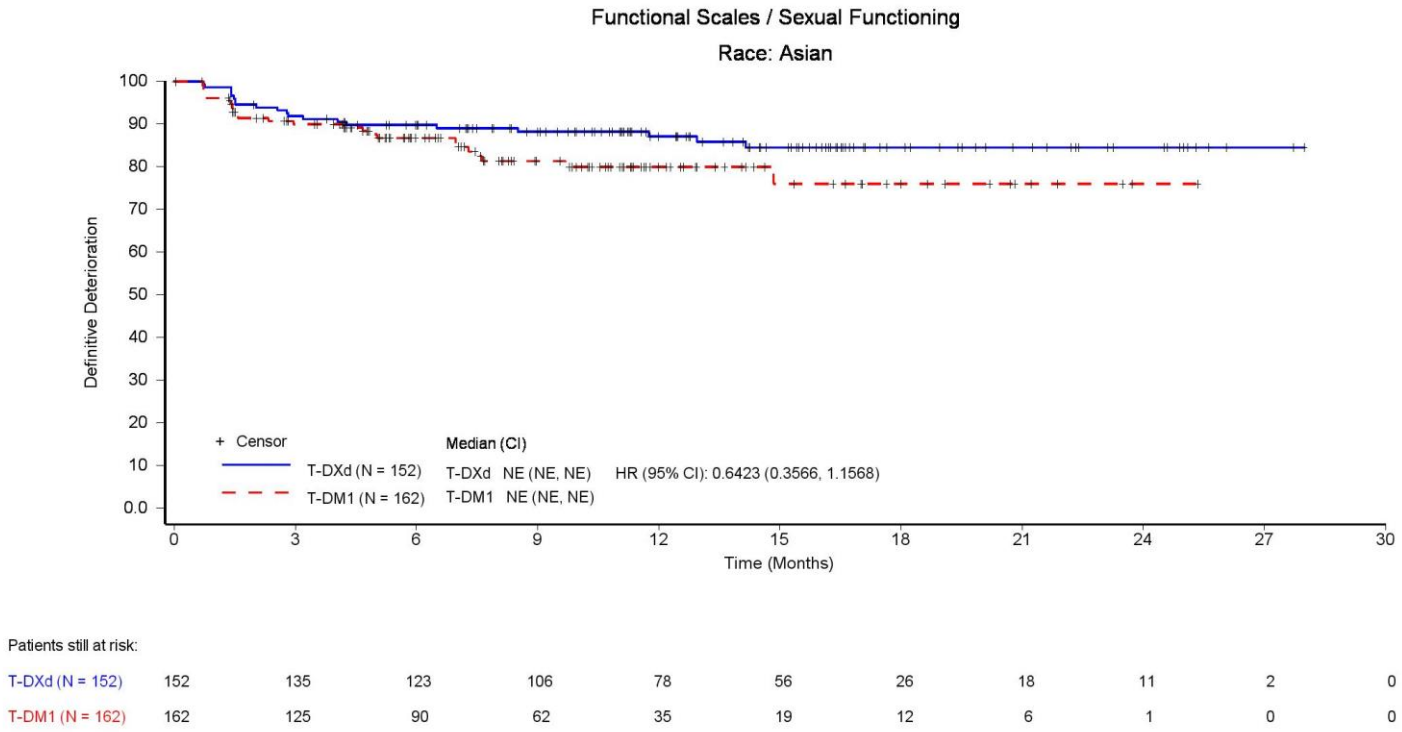


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

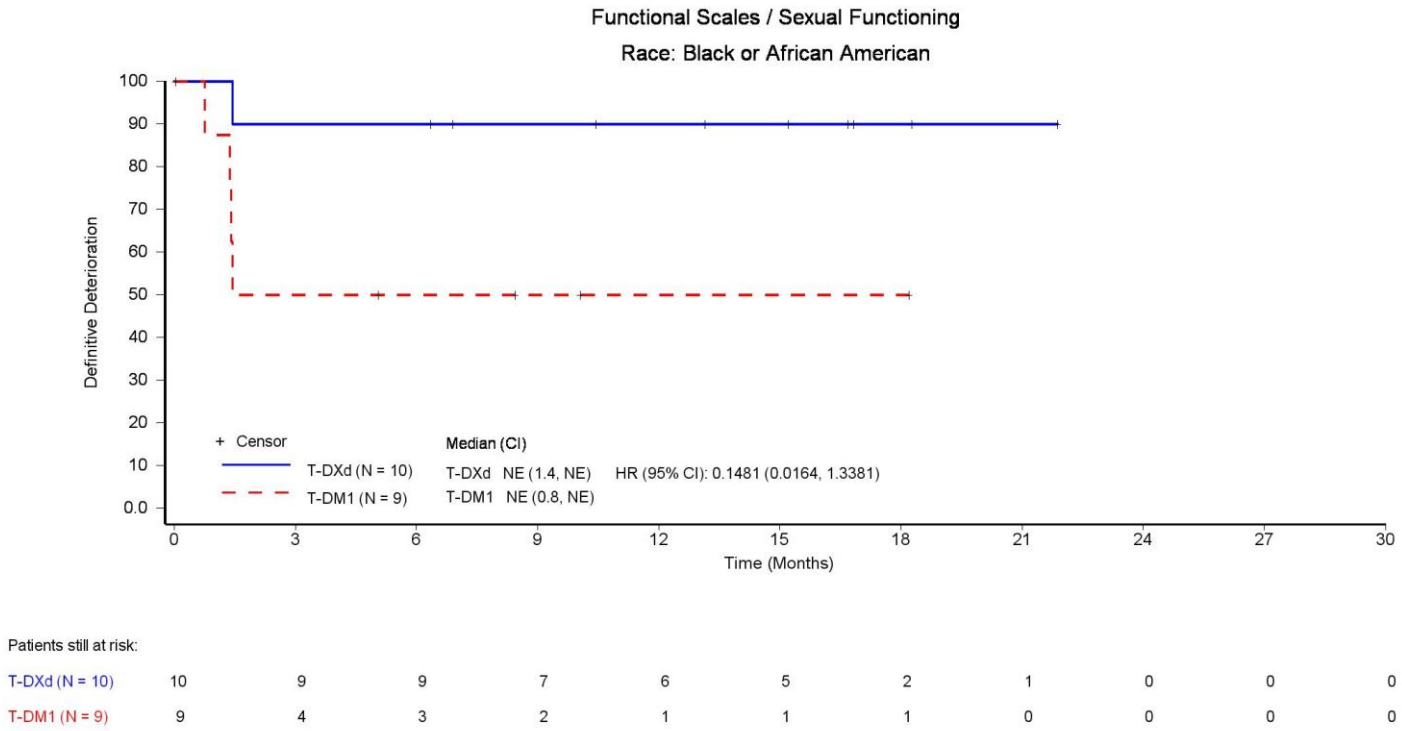


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

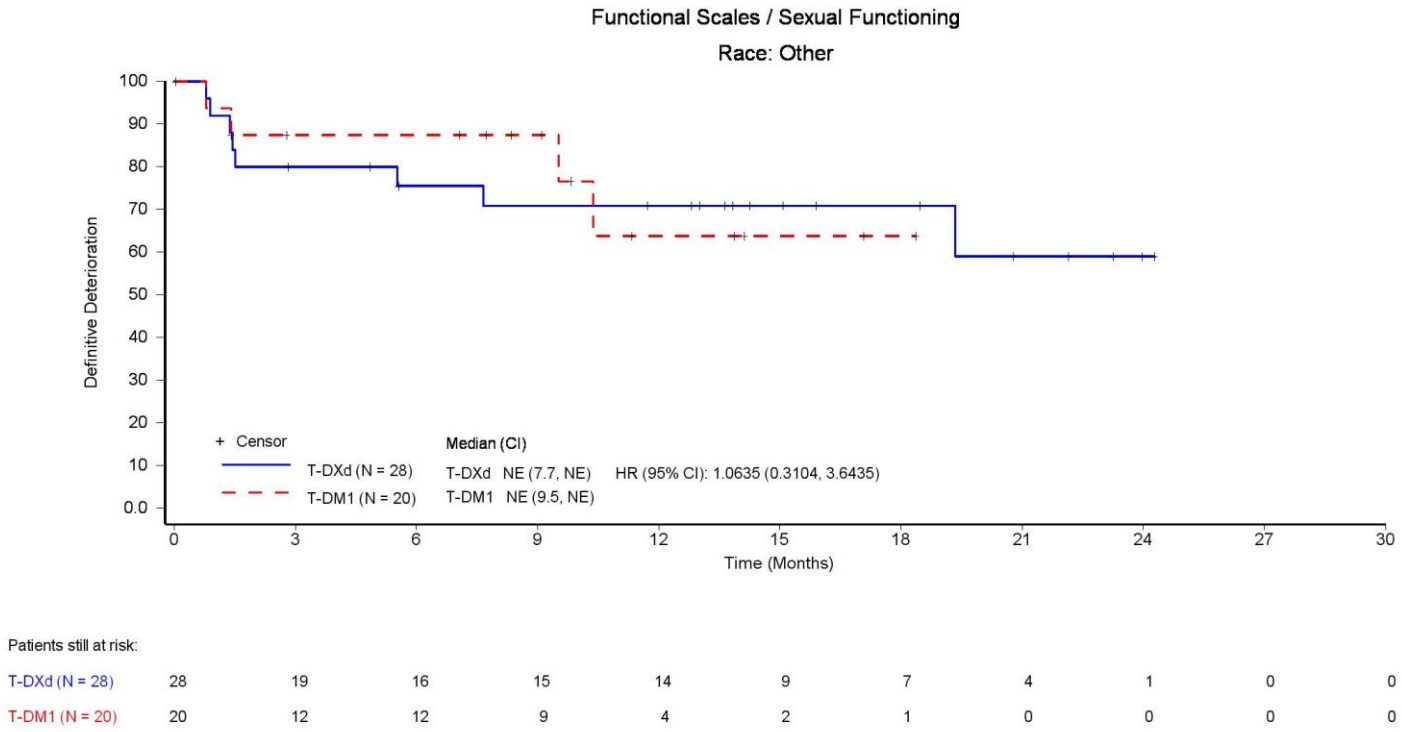


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

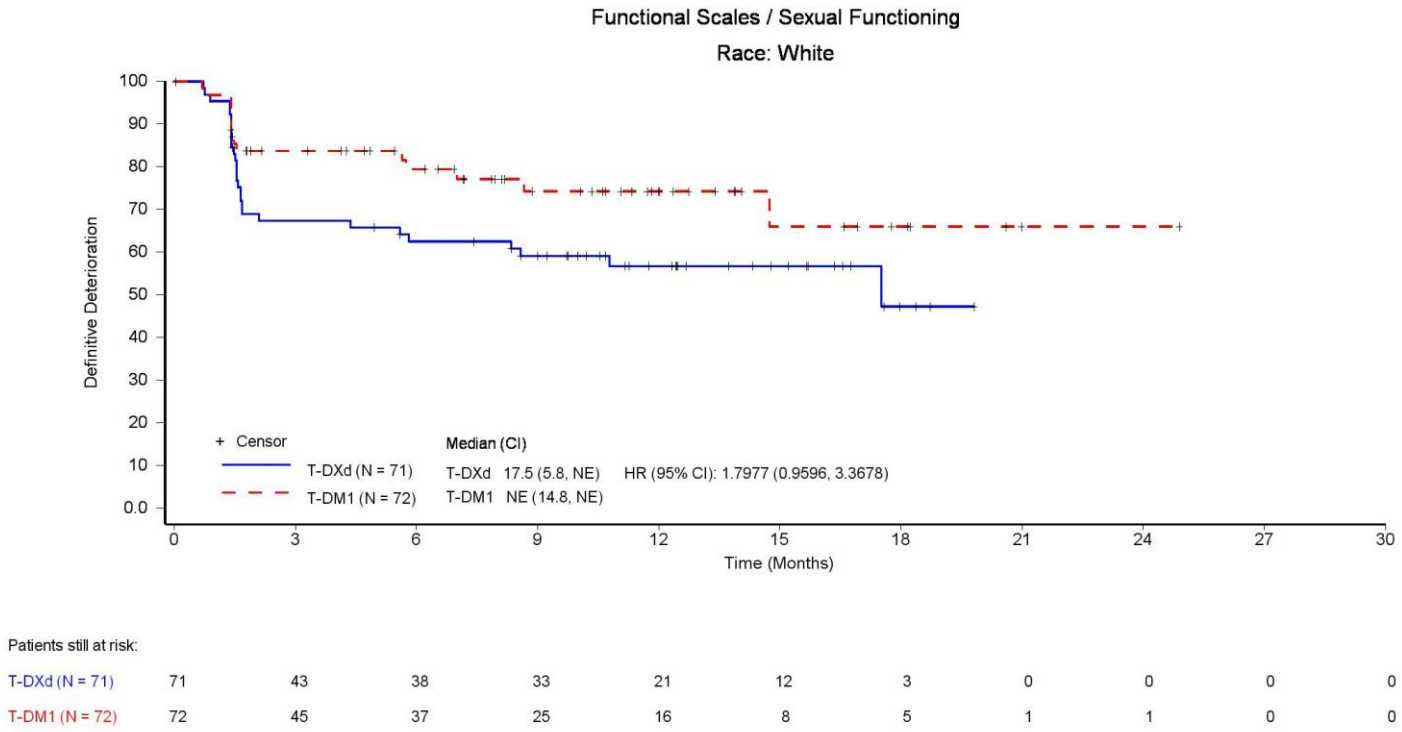


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

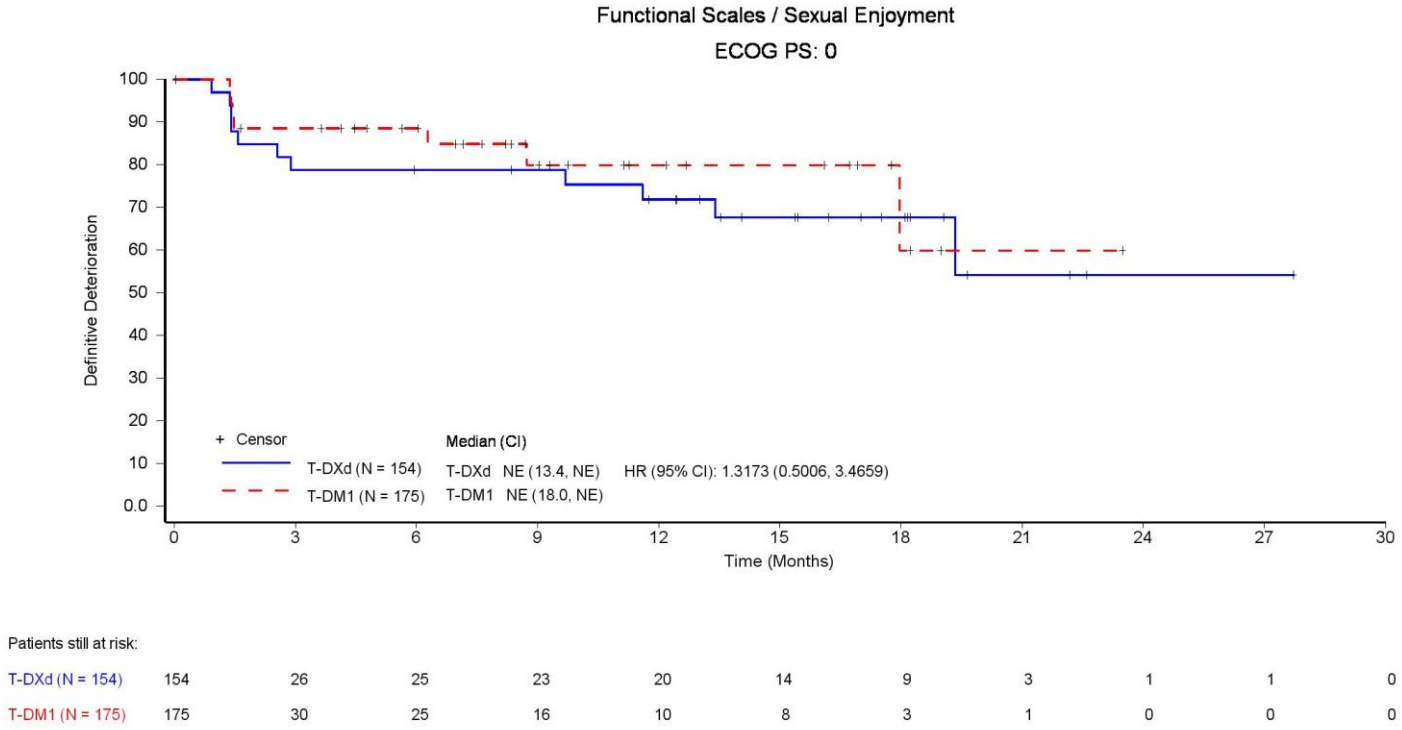


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

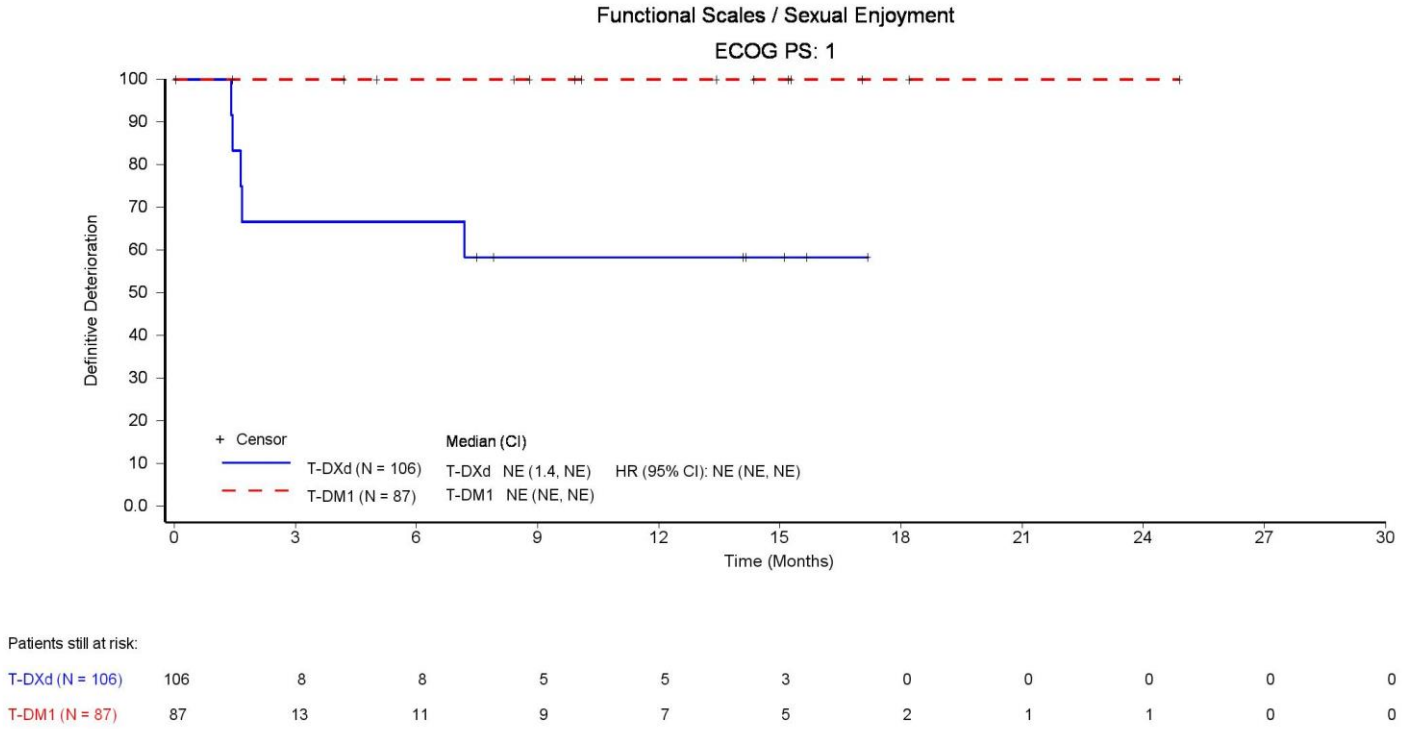
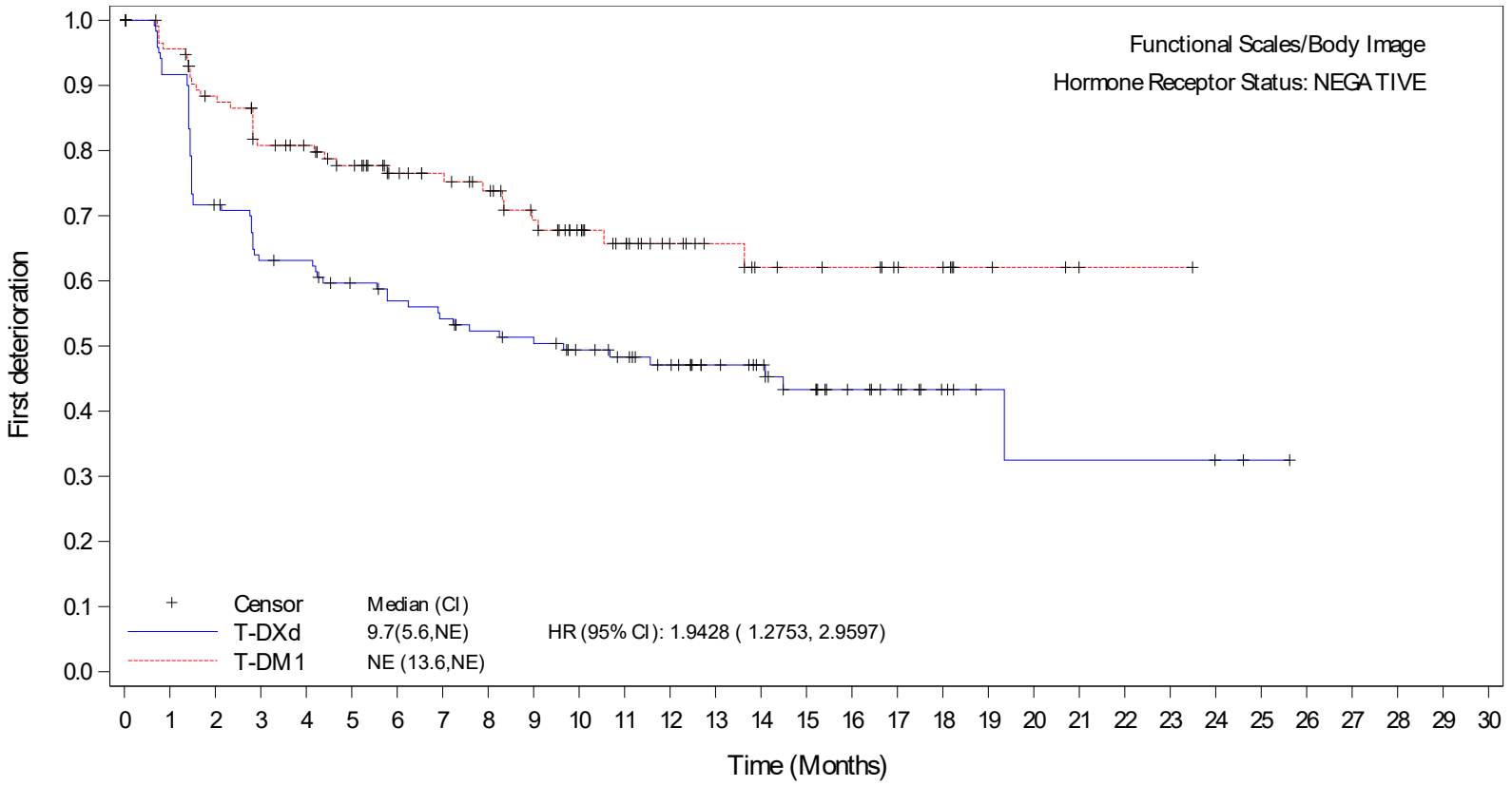


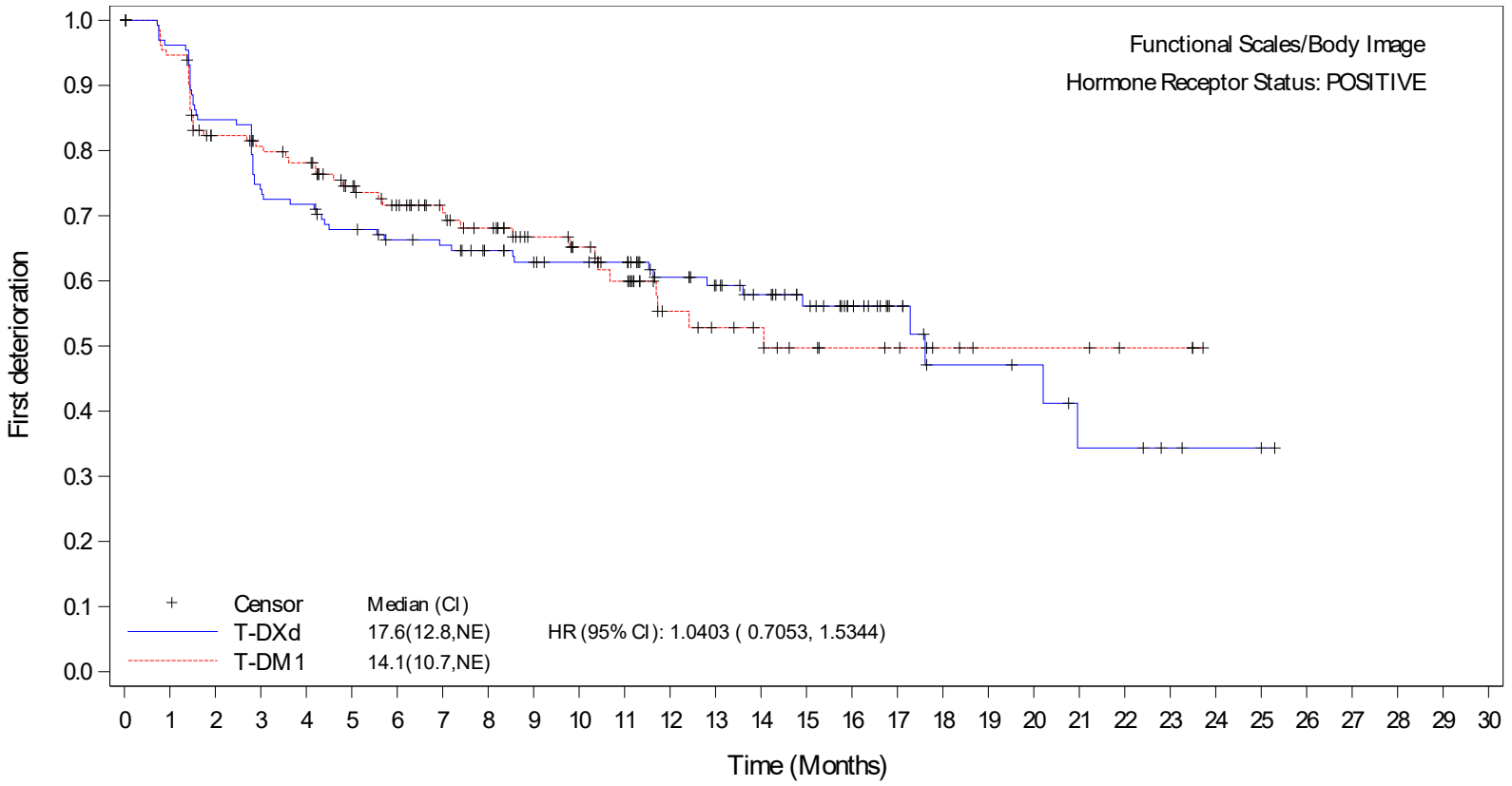
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit bestätigter Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (126)	126	110	85	74	73	66	62	59	55	53	47	43	38	31	27	21	15	12	7	4	3	3	3	3	2	1	0
T-DM1 (122)	122	109	95	84	80	73	63	58	53	45	37	30	22	18	14	13	12	9	8	4	3	1	1	1	0		

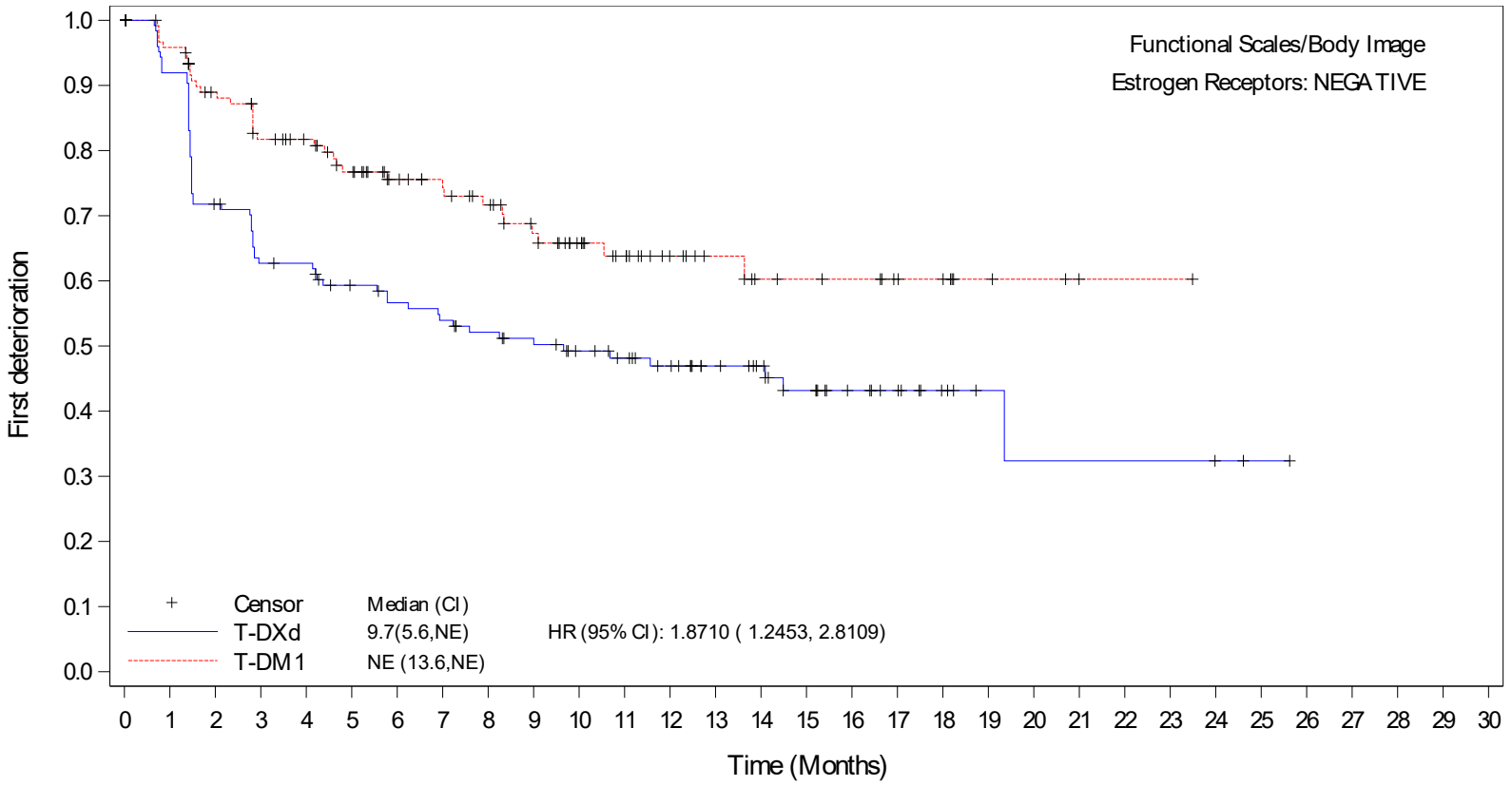
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (133)	133	126	111	97	94	87	82	80	74	70	67	63	51	46	39	32	24	15	9	9	8	5	5	3	2	2	0
T-DM1 (139)	139	124	101	96	92	79	70	61	55	44	39	34	22	19	17	13	11	10	7	5	5	5	3	3	0		

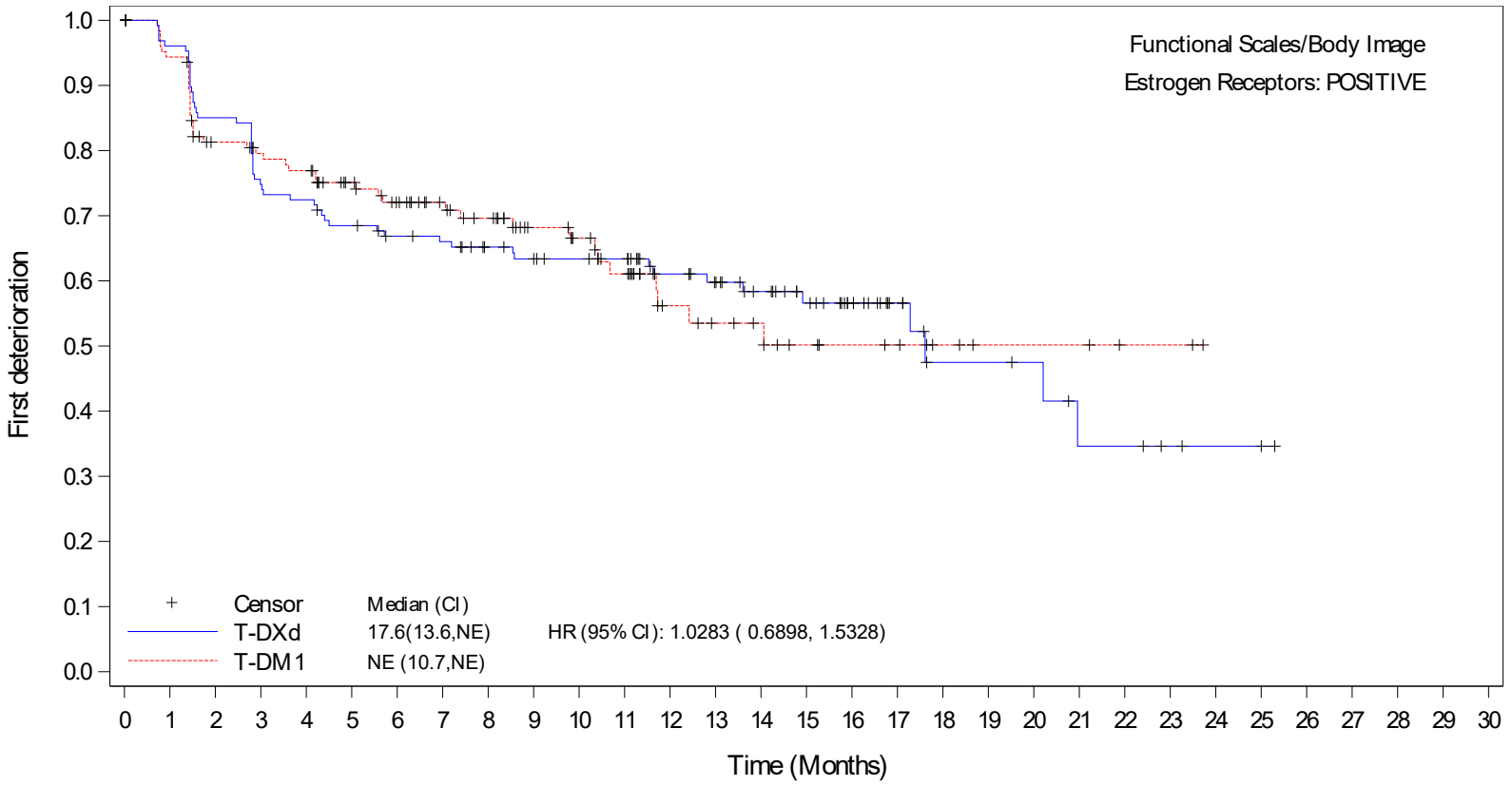
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (130)	130	114	88	76	75	67	63	60	56	53	47	43	38	31	27	21	15	12	7	4	3	3	3	3	2	1	0
T-DM1 (128)	128	115	100	89	84	75	64	58	53	45	37	30	22	18	14	13	12	9	8	4	3	1	1	1	0		

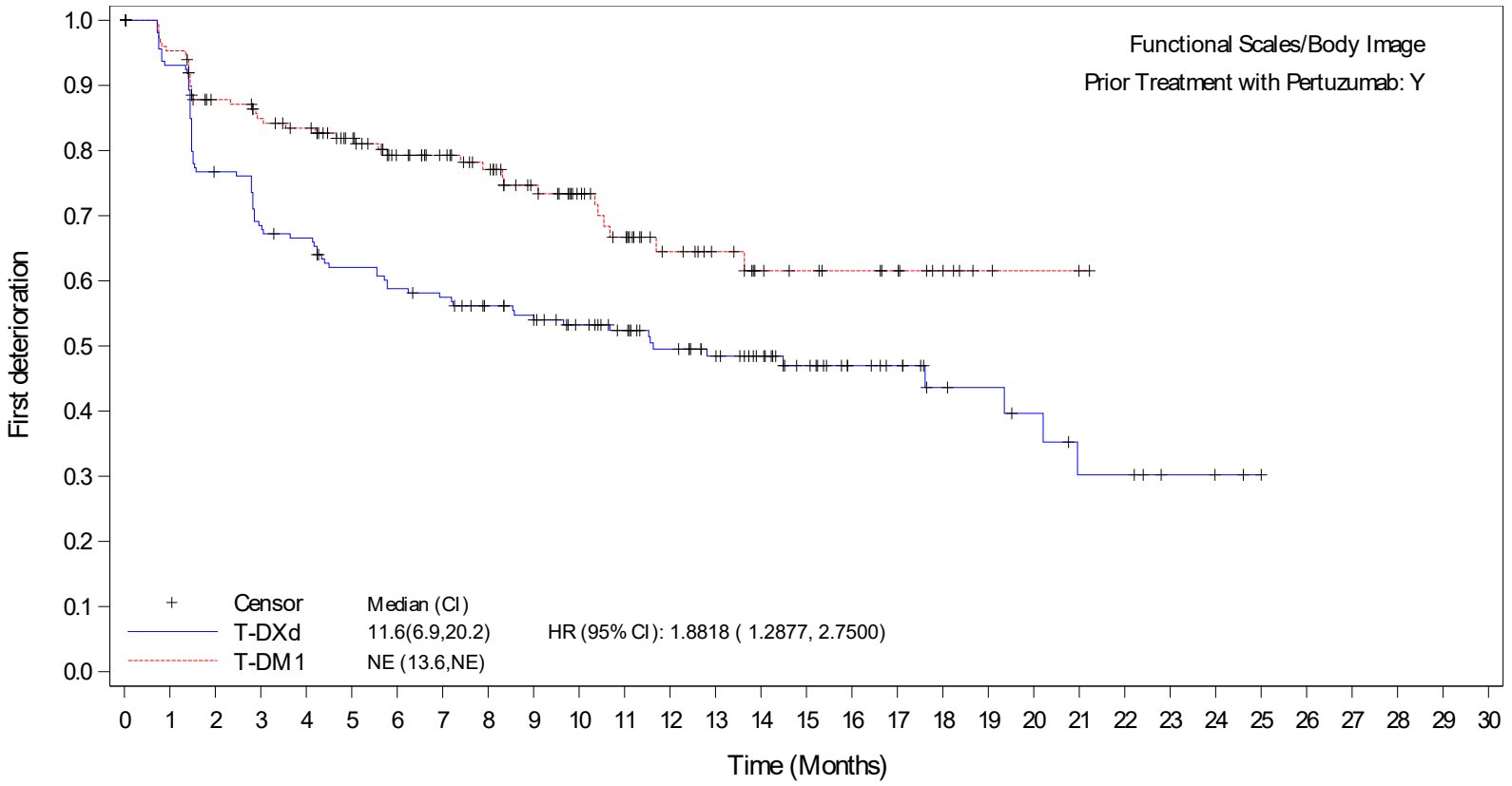
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (129)	129	122	108	95	92	86	81	79	73	70	67	63	51	46	39	32	24	15	9	9	8	5	5	3	2	2	0
T-DM1 (132)	132	117	95	90	87	76	68	60	54	43	38	33	21	18	16	12	10	9	6	4	4	4	2	2	0		

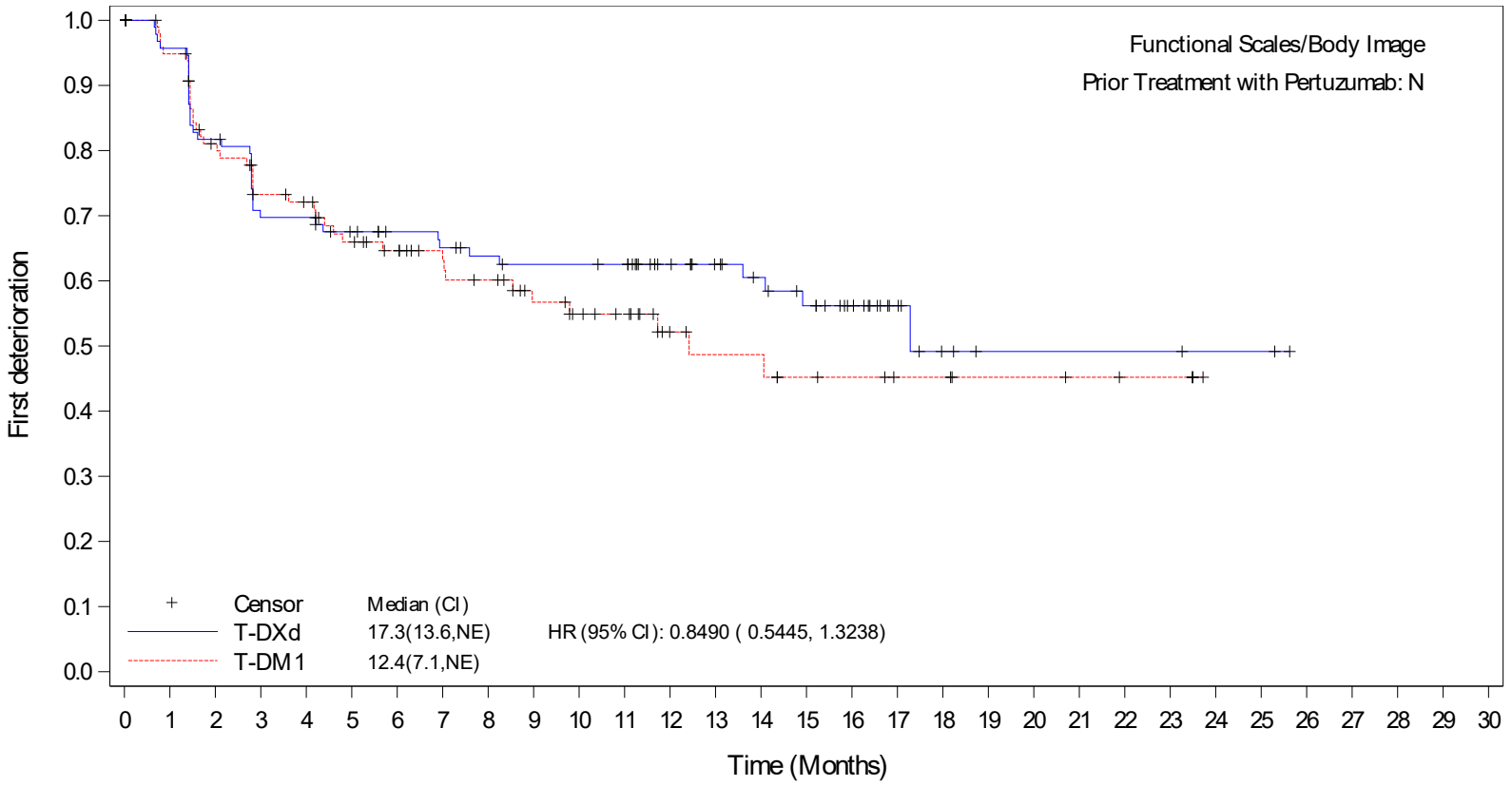
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Estrogenrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (162)	162	148	121	108	104	95	90	87	80	76	67	60	52	45	38	29	21	18	12	11	9	6	6	3	2	1	0
T-DM1 (158)	158	142	123	116	111	99	85	77	69	57	48	39	28	23	17	15	13	11	7	3	2	1	0				

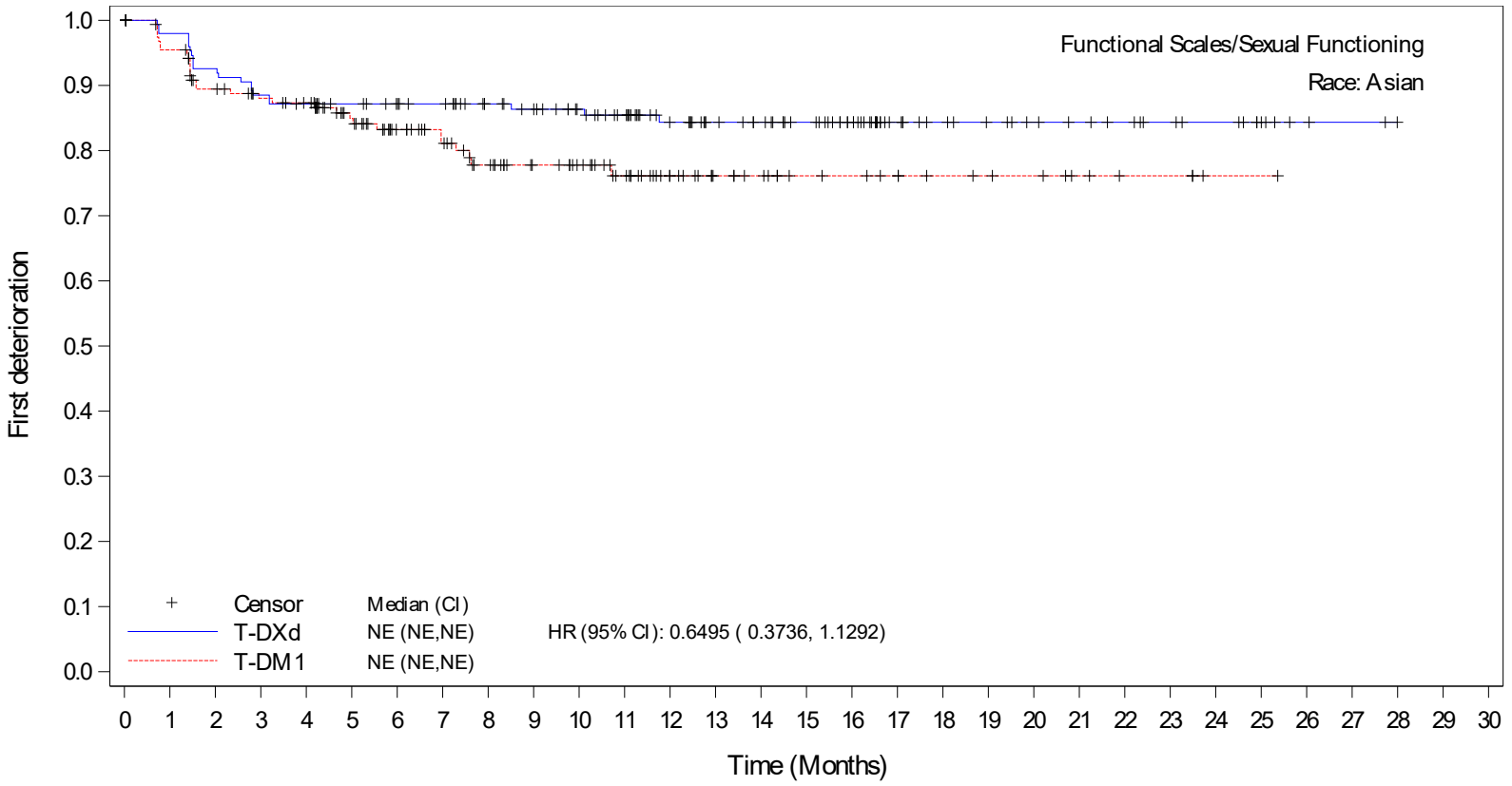
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (99)	99	89	76	64	64	59	55	53	50	48	48	47	38	33	29	25	19	10	5	3	3	3	3	3	2	2	0
T-DM1 (105)	105	92	74	64	61	53	48	42	39	32	28	25	16	14	14	11	10	8	8	6	6	5	4	4	0		

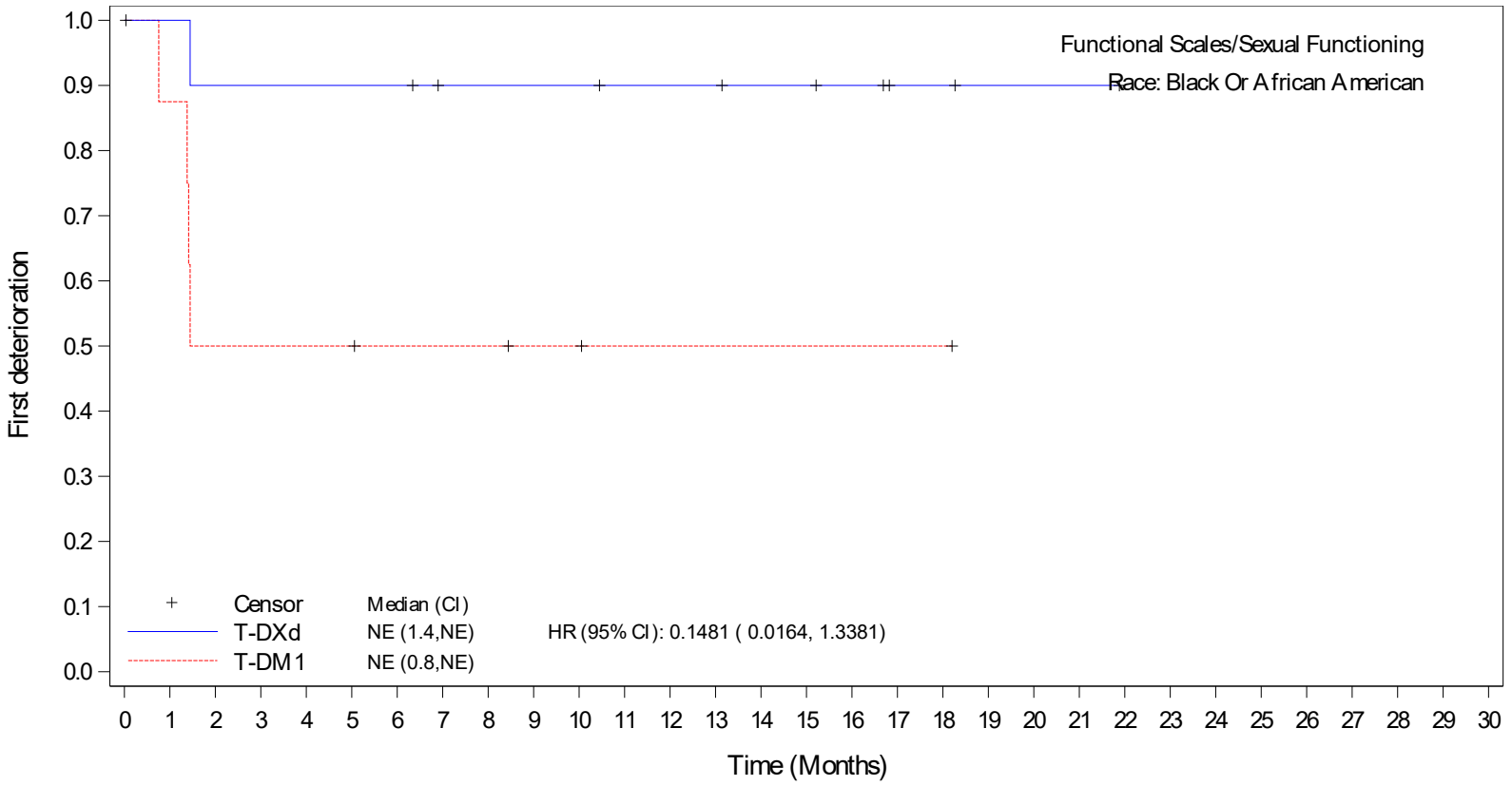
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der Funktionsskala „Körperbild“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (152)	152	145	137	131	128	124	120	117	108	104	96	89	76	67	63	56	47	31	26	23	20	18	16	13	11	7	3	2	0
T-DM1 (162)	162	147	131	123	119	102	86	77	67	58	53	44	32	25	22	17	16	14	11	10	9	6	4	4	1	1	0		

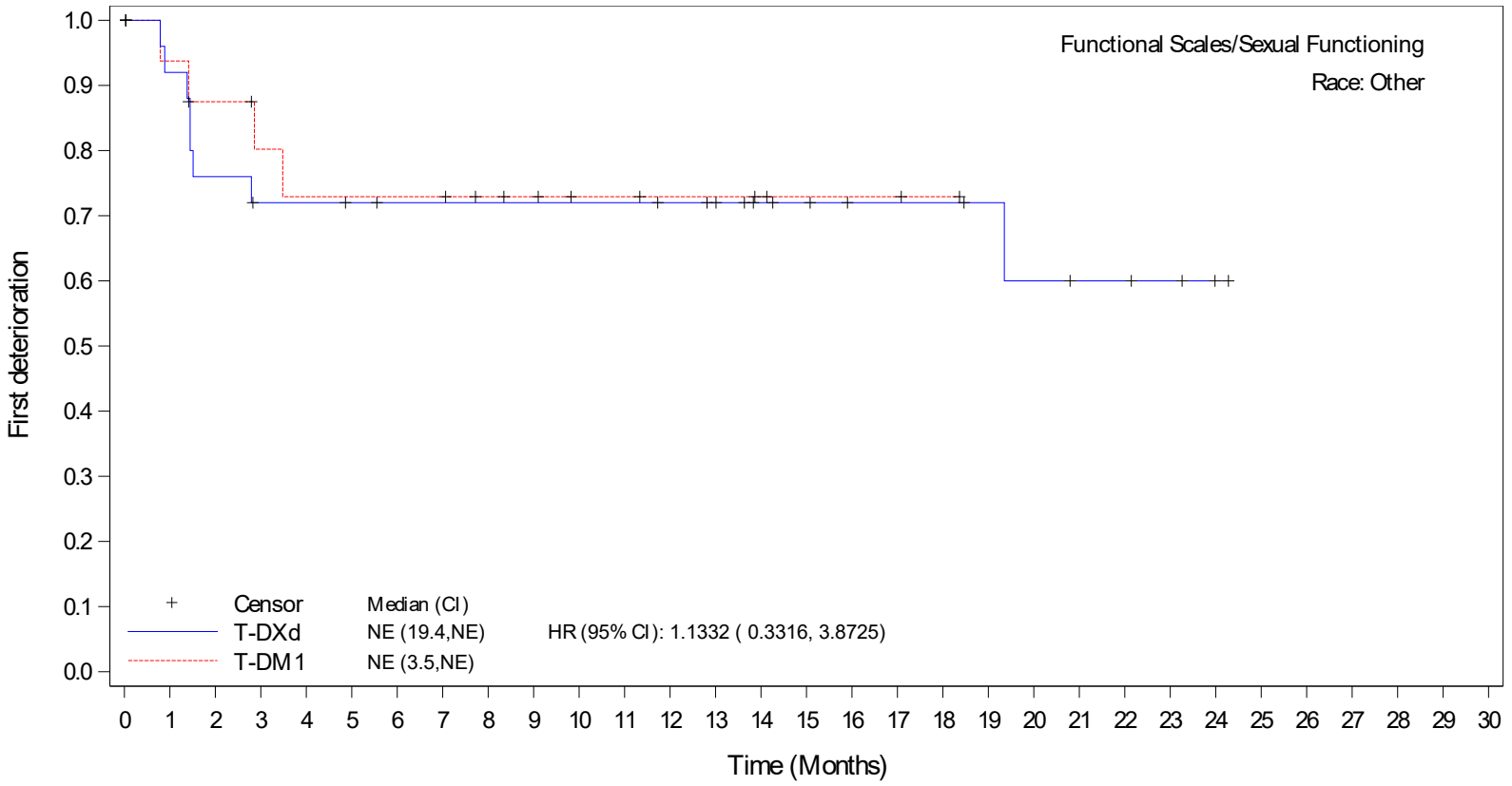
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Asiatisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (10)	10	10	9	9	9	9	9	7	7	7	7	6	6	6	5	5	4	2	2	1	1	1	0
T-DM1 (9)	9	7	4	4	4	4	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0			

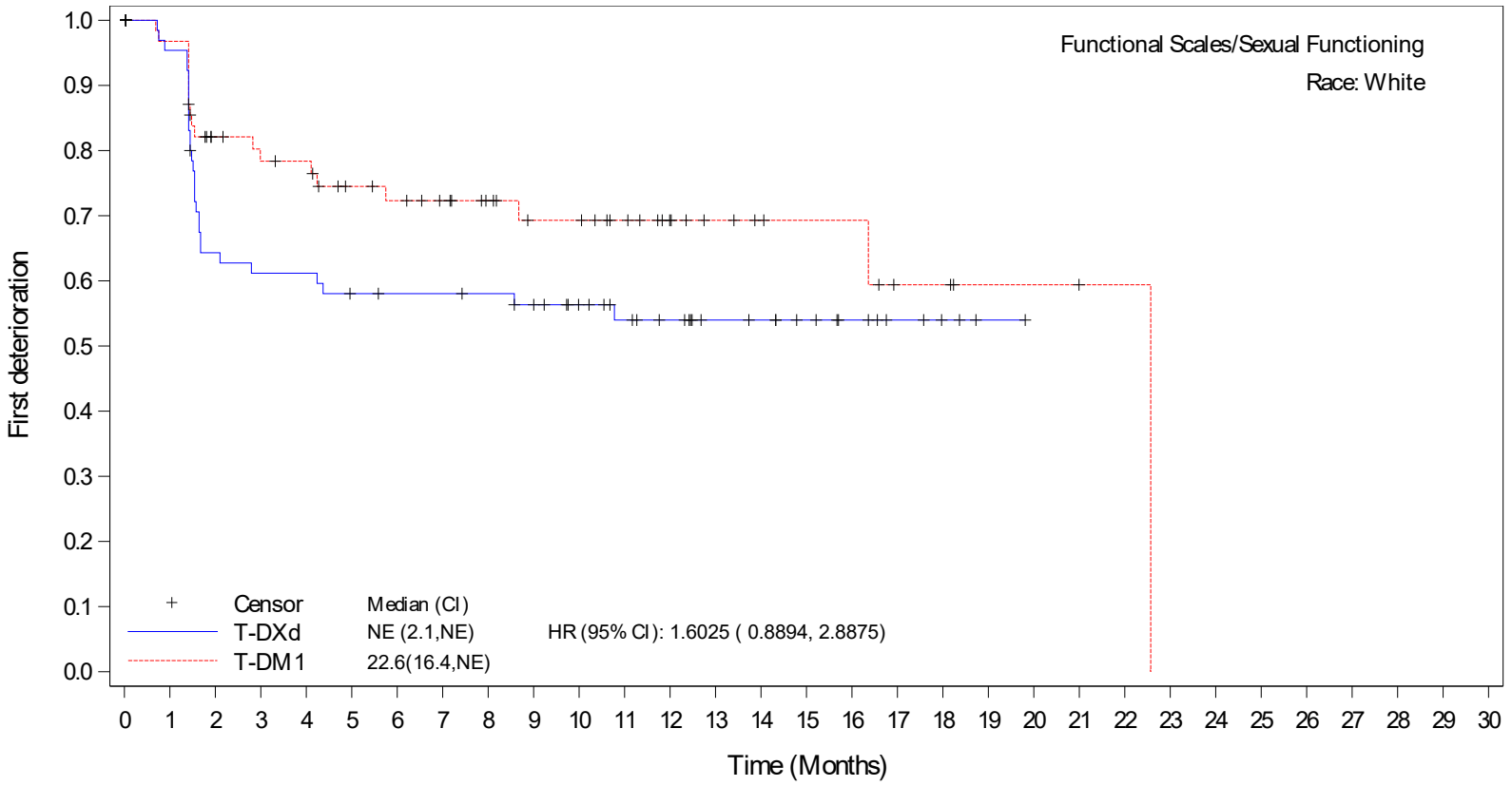
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Schwarz oder Afroamerikanisch“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (28)	28	23	19	17	17	16	15	15	15	15	15	15	14	13	10	9	7	7	7	6	5	4	4	3	1	0
T-DM1 (20)	20	15	13	11	10	10	10	10	8	7	5	5	4	4	3	2	2	2	1	0						

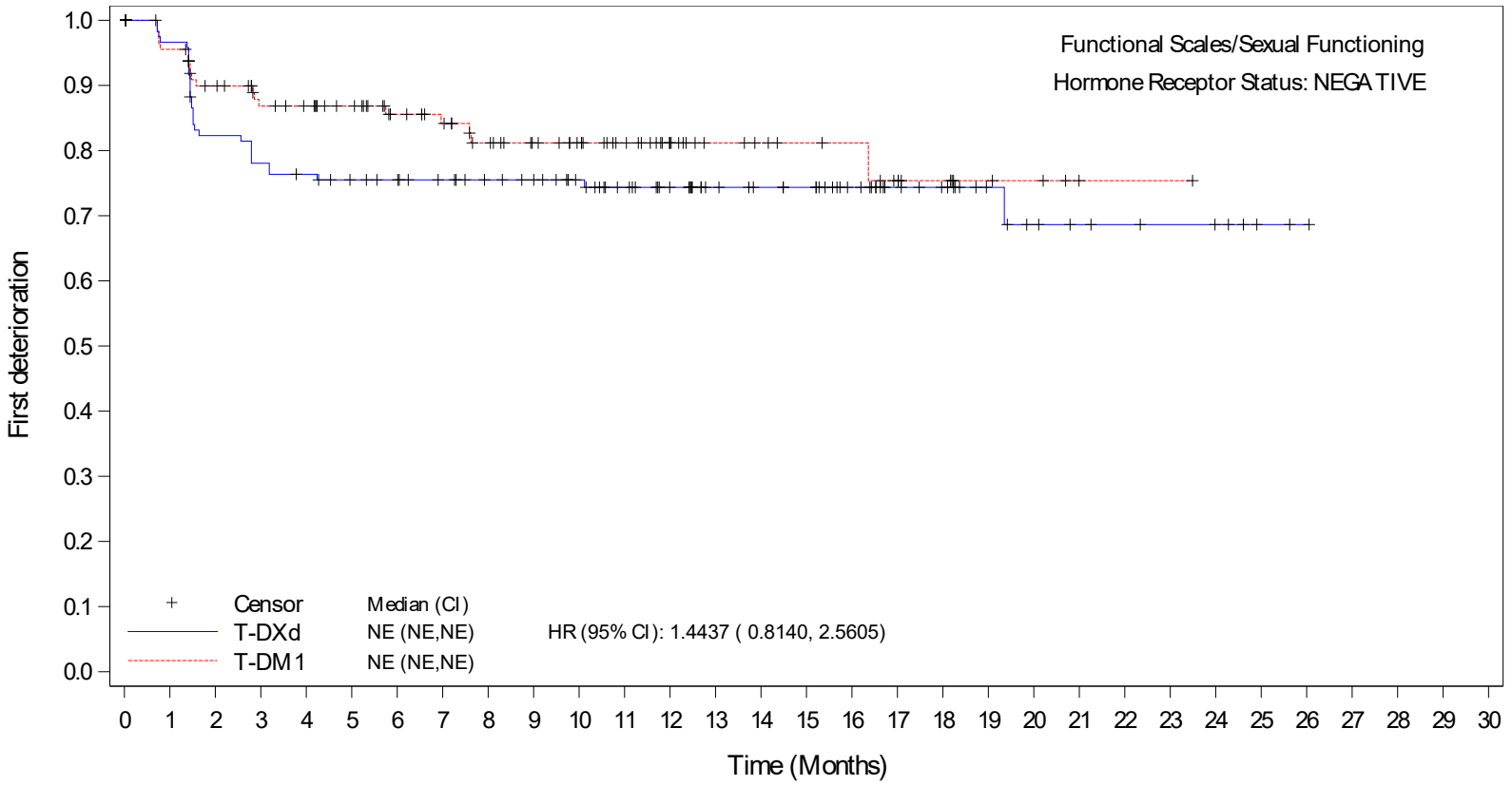
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Andere“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (71)	71	62	41	39	39	36	35	35	34	32	27	23	20	15	14	11	8	5	3	1	0			
T-DM1 (72)	72	60	45	42	41	35	33	30	26	22	22	18	13	10	8	7	7	4	4	2	2	1	1	0

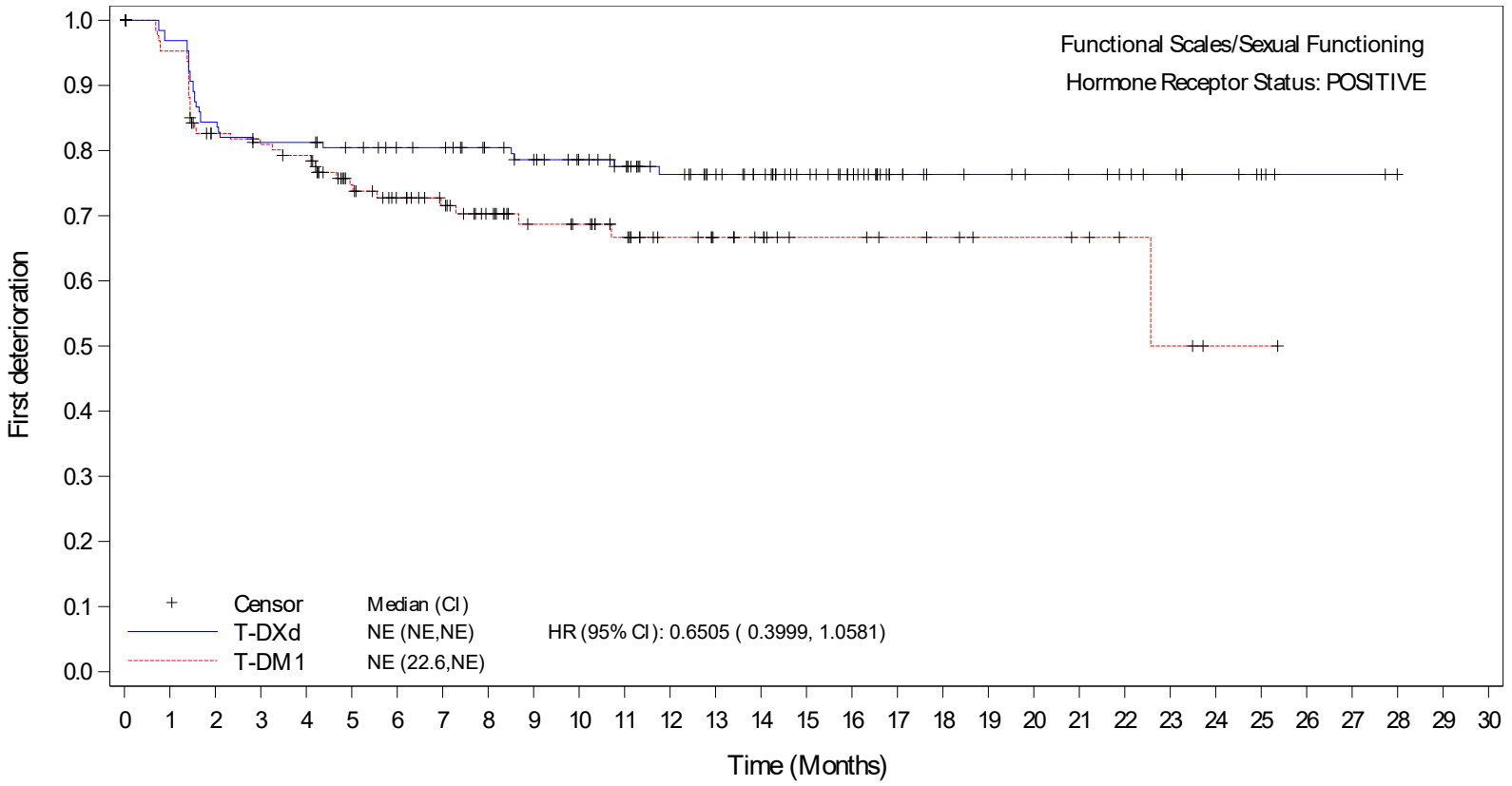
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Ethnizität“, Kategorie „Weiß“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (126)	126	115	97	92	89	85	83	79	75	73	66	59	52	43	40	38	30	22	19	13	10	8	7	6	5	2	1	0
T-DM1 (122)	122	107	93	84	81	75	65	60	53	47	42	35	25	19	17	15	14	11	8	5	4	1	1	1	0			

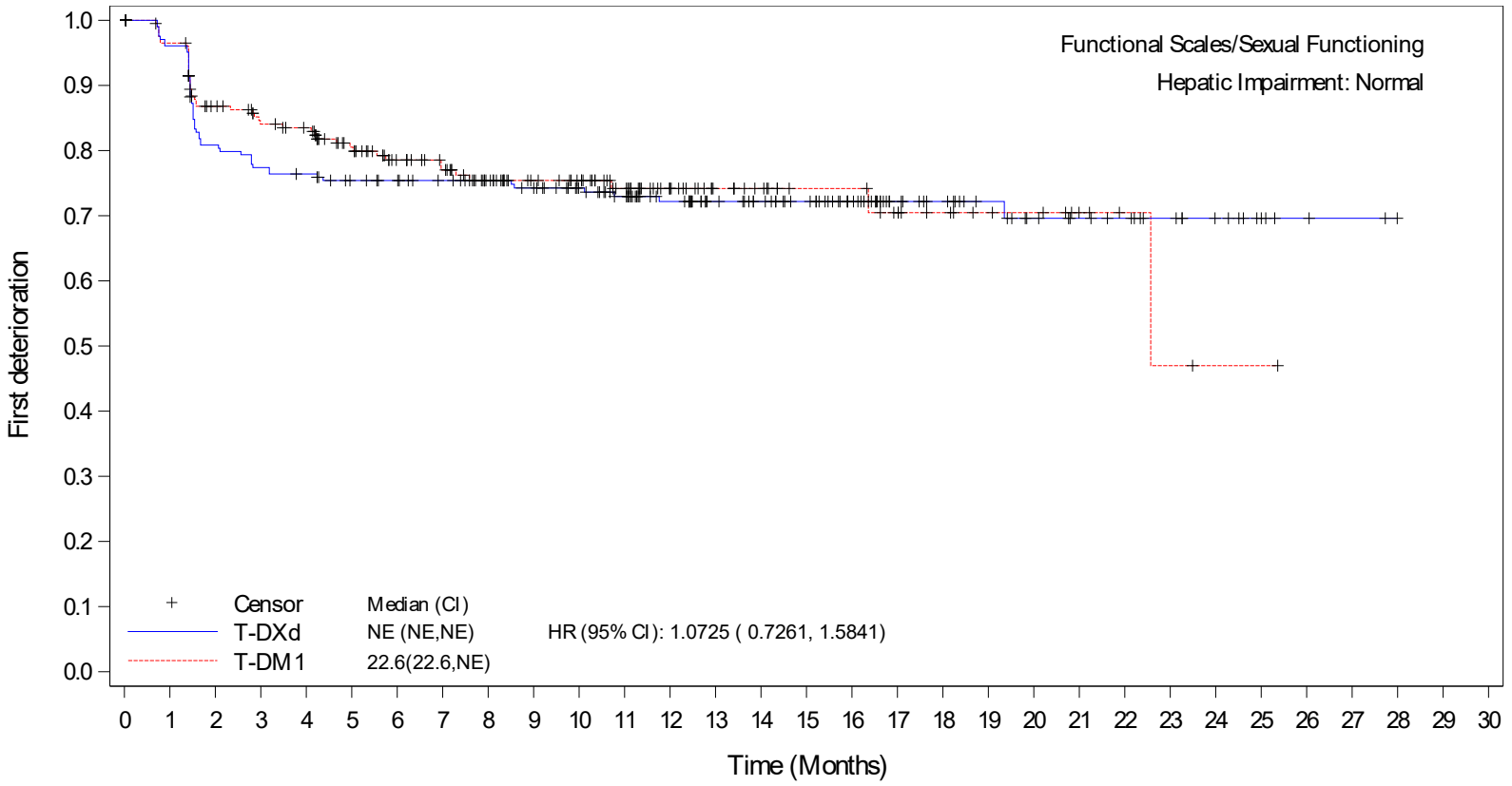
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (133)	133	124	108	103	103	99	95	94	88	84	78	73	63	57	51	42	35	22	18	17	15	14	12	10	7	5	2	2	0
T-DM1 (139)	139	121	99	96	93	76	67	60	51	42	40	33	25	21	17	12	12	10	9	7	7	6	4	3	1	1	0		

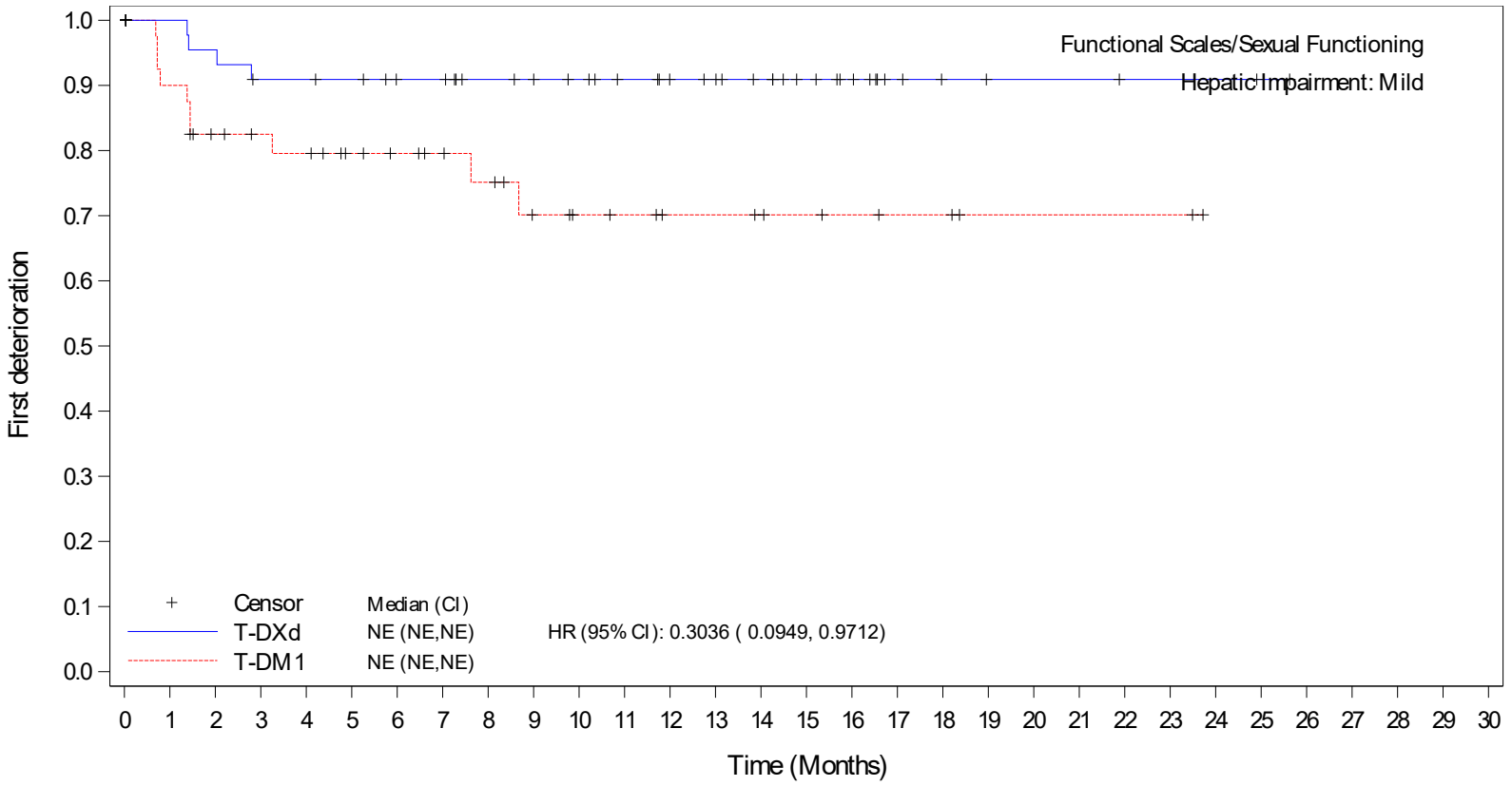
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Hormonrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (208)	208	196	164	157	154	147	144	139	133	128	117	108	94	80	74	67	55	39	34	28	23	20	18	14	10	6	3	2	0
T-DM1 (212)	212	193	163	152	147	128	111	101	87	76	71	58	42	32	27	21	21	17	13	10	9	5	3	2	1	1	0		

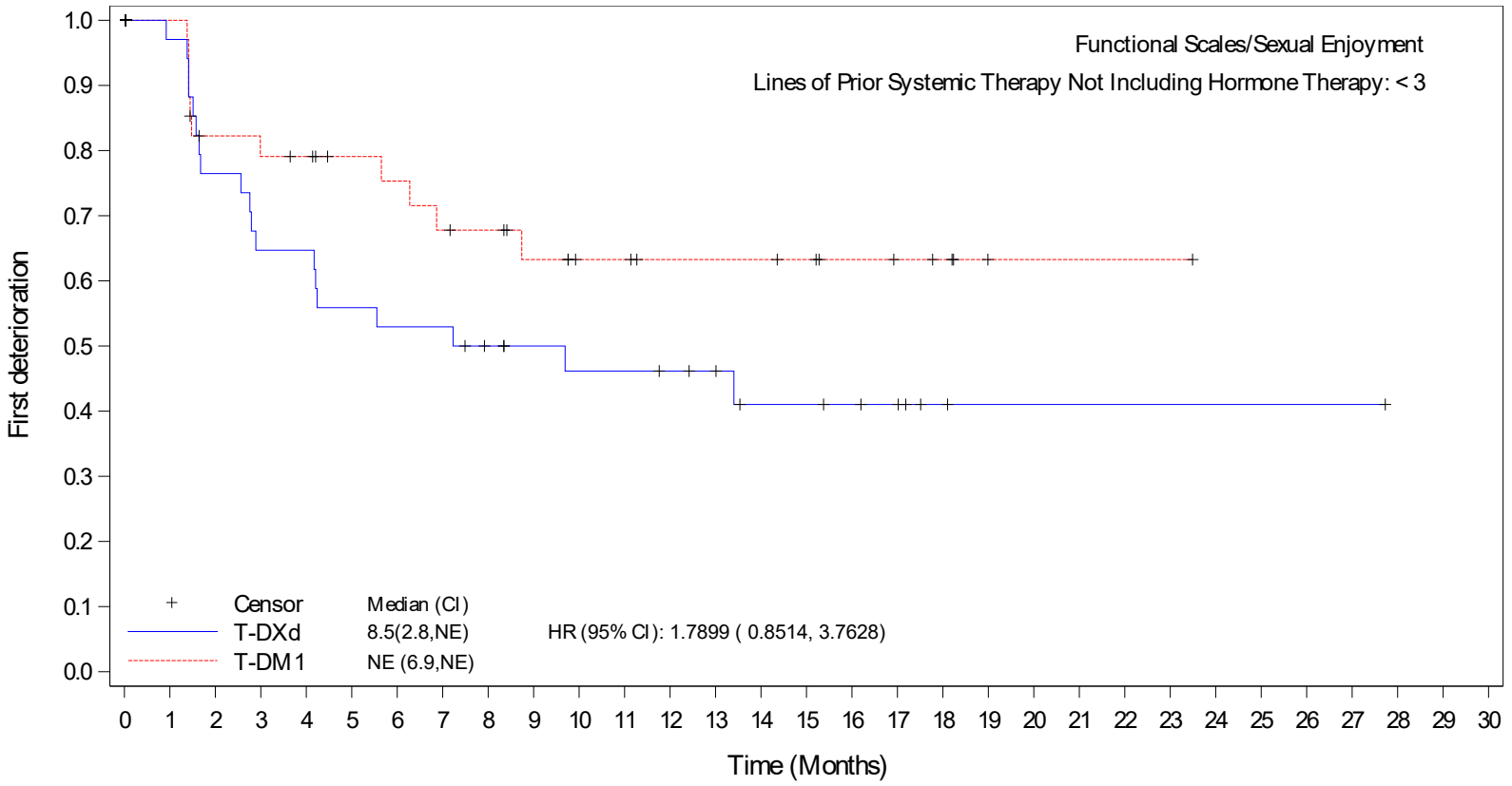
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (49)	49	44	42	39	39	38	35	35	31	30	28	25	22	21	18	14	11	6	4	3	3	3	2	2	2	1	0
T-DM1 (49)	49	36	30	28	27	23	21	19	17	13	11	10	8	8	7	6	5	4	4	2	2	2	2	2	0		

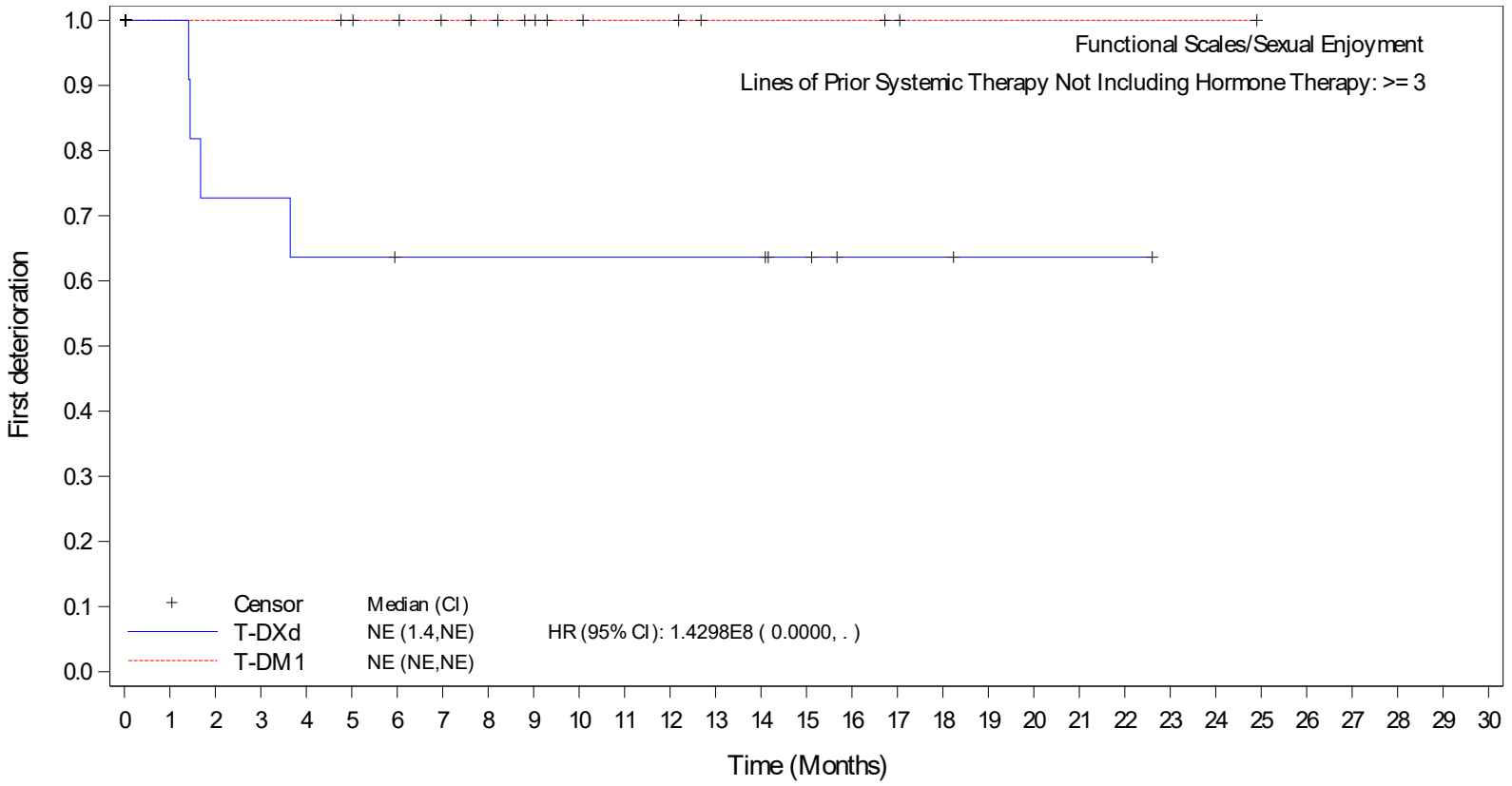
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der Funktionsskala „Sexuelle Funktion“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (188)	188	33	26	22	22	19	18	18	15	13	12	12	11	10	7	7	6	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0
T-DM1 (191)	191	34	26	25	24	21	20	18	17	14	11	11	9	9	9	8	6	5	4	1	1	1	1	1	0			

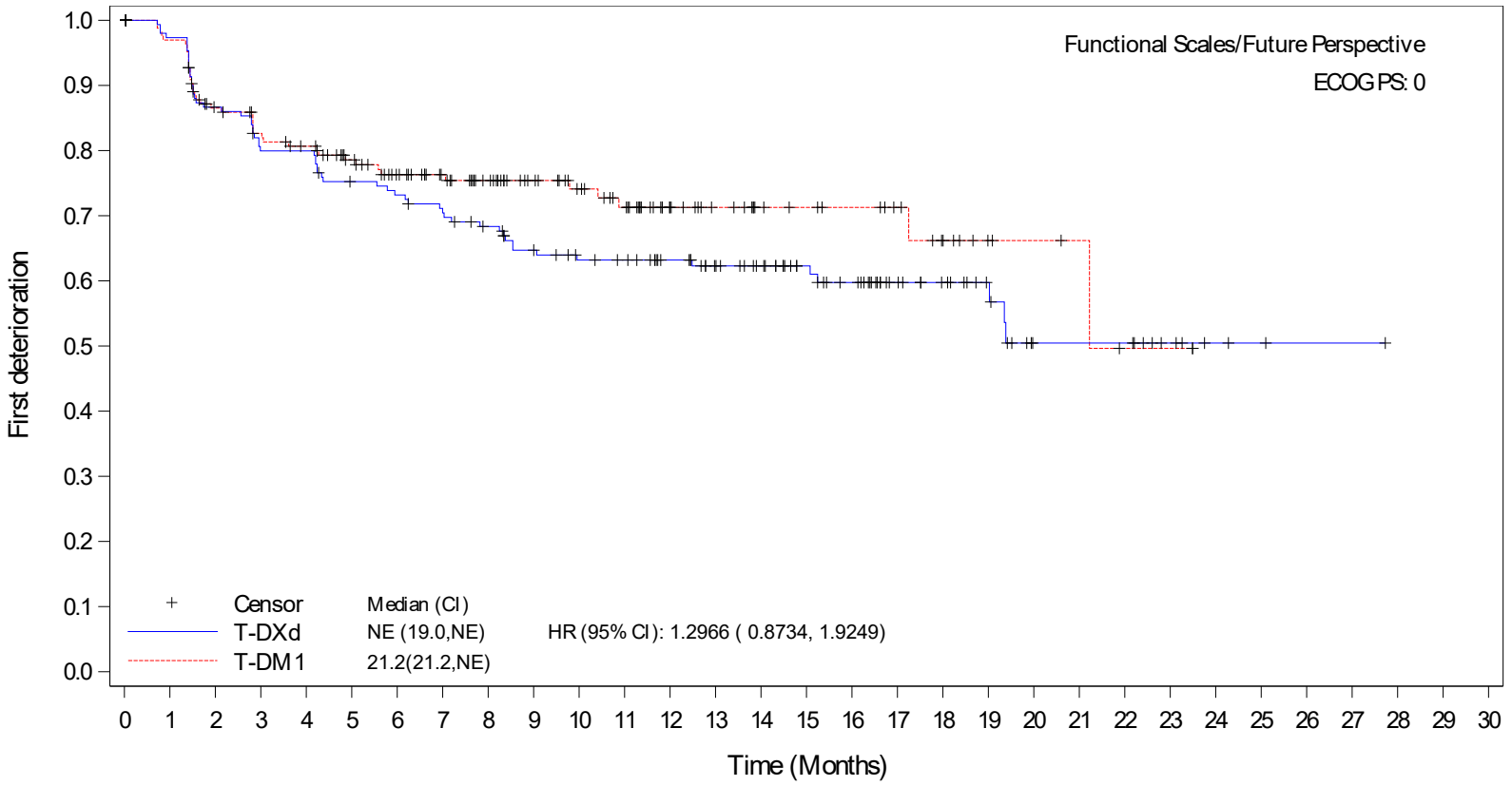
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (73)	73	11	8	8	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	2	2	2	1	1	1	1	0
T-DM1 (72)	72	15	15	15	15	14	13	11	10	8	6	5	5	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0

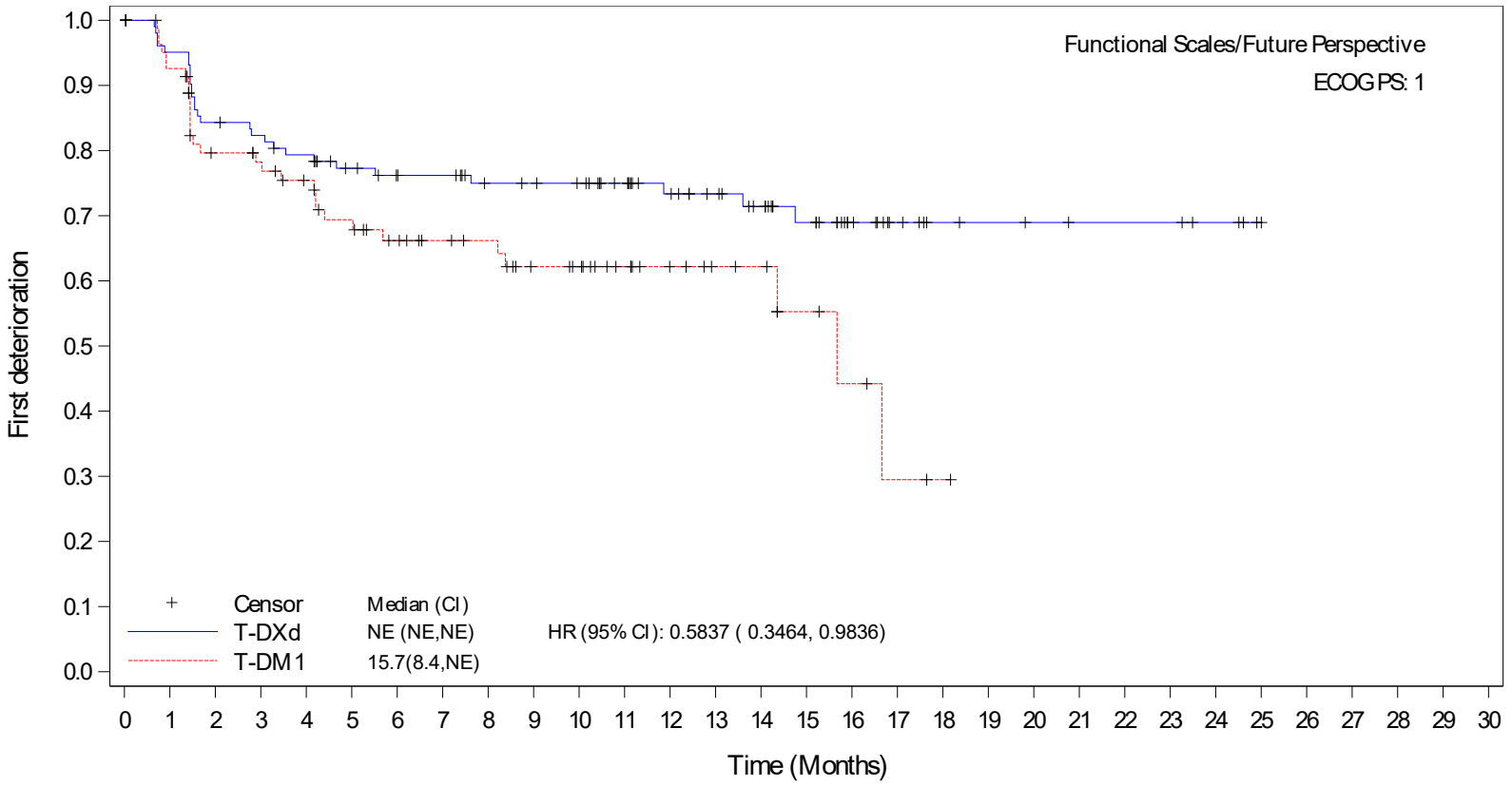
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der Funktionsskala „Sexuelles Vergnügen“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (154)	154	146	129	119	119	110	107	102	96	88	82	80	73	65	59	49	43	31	26	20	11	11	11	6	3	2	1	1	0
T-DM1 (175)	175	160	136	126	120	107	95	85	75	64	56	49	34	28	22	20	18	15	11	6	5	4	2	2	0				

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „0“ der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.



Patients still at risk:

T-DXd (106)	106	97	86	83	79	72	68	67	61	60	58	52	45	40	35	28	19	13	9	8	7	6	6	6	4	1	0
T-DM1 (87)	87	75	59	56	51	45	39	35	33	27	25	19	14	11	10	6	4	2	1	0							

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG-Performanzstatus“, Kategorie „1“ der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ mit erstmaliger Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Studie DESTINY-Breast03. HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NE: nicht bestimmbar.

4.3.1.3.12.2 Übersicht über die Subgruppen: Sicherheitsendpunkte

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Sicherheit für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) (d.h. UE, schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCEA Grad ≥ 3), UE, die zum Therapieabbruch führten und UE, die zum Tod führten) sowie die entsprechenden Analysen auf Ebene der SOC und PT inklusive UE von besonderem Interesse sind im Folgenden für die Studie DESTINY-Breast03 dargestellt. Eine Darstellung aller entsprechenden Analysen unabhängig von der statistischen Signifikanz des Interaktionsterms findet sich im Anhang 4-H.

In Tabelle 4-92Tabelle 4-81 werden die Interaktionsterme aller Subgruppenanalysen unabhängig von ihrer statistischen Signifikanz präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient*innen umfassen und zudem bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Im Anschluss werden für diejenigen Subgruppenanalysen, für die ein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests < 0,05), die detaillierten Ergebnisse berichtet und die Kaplan-Meier-Analysen grafisch dargestellt. Die entsprechenden Ereigniszeitanalysen der Subgruppen zu den UE nach SOC und PT sind nur grafisch dargelegt, wenn sie in der Hauptanalyse des Safety Analysis Sets (SAS) einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt aufwiesen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Sicherheit aus RCT DESTINY-Breast03

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Pertuzumab-Behandlung Linien der systemischen Therapie vor**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Sicherheit																
Gesamtraten: Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) [a]																
DESTINY-Breast03	0,8396	0,9675	0,5060	0,7681	0,5715	0,6672	0,4565	0,0538	0,8257	0,7950	0,2570	0,6584	0,5428	0,8906	0,2097	0,3521
Gesamtraten: Schwerwiegende UE (SUE) [a]																
DESTINY-Breast03	0,9513	0,4613	0,7117	0,7127	0,4660	0,5773	0,7005	0,2041	0,4667	0,3098	0,4335	0,4030	0,5271	0,2910	0,3860	0,3260
Gesamtraten: UE die zum Therapieabbruch führten [a]																
DESTINY-Breast03	0,6419	0,6746	0,8767	0,8010	0,7914	0,8848	0,4291	0,3870	0,6147	0,7917	0,5422	0,6666	0,1575	0,9903	0,2525	0,6881
Gesamtraten: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) [a]																
DESTINY-Breast03	0,3327	0,1577	0,1700	0,4430	0,9218	0,5476	0,8517	0,2768	0,3844	0,8514	0,9817	0,3277	0,2377	0,5070	0,8361	0,0922
Gesamtraten: UE die zum Tod führten [a]																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,1431	0,9999	0,9858	0,9923	0,6646	0,9925	0,9922	0,9909	0,9737	0,9934	0,5916	0,1952	0,4819	0,7423	0,8852	0,9277
SOC und PT, UE die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten [a]																
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,0649	0,9235	0,3160	0,7249	0,8441	0,3725	0,9297	0,8471	0,6544	0,4712	0,9627	0,8184	**0,0404**	0,7445	0,4271	0,4407
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit																
DESTINY-Breast03	0,9953	0,8785	0,1529	0,9797	0,9714	0,9824	0,8573	0,7600	0,0885	0,1053	0,0784	0,7562	0,2278	0,7838	0,8872	0,8278
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen																
DESTINY-Breast03	0,4712	0,9795	0,4459	0,9394	0,9931	0,5140	0,8562	0,4047	0,8514	0,7589	0,8130	0,4984	0,2645	0,9833	0,9370	0,4563
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Obstipation																
DESTINY-Breast03	0,2862	0,8712	0,1517	0,9666	0,6651	0,0649	0,1735	0,3751	0,4208	0,1938	0,7725	0,7785	0,3252	0,9799	0,9534	0,2181

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Diarrhö																
DESTINY-Breast03	0,5841	0,5777	0,2679	0,7647	0,7195	0,8620	0,6787	0,7153	0,8166	0,9597	0,6642	0,1862	0,6902	0,9854	0,4202	0,2490
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Stomatitis																
DESTINY-Breast03	0,2427	0,9885	0,9998	0,7987	0,8860	0,1056	**0,0231**	0,0561	0,8280	0,8572	0,5021	0,5698	0,9729	0,4726	0,8995	0,6199
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Abdominalschmerz																
DESTINY-Breast03	0,4454	0,9909	0,5581	0,8850	0,8247	0,7285	0,9877	0,9857	0,1203	0,9893	0,1966	0,6799	0,9858	0,9997	0,9284	0,8118
Untersuchungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,0642	0,4170	0,0530	0,2213	0,3089	0,0876	0,2434	0,2634	0,3061	0,3705	0,8217	0,1924	**0,0065**	0,0882	0,2639	0,2066
Untersuchungen – Neutrophilenzahl erniedrigt																
DESTINY-Breast03	0,9902	0,8808	0,9233	1,0000	0,8290	0,2225	**0,0083**	**0,0063**	0,3233	0,4112	0,9961	0,2206	0,9354	0,9876	**0,0220**	0,3112

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Untersuchungen – Aspartat-Aminotransferase erhöht																
DESTINY-Breast03	0,3376	0,9734	0,9439	0,5682	0,3963	0,4463	0,2056	0,6579	0,0852	0,0988	0,9881	0,1041	**0,0052**	0,2021	0,2764	0,1165
Untersuchungen – Leukozytenzahl erniedrigt																
DESTINY-Breast03	0,5378	0,9994	0,7436	0,9990	0,6011	0,4353	0,1917	**0,0183**	0,4404	0,6632	**0,0700**	0,2464	0,8265	0,9875	0,1744	0,2931
Untersuchungen – Alanin-Aminotransferase erhöht																
DESTINY-Breast03	0,2862	0,9765	0,6852	0,3618	0,7686	0,8527	0,4624	0,5455	0,2627	0,2591	0,2112	0,1895	**0,0142**	0,2990	0,1079	0,1988
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt																
DESTINY-Breast03	0,2391	0,9772	0,3951	0,9794	**0,0002**	0,5804	0,6166	0,4908	0,4743	0,5416	0,1861	**0,0077**	**0,0002**	0,9875	0,5114	0,0121
Untersuchungen – Vermindertes Gewicht																
DESTINY-Breast03	0,2293	0,9837	0,7814	0,8318	0,8085	**0,0457**	0,8109	0,7322	0,6130	0,4506	0,5868	0,4558	0,8603	0,9914	0,2186	0,2821

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Untersuchungen – Blut-Laktatdehydrogenase erhöht																
DESTINY-Breast03	0,3341	0,9996	0,9950	0,9382	0,8155	0,0859	0,4323	0,7698	0,2983	0,4823	0,3414	0,1677	0,0601	0,9995	0,7781	0,1550
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,3130	0,5492	0,8282	0,8044	0,4408	0,5785	0,2976	0,9321	0,3397	0,6203	0,2382	0,4859	0,8814	0,2542	0,2931	0,0640
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Unwohlsein																
DESTINY-Breast03	0,5953	0,9996	0,8487	0,9802	0,9854	0,9913	0,3573	0,8555	0,6949	0,8883	0,6362	0,9636	0,2248	0,9900	0,5414	0,6032
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Fieber																
DESTINY-Breast03	0,5175	0,6566	0,7495	0,6483	0,2761	0,1026	0,5908	0,2373	0,9514	0,9829	0,7503	0,9134	0,9166	0,9394	0,1690	0,8497
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,7828	0,5660	0,6157	0,5467	0,5665	0,0502	0,9354	0,5780	0,1108	0,2158	0,0979	0,8950	**0,0388**	0,7331	0,0976	0,4481

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Haarausfall																
DESTINY-Breast03	0,2640	0,9854	0,9986	0,7872	0,6524	0,7603	0,0502	0,0642	0,2531	0,2955	0,1694	0,2250	0,2608	0,9889	0,9964	0,9846
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,2074	0,2084	0,9320	0,8510	0,4063	0,5565	0,1692	0,4494	0,8093	0,5993	0,6434	0,9569	0,5607	0,4690	0,1150	0,0901
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Verminderter Appetit																
DESTINY-Breast03	0,0902	0,1633	0,9119	0,8800	0,0856	0,7017	0,1981	0,2631	0,2045	0,1229	0,2812	0,6591	0,3279	0,9820	0,1523	0,1088
Erkrankungen des Nervensystems – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	**0,0185**	0,9372	0,8881	0,9850	0,8262	0,5114	0,5192	0,7503	0,4637	0,5843	0,6263	0,2076	0,3150	0,5132	**0,0490**	0,1344
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,4664	0,6977	0,2707	0,8854	0,1306	0,0733	0,6641	0,4066	0,0543	0,0863	0,2612	0,9119	0,4171	0,5755	0,9003	0,7982

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,3641	0,5657	0,3182	0,6134	0,8353	0,0901	0,5155	0,4146	0,7685	0,9350	0,4742	0,5564	0,7440	0,9685	**0,0310**	0,9476
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Epistaxis																
DESTINY-Breast03	0,7178	0,9996	0,5680	0,5821	0,8522	0,3968	0,1557	0,3225	0,9286	0,8889	0,6681	0,4248	0,4189	0,5925	0,8057	0,7061
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,7974	0,3788	0,2209	0,3835	0,9303	0,2528	0,4332	0,9248	0,6094	0,7402	0,2885	**0,0003**	**0,0010**	0,9435	0,4233	0,5969
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie																
DESTINY-Breast03	0,7776	0,6320	0,6934	0,8340	0,7214	0,2803	0,8909	0,3269	0,4899	0,7857	0,0995	**0,0019**	**0,0083**	0,4029	0,8563	0,6650
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie																
DESTINY-Breast03	0,9427	0,9994	0,9024	0,4499	0,4867	0,8009	0,9855	0,9829	0,8839	0,9955	0,8907	**0,0334**	0,6640	0,9887	0,2081	0,5226

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie																
DESTINY-Breast03	0,2962	0,9996	0,2774	0,4659	0,1647	0,7119	0,9887	0,3858	0,7485	0,7930	0,4572	0,7428	**0,0254**	0,1028	0,7401	0,3246
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,2818	0,9730	0,7231	0,1526	0,2889	0,4001	**0,0434**	0,2478	0,4060	0,6349	0,9916	0,8202	0,1033	0,3377	0,8281	0,0731
Vaskuläre Erkrankungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,9721	0,9841	0,2830	0,5385	0,5526	0,6888	0,4120	0,6330	0,3551	0,3223	0,6138	0,6208	0,2501	0,1116	0,6203	0,1068
Augenerkrankung – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,3237	0,9708	0,6778	0,9252	0,3624	0,6792	0,4659	0,9304	0,5629	0,6015	0,6128	0,7758	0,7801	0,9886	0,8580	0,9652
Psychiatrische Erkrankungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,9633	0,9827	0,2186	0,4392	0,0705	0,7643	0,7954	0,8825	0,1404	0,0827	0,9103	0,9016	0,5315	0,9885	0,9891	0,4572

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,1061	0,4398	0,7228	0,9990	0,0737	0,4590	0,4328	0,3152	0,5819	0,9776	0,8792	0,0585	0,4558	0,9889	0,6495	0,6229
Erkrankung der Leber und Gallenblase – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,1149	0,9997	0,6311	0,4370	0,5195	0,3593	0,6083	0,2062	0,5922	0,6278	0,9867	0,5223	0,3281	0,9997	0,8534	0,8094
SOC und PT, schwerwiegende UE die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten [a]																
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,2586	0,9999	0,7407	0,9967	0,0921	0,5018	0,8042	0,9927	0,4001	0,5542	0,9922	0,7082	0,8086	0,2474	0,5782	0,3755
SOC und PT, schwere UE die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten [a]																
Untersuchungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	**0,0168**	0,7032	0,4159	0,7038	**0,0377**	0,3278	0,4060	0,9947	0,8658	0,6063	0,9612	0,3348	0,4258	0,7134	0,5201	0,1124
Untersuchungen – Neutrophilenzahl erniedrigt																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,7741	0,9889	1,0000	1,0000	0,7789	0,8661	0,1392	0,0623	0,8689	0,8888	0,6131	0,6728	0,9127	0,9995	0,2991	0,6778
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt																
DESTINY-Breast03	0,4772	0,9859	1,0000	1,0000	**0,0379**	0,3486	0,8607	0,8207	0,8188	0,7786	0,8977	0,0514	**0,0442**	0,9870	0,3613	**0,0290**
Untersuchungen – Leukozytenzahl erniedrigt																
DESTINY-Breast03	0,9931	0,9992	1,0000	1,0000	0,9904	0,9931	0,9905	0,9910	0,9906	0,9903	0,9931	0,9922	0,9915	0,9992	1,0000	0,9928
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	**0,0324**	0,9999	0,5465	0,4349	0,5536	0,1681	0,2062	0,1862	0,6877	0,9084	0,9797	0,2410	**0,0129**	0,1116	0,1083	0,7158
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie																
DESTINY-Breast03	0,9897	0,9992	0,8965	0,9225	0,8996	0,4531	0,9912	0,1661	0,9109	0,9325	0,4449	0,9919	0,9916	0,9997	0,9310	0,6932
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktss – SOC Gesamt																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,8278	0,9910	0,9979	0,8973	0,7888	0,2583	0,6106	0,9405	0,1924	0,2590	0,6565	0,5649	0,2276	0,9898	0,5328	0,9300
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktss – Übelkeit																
DESTINY-Breast03	0,9914	0,9928	1,0000	1,0000	0,9922	0,9920	0,9901	0,9907	0,9890	0,9894	0,9913	0,9924	0,9911	0,9930	0,9999	0,9921
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,9904	0,9880	0,2553	0,5131	0,7514	0,5615	0,9890	0,9874	0,2759	0,2643	**0,0441**	0,5332	0,1907	0,9934	0,9296	0,1302
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – SOC Gesamt																
DESTINY-Breast03	0,8471	0,9898	0,7975	0,9835	0,6380	0,5105	0,2453	0,0834	0,8165	0,5843	0,4772	0,6814	0,2386	0,9922	0,7430	0,9784
UE von besonderem Interesse: Medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung (ILD)/Pneumonitis [a]																
DESTINY-Breast03	0,3245	0,9910	0,9988	0,9857	0,7402	0,0646	0,9889	0,9866	0,6090	0,6222	0,6106	0,8654	0,9863	0,9998	0,3630	0,9448
UE von besonderem Interesse: Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [a]																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,9996	0,9996	1,0000	1,0000	0,9941	0,9942	0,9997	0,9934	0,9926	0,9925	0,9942	0,9936	0,9935	n.b.	1,0000	0,9940
Schwerwiegende UE (SUE) von besonderem Interesse: Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis [a]																
DESTINY-Breast03	0,9929	0,9951	1,0000	1,0000	0,9944	0,9948	0,9947	0,9937	0,9932	0,9930	0,9945	0,9944	0,9936	0,9999	1,0000	0,9941
Schwerwiegende UE (SUE) von besonderem Interesse: Verminderte LVEF [a]																
DESTINY-Breast03	0,9993	0,9997	1,0000	1,0000	0,9992	0,9992	0,9995	0,9994	0,9993	0,9993	0,9992	0,9996	0,9994	n.b.	1,0000	0,9996
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis [a]																
DESTINY-Breast03	0,9999	0,9996	1,0000	1,0000	0,9989	0,9999	0,9992	0,9991	1,0000	1,0000	0,9999	0,9989	0,9999	0,9996	1,0000	0,9991
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Verminderte LVEF [a]																
DESTINY-Breast03	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse: Medikamentenbedingte ILD/Pneumonitis [a]																

Endpunkt Studie	**Alter (< 65 /> 65)**	**Alter (< 75 /> 75)**	**Geographische Region**	**Ethnizität**	**ECOG Performanzstatus**	**Viszerale Erkrankung zur Baseline**	**ZNS-Metastasen zur Baseline**	**Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen**	**Hormonrezeptor-Status**	**Estrogenrezeptor-Status**	**Progesteronrezeptor-Status**	**Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapien)**	**Vorbehandlung mit Pertuzumab**	**Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung**	**Nierenschädigung zur Baseline**	**Leberschädigung zur Baseline**
DESTINY-Breast03	0,3561	0,9910	0,9971	0,9941	0,6608	0,0560	0,9892	0,9869	0,6076	0,6192	0,6679	0,8007	0,9867	0,9998	0,3962	0,9940
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse: Verminderte LVEF [a]																
DESTINY-Breast03	0,9996	0,9996	1,0000	1,0000	0,9941	0,9942	0,9997	0,9934	0,9926	0,9925	0,9942	0,9936	0,9935	n.b.	1,0000	0,9940

a: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung, den Subgruppen und der Interaktion Behandlung nach Subgruppen.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem; ILD: interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

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.

4.3.1.3.12.2.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 trat bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse auf.

4.3.1.3.12.2.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, UE die bei mindestens 10 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten" aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen des Nervensystems – Gesamt, Subgruppe: Alter				
< 65	93/209 (44,5)	83/204 (40,7)	0,78 [0,58; 1,05] 0,1077	0,0185
≥ 65	23/48 (47,9)	15/57 (26,3)	1,87 [0,98; 3,59] 0,0544	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: ECOG PS				

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
0	22/152 (14,5)	82/174 (47,1)	0,20 [0,12; 0,32] < 0,0001	0,0002
1	32/105 (30,5)	30/87 (34,5)	0,64 [0,38; 1,06] 0,0980	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	153/160 (95,6)	88/157 (56,1)	3,48 [2,65; 4,56] < 0,0001	0,0404
nein	84/97 (86,6)	64/104 (61,5)	2,17 [1,56; 3,01] < 0,0001	
Untersuchungen – Gesamt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	88/160 (55,0)	106/157 (67,5)	0,49 [0,36; 0,65] < 0,0001	0,0065
nein	74/97 (76,3)	73/104 (70,2)	0,87 [0,63; 1,21] 0,5689	
Untersuchungen – Aspartat-Aminotransferase erhöht, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	27/160 (16,9)	59/157 (37,6)	0,29 [0,18; 0,46] < 0,0001	0,0052
nein	39/97 (40,2)	46/104 (44,2)	0,69 [0,45; 1,06] 0,1003	
Untersuchungen – Alanin-Aminotransferase erhöht, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	27/160 (16,9)	48/157 (30,6)	0,39 [0,24; 0,63] < 0,0001	0,0142
nein	29/97 (29,9)	29/104 (27,9)	0,95 [0,57; 1,60] 0,8485	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	18/160 (11,3)	67/157 (42,7)	0,17 [0,10; 0,30] < 0,0001	0,0002

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
nein	36/97 (37,1)	45/104 (43,3)	0,59 [0,38; 0,93] 0,0275	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Gesamt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	90/160 (56,3)	38/157 (24,2)	2,59 [1,77; 3,79] < 0,0001	0,0388
nein	49/97 (50,5)	37/104 (35,6)	1,31 [0,85; 2,02] 0,2209	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	43/160 (26,9)	42/157 (26,8)	0,77 [0,50; 1,18] 0,2375	0,0010
nein	60/97 (61,9)	33/104 (31,7)	1,99 [1,30; 3,05] 0,0012	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	33/160 (20,6)	24/157 (15,3)	1,07 [0,63; 1,81] 0,8155	0,0083
nein	50/97 (51,5)	20/104 (19,2)	2,70 [1,61; 4,54] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Thrombozytopenie, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
ja	3/160 (1,9)	18/157 (11,5)	0,12 [0,04; 0,42] < 0,0001	0,0254
nein	10/97 (10,3)	13/104 (12,5)	0,60 [0,26; 1,40] 0,2322	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)				
< 3	29/186 (15,6)	81/189 (42,9)	0,23 [0,15; 0,36] < 0,0001	0,0077
≥ 3	25/71 (35,2)	31/72 (43,1)	0,57 [0,33; 0,97] 0,0462	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamt, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)				
< 3	57/186 (30,6)	56/189 (29,6)	0,78 [0,54; 1,14] 0,2054	0,0003
≥ 3	46/71 (64,8)	19/72 (26,4)	2,60 [1,52; 4,46] 0,0003	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Anämie, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)				
< 3	41/186 (22,0)	32/189 (16,9)	1,05 [0,66; 1,67] 0,8361	0,0019
≥ 3	42/71 (59,2)	12/72 (16,7)	3,55 [1,86; 6,79] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Neutropenie, Subgruppe: Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)				
< 3	26/186 (14,0)	1/189 (0,5)	20,32 [2,75; 150,14] < 0,0001	0,0334
≥ 3	15/71 (21,1)	6/72 (8,3)	1,84 [0,70; 4,85] 0,2087	
Untersuchungen – Neutrophilenzahl erniedrigt, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline				
Keine Schädigung	42/130 (32,3)	6/130 (4,6)	6,30 [2,67; 14,82] < 0,0001	0,0220
Milde Schädigung	28/92 (30,4)	15/104 (14,4)	2,11 [1,13; 3,96] 0,0174	
Moderate Schädigung	5/30 (16,7)	4/22 (18,2)	0,82 [0,22; 3,08] 0,7741	
Erkrankungen des Nervensystems – Gesamt, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline				
Keine Schädigung	58/130 (44,6)	56/130 (43,1)	0,65 [0,44; 0,95] 0,0243	0,0490
Milde Schädigung	42/92 (45,7)	36/104 (34,6)	1,21 [0,77; 1,88] 0,4073	

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Moderate Schädigung	13/30 (43,3)	5/22 (22,7)	1,73 [0,62; 4,87] 0,2904	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamt, Subgruppe: Nierenschädigung zur Baseline				
Keine Schädigung	55/130 (42,3)	37/130 (28,5)	1,02 [0,67; 1,56] 0,9186	0,0310
Milde Schädigung	32/92 (34,8)	36/104 (34,6)	0,68 [0,42; 1,11] 0,1249	
Moderate Schädigung	20/30 (66,7)	4/22 (18,2)	2,92 [1,00; 8,57] 0,0410	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Leberschädigung zur Baseline				
Keine Schädigung	38/208 (18,3)	95/212 (44,8)	0,27 [0,18; 0,39] < 0,0001	0,0121
Milde Schädigung	16/49 (32,7)	17/49 (34,7)	0,66 [0,33; 1,32] 0,2392	
Untersuchungen – Vermindertes Gewicht, Subgruppe: Viszerale Erkrankung zur Baseline				
ja	36/192 (18,8)	9/188 (4,8)	3,17 [1,52; 6,59] 0,0012	0,0457
nein	7/65 (10,8)	7/73 (9,6)	0,73 [0,25; 2,11] 0,5619	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Stomatitis, Subgruppe: ZNS-Metastasen zur Baseline				
ja	5/41 (12,2)	4/39 (10,3)	0,91 [0,24; 3,50] 0,8903	0,0231
nein	35/216 (16,2)	6/222 (2,7)	5,05 [2,12; 12,04] < 0,0001	
Untersuchungen – Neutrophilenzahl erniedrigt, Subgruppe: ZNS-Metastasen zur Baseline				
ja	6/41 (14,6)	6/39 (15,4)	0,68 [0,22; 2,15] 0,5127	0,0083

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
nein	69/216 (31,9)	19/222 (8,6)	3,62 [2,18; 6,02] < 0,0001	
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes – Gesamt, Subgruppe: ZNS-Metastasen zur Baseline				
ja	18/41 (43,9)	7/39 (17,9)	1,92 [0,78; 4,70] 0,1472	0,0434
nein	76/216 (35,2)	80/222 (36,0)	0,70 [0,51; 0,96] 0,0280	
Untersuchungen – Neutrophilenzahl erniedrigt, Subgruppe: Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen				
ja	8/60 (13,3)	7/52 (13,5)	0,84 [0,30; 2,32] 0,7287	0,0063
nein	67/197 (34,0)	18/209 (8,6)	3,82 [2,27; 6,43] < 0,0001	
Untersuchungen – Leukozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen				
ja	8/60 (13,3)	5/52 (9,6)	1,21 [0,40; 3,72] 0,7330	0,0183
nein	50/197 (25,4)	9/209 (4,3)	5,23 [2,57; 10,64] < 0,0001	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

b: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate und ein längeres Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung multipliziert mit dem Subgruppen Interaktionsterm. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 5 % als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Abkürzungen: SOC: engl. System Organ Class; PT: engl. Preferred Term; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, UE die bei mindestens 10 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten“ aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm, sind in Tabelle 4-93 dargestellt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten, sofern sie in der Hauptanalyse des Safety Analysis Sets (SAS) einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt aufwiesen, befinden sich in Abbildung 4-262 bis Abbildung 4-300.

Subgruppe Alter

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Alter“ in der Kategorie „< 65“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,78 (95 %-KI [0,58; 1,05]; p = 0,1077). In der Kategorie „≥ 65“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,87 (95 %-KI [0,98; 3,59]; p = 0,0544). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0185).

Subgruppe ECOG-PS

SOC Untersuchungen

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ECOG-PS“ in der Kategorie „0“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,20 (95 %-KI [0,12; 0,32]; p < 0,0001). In der Kategorie „1“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,64 (95 %-KI [0,38; 1,06]; p = 0,0980). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0002).

Subgruppe Vorbehandlung mit Pertuzumab

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 3,48 (95 %-KI [2,65; 4,56]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 2,17 (95 %-KI [1,56; 3,01]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0404).

SOC Untersuchungen

Für die SOC „Untersuchungen“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,49 (95 %-KI [0,36; 0,65]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,87 (95 %-KI [0,63; 1,21]; p = 0,5689). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0065).

In dem PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich

der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,29 (95 %-KI [0,18; 0,46]; p = < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,69 (95 %-KI [0,45; 1,06]; p = 0,1003). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0052).

In dem PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,39 (95 %-KI [0,24; 0,63]; p = 0,1077). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,95 (95 %-KI [0,57; 1,60]; p = 0,8485). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0142).

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,17 (95 %-KI [0,10; 0,30]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,59 (95 %-KI [0,38; 0,93]; p = 0,0275). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0002).

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 2,59 (95 %-KI [1,77; 3,79]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,31 (95 %-KI [0,85; 2,02]; p = 0,2209). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0388).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,77 (95 %-KI [0,50; 1,18]; p = 0,2375). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,99 (95 %-KI [1,30; 3,05]; p = 0,0012). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0010).

In dem PT „Anämie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,07 (95 %-KI [0,63; 1,81]; p = 0,8155). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 2,70 (95 %-KI [1,61; 4,54]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0083).

In dem PT „Thrombozytopenie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,12 (95 %-KI [0,04; 0,42]; p = < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,60 (95 %-KI [0,26; 1,40]; p = 0,2322). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0254).

Subgruppe Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)

SOC Untersuchungen

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,23 (95 %-KI [0,15; 0,36]; p = < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,57 (95 %-KI [0,33; 0,97]; p = 0,0462). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0077).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,78 (95 %-KI [0,54; 1,14]; p = 0,2054). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 2,60 (95 %-KI [1,52; 4,46]; p = 0,0003). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0003).

In dem PT „Anämie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,05 (95 %-KI [0,66; 1,67]; p = 0,8361). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 3,55 (95 %-KI [1,86; 6,79]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0019).

In dem PT „Neutropenie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 20,32 (95 %-KI [2,75; 150,14]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,84 (95 %-KI [0,70; 4,85]; p = 0,2087). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0334).

Subgruppe Nierenschädigung zur Baseline

SOC Untersuchungen

In dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 6,30 (95 %-KI [2,67; 14,82]; p < 0,0001). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 2,11 (95 %-KI [1,13; 3,96]; p = 0,0174). In der Kategorie „Moderate Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,82 (95 % KI [0,22; 3,08]; p = 0,7741). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0220).

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,65 (95 %-KI [0,44; 0,95]; p = 0,0243). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,21 (95 %-KI [0,77; 1,88]; p = 0,4073). In der Kategorie „Moderate Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,73 (95 % KI [0,62; 4,87]; p = 0,2904). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0490).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,02 (95 %-KI [0,67; 1,56]; p = 0,9186). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI [0,42; 1,11]; p = 0,1249). In der Kategorie „Moderate Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 2,92 (95 % KI [1,00; 8,57]; p = 0,0410). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0310).

Subgruppe Leberschädigung zur Baseline

SOC Untersuchungen

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,27 (95 %-KI [0,18; 0,39]; p < 0,0001). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,66 (95 %-KI [0,33; 1,32]; p = 0,2392). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0121).

Subgruppe Viszerale Erkrankung zur Baseline

SOC Untersuchungen

In dem PT „Vermindertes Gewicht“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Viszerale Erkrankung zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 3,17 (95 %-KI [1,52; 6,59]; p = 0,0012). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,73 (95 %-KI [0,25; 2,11]; p = 0,5619). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0457).

Subgruppe ZNS-Metastasen zur Baseline

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In dem PT „Stomatitis“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,91 (95 %-KI [0,24; 3,50]; p = 0,8903). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 5,05 (95 %-KI [2,12; 12,04]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0231).

SOC Untersuchungen

In dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI [0,22; 2,15]; p = 0,5127). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 3,62 (95 %-KI [2,18; 6,02]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0083).

SOC Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes

Für die SOC „Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,92 (95 %-KI [0,78; 4,70]; p = 0,1472). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,70 (95 %-KI [0,51; 0,96]; p = 0,0280). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0434).

Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen

SOC Untersuchungen

In dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,84 (95 %-KI [0,30; 2,32]; p = 0,7287). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 3,82 (95 %-KI [2,27; 6,43]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0063).

In dem PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,21 (95 %-KI [0,40; 3,72]; p = 0,7330). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 5,23 (95 %-KI [2,57; 10,64]; p < 0,0001). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0183).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt.

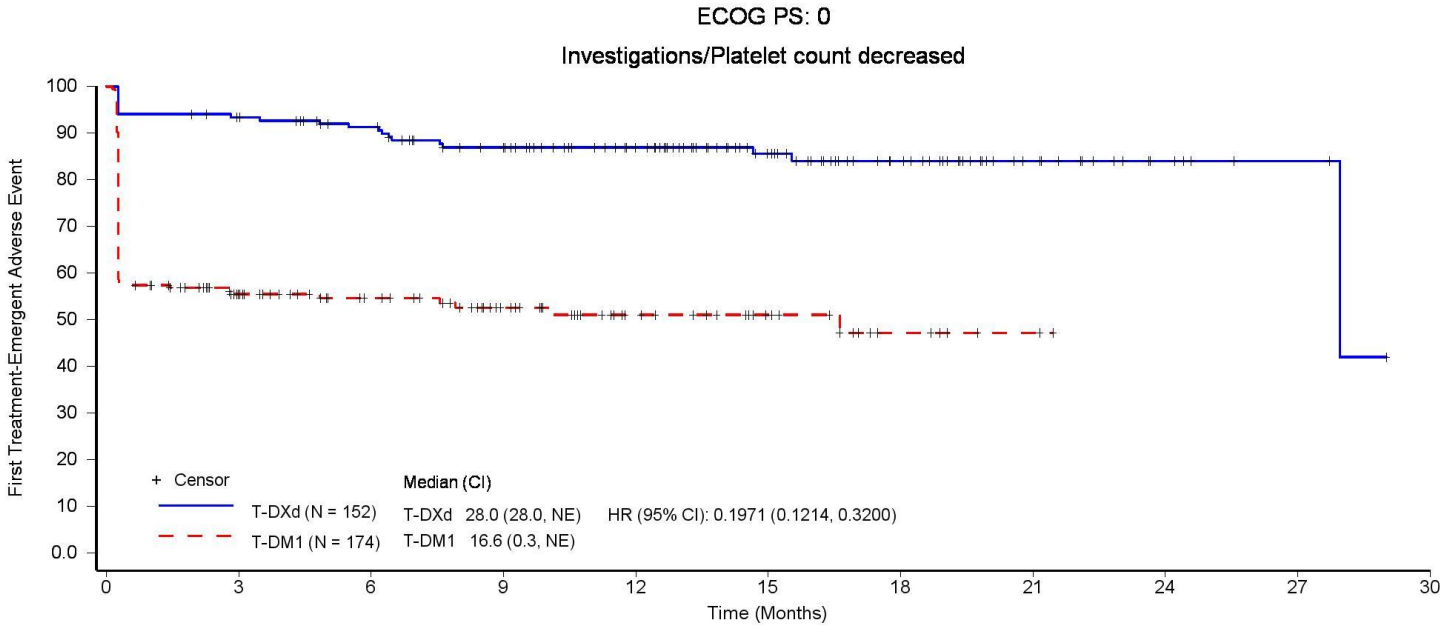


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

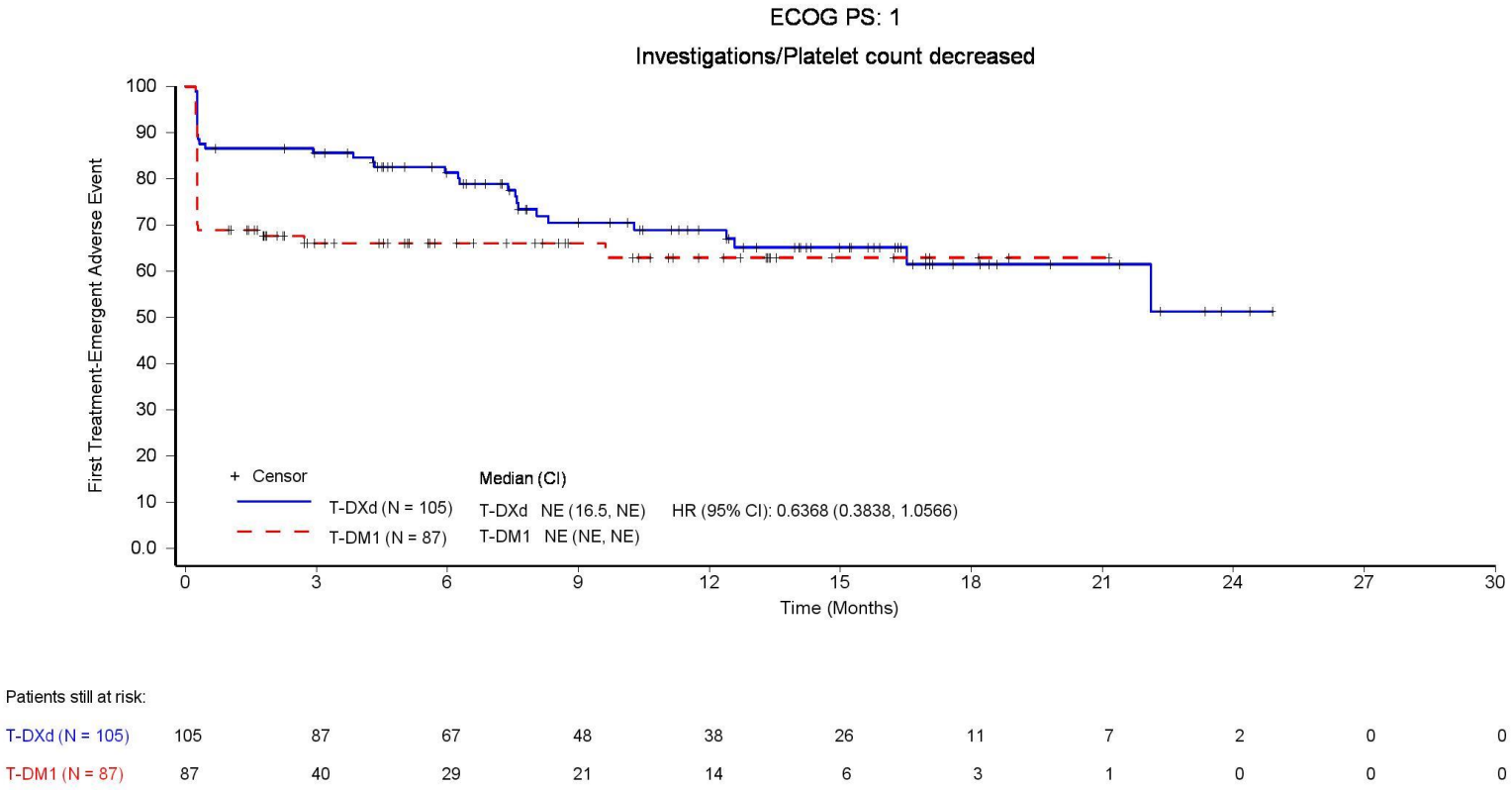


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

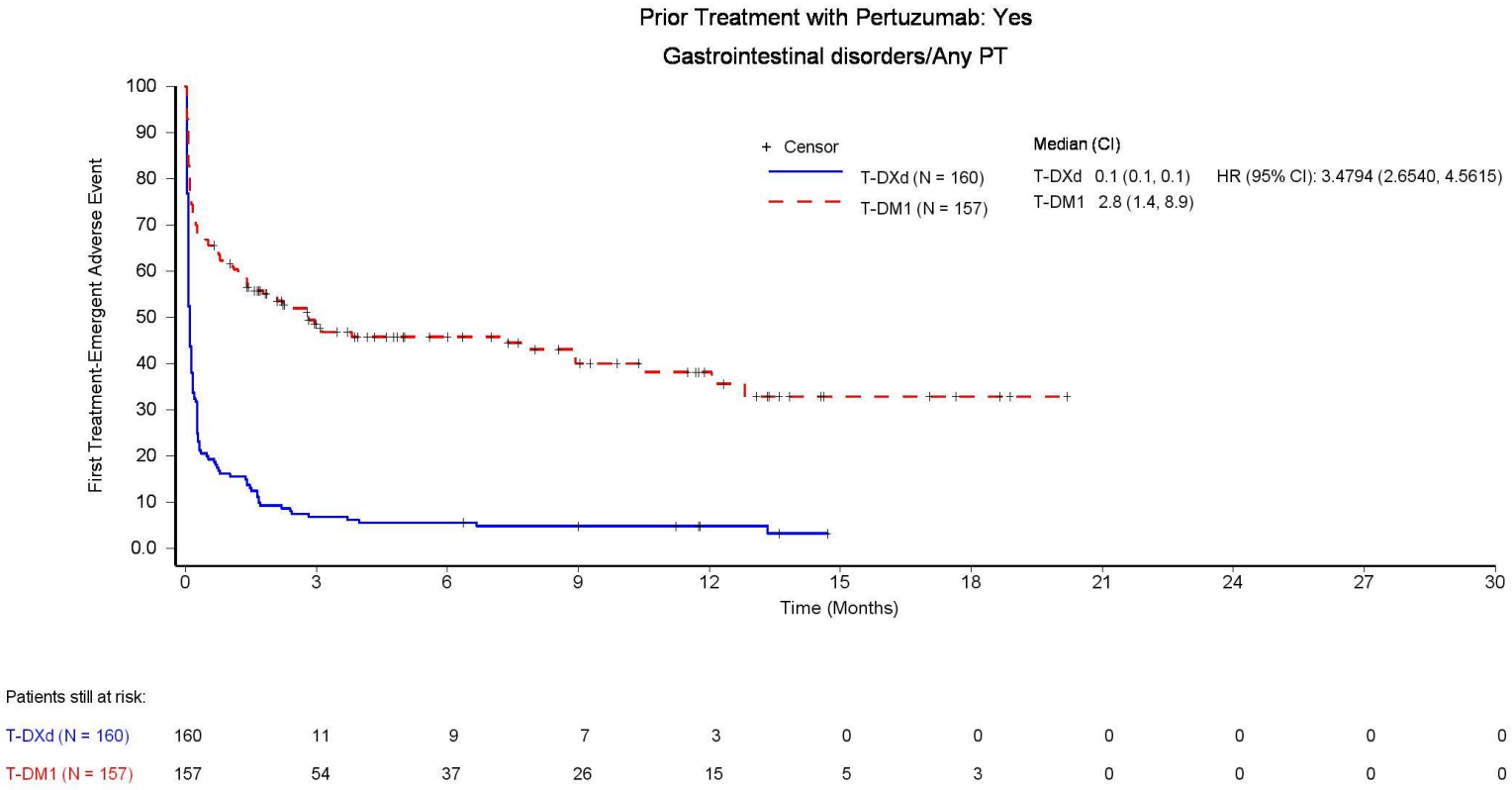


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

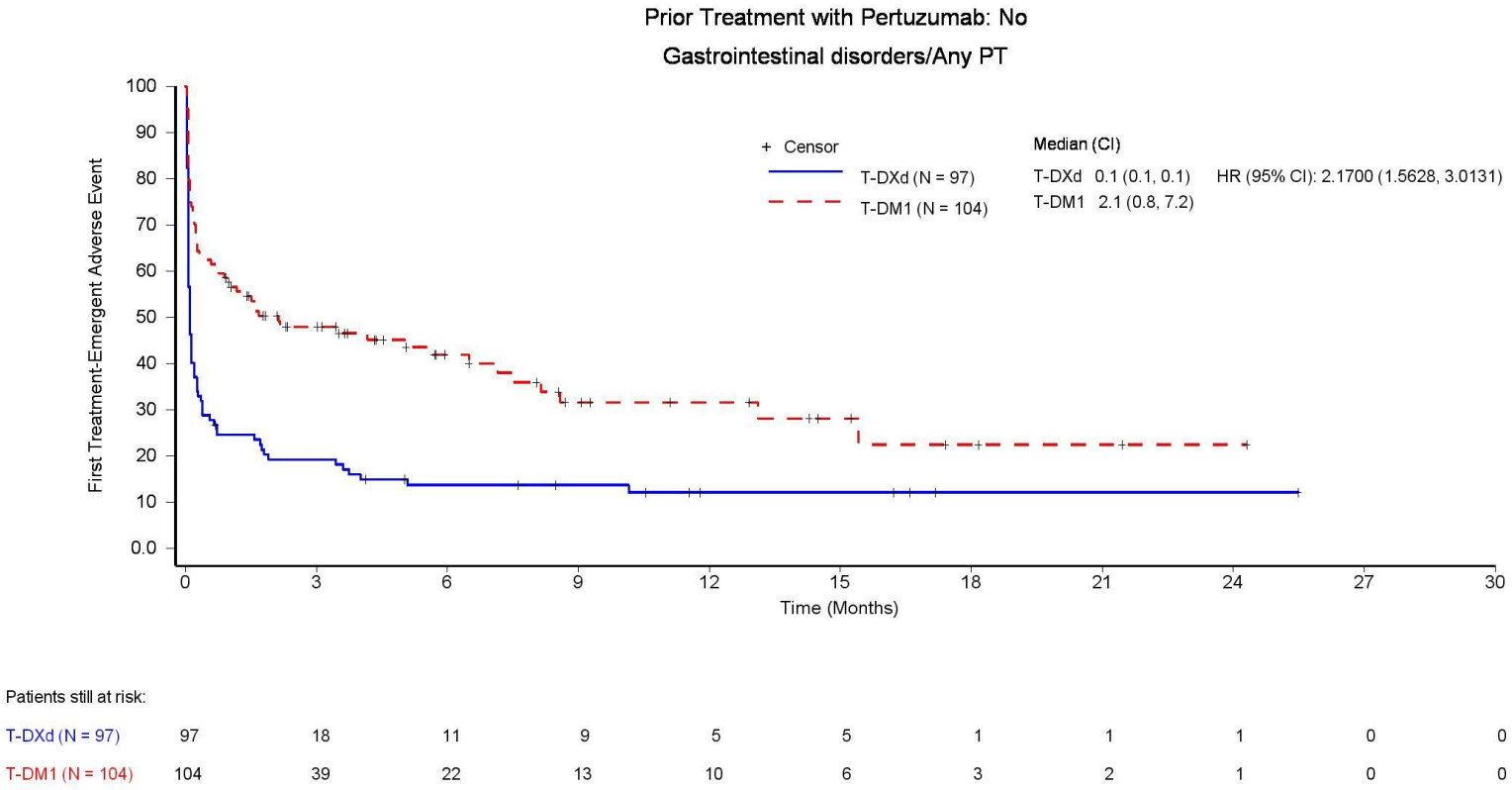
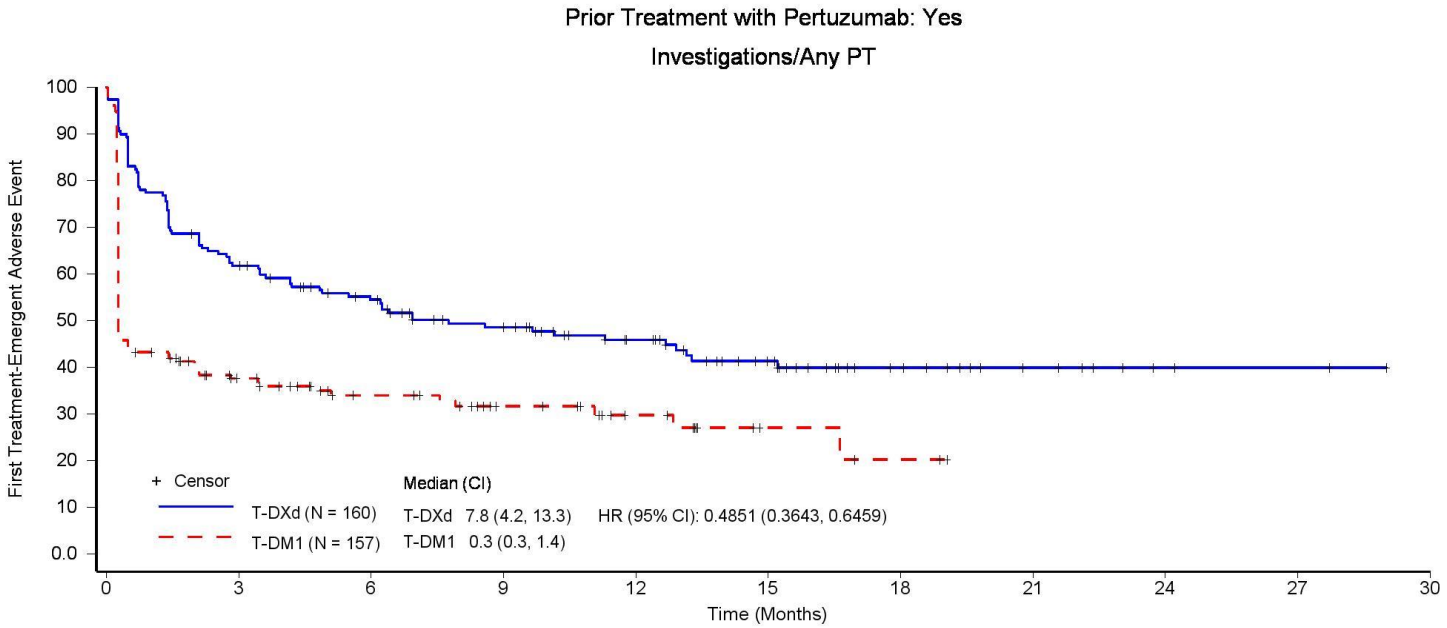


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 160)	160	98	78	62	45	29	15	8	3	2	0
T-DM1 (N = 157)	157	47	31	20	12	4	2	0	0	0	0

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

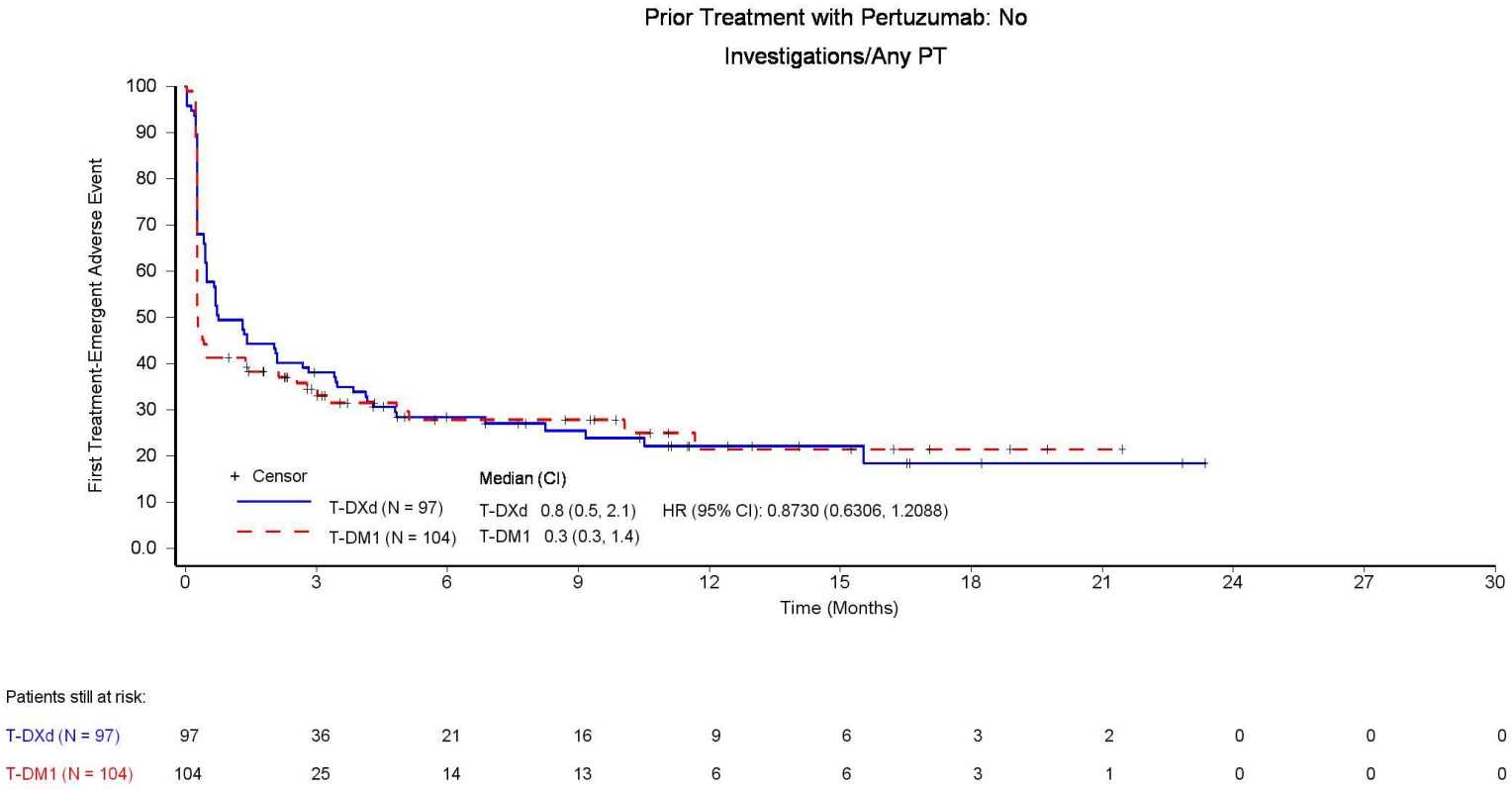


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

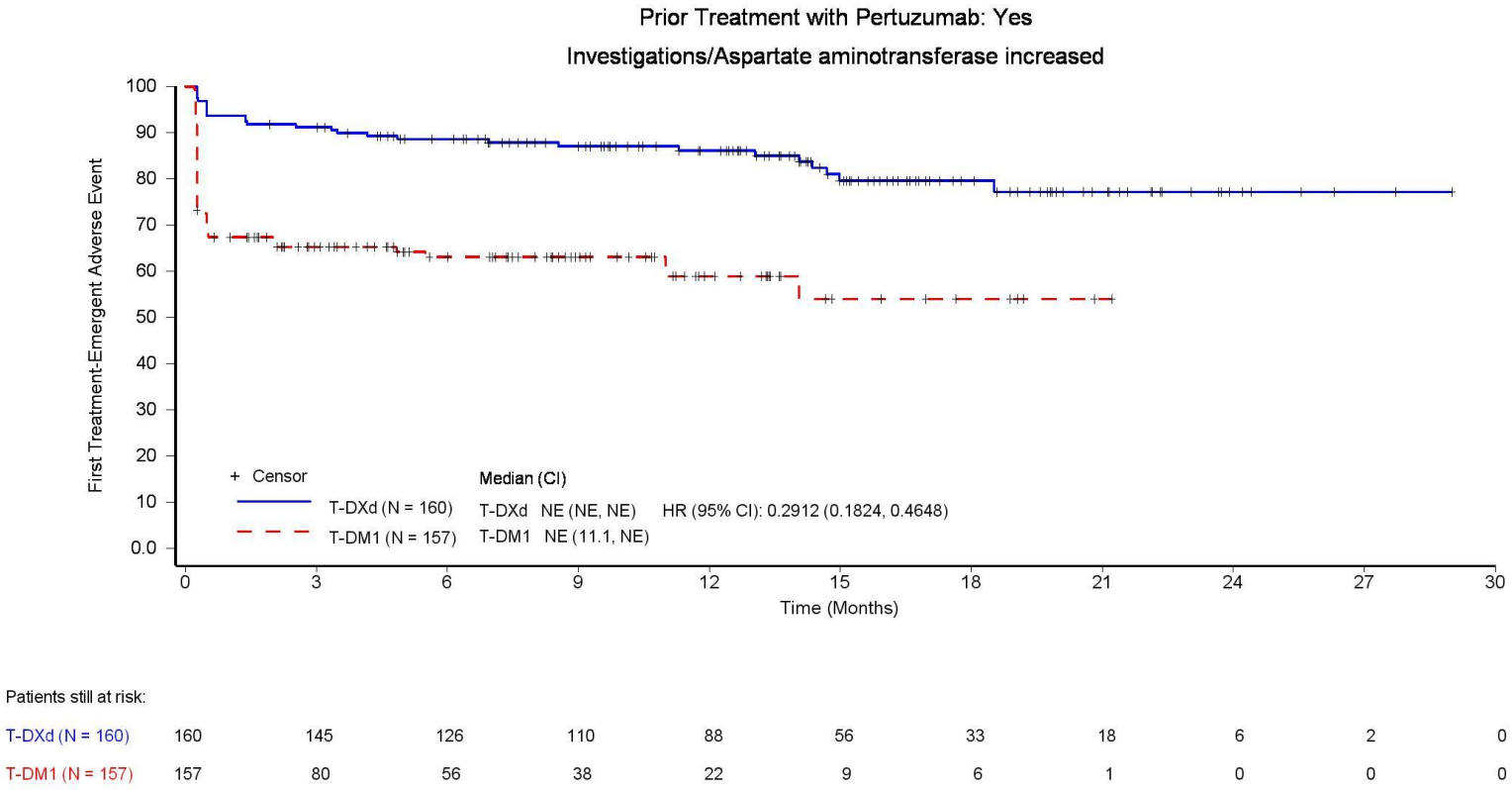


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

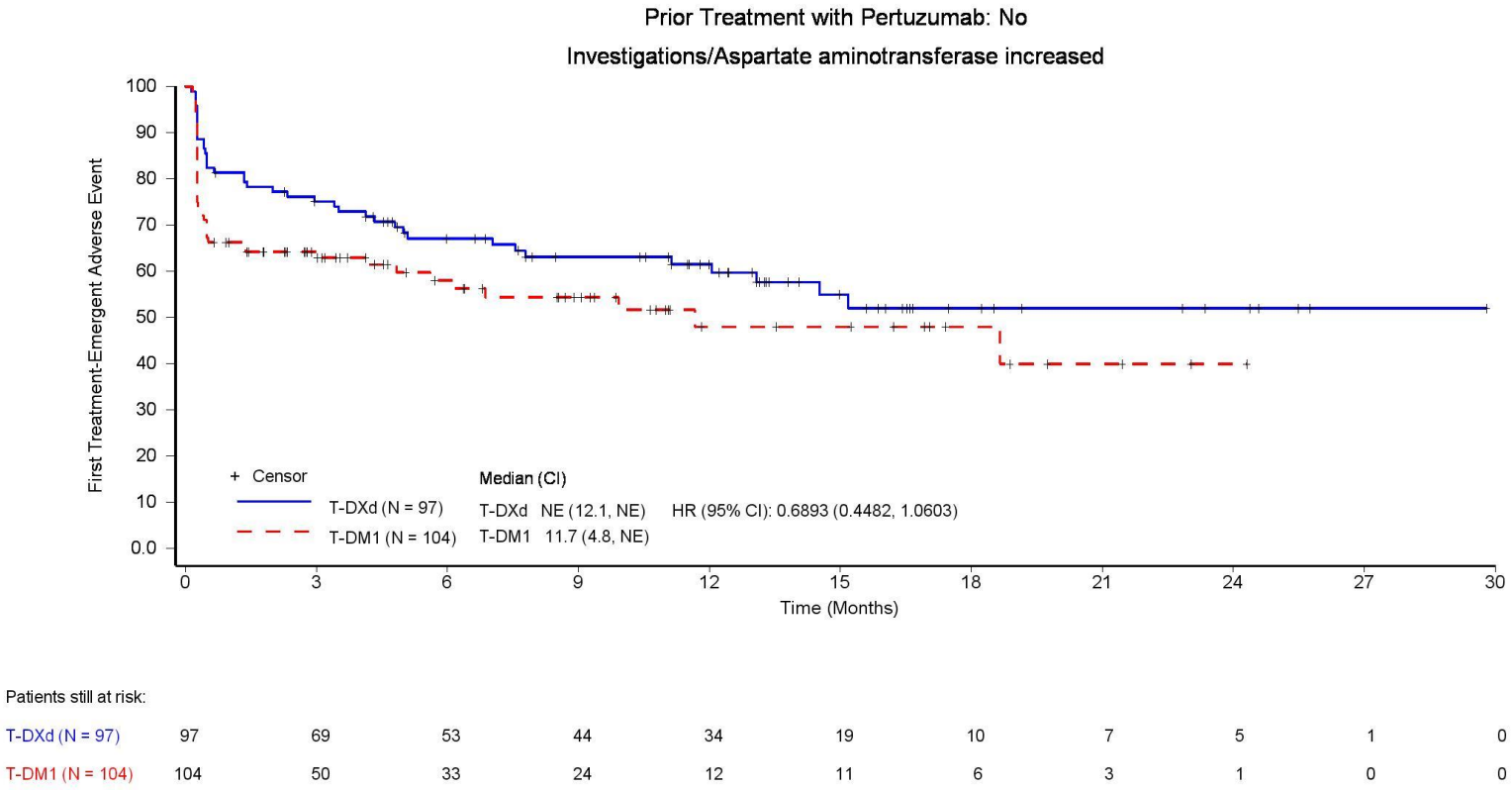


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

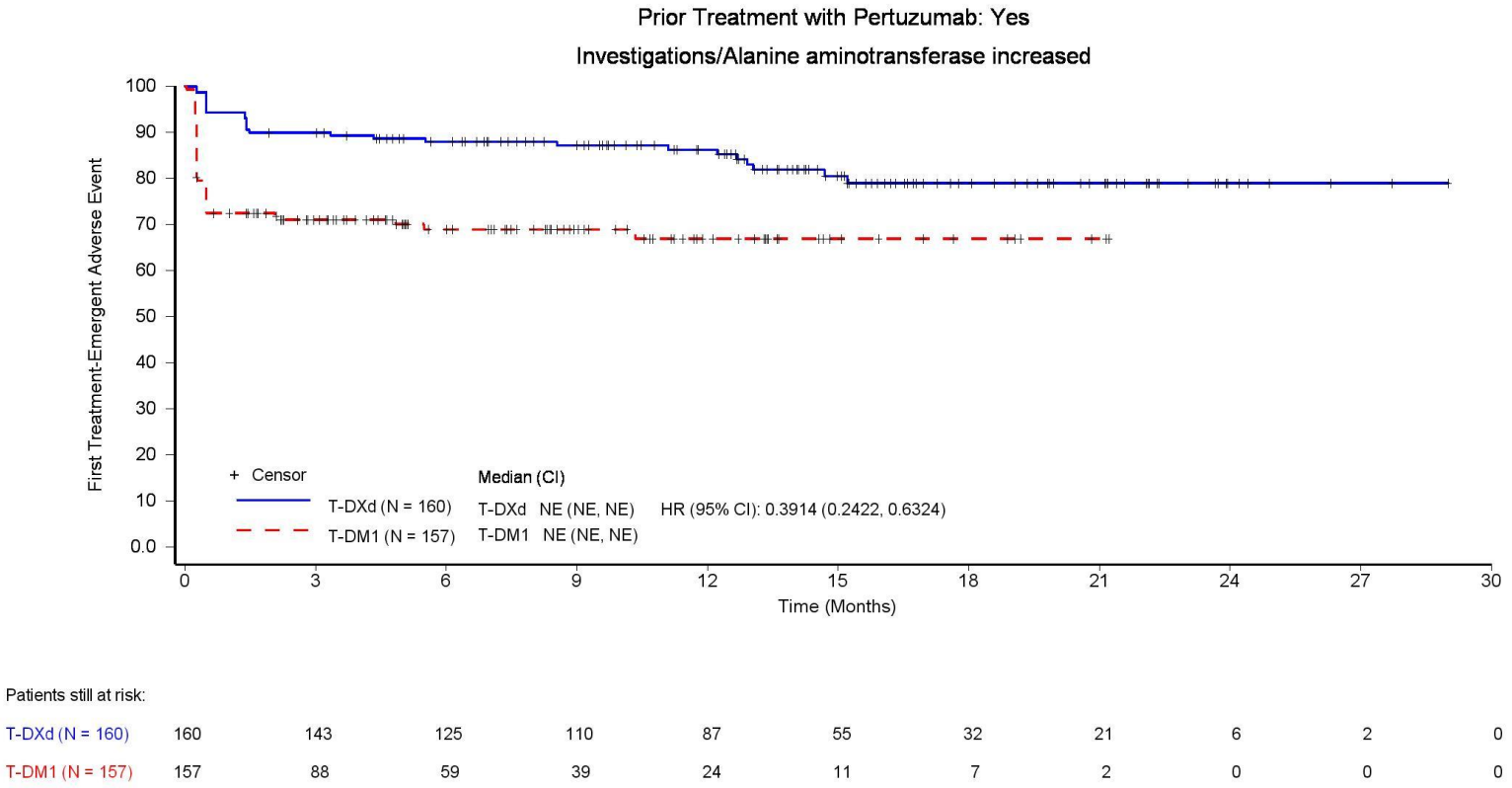


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

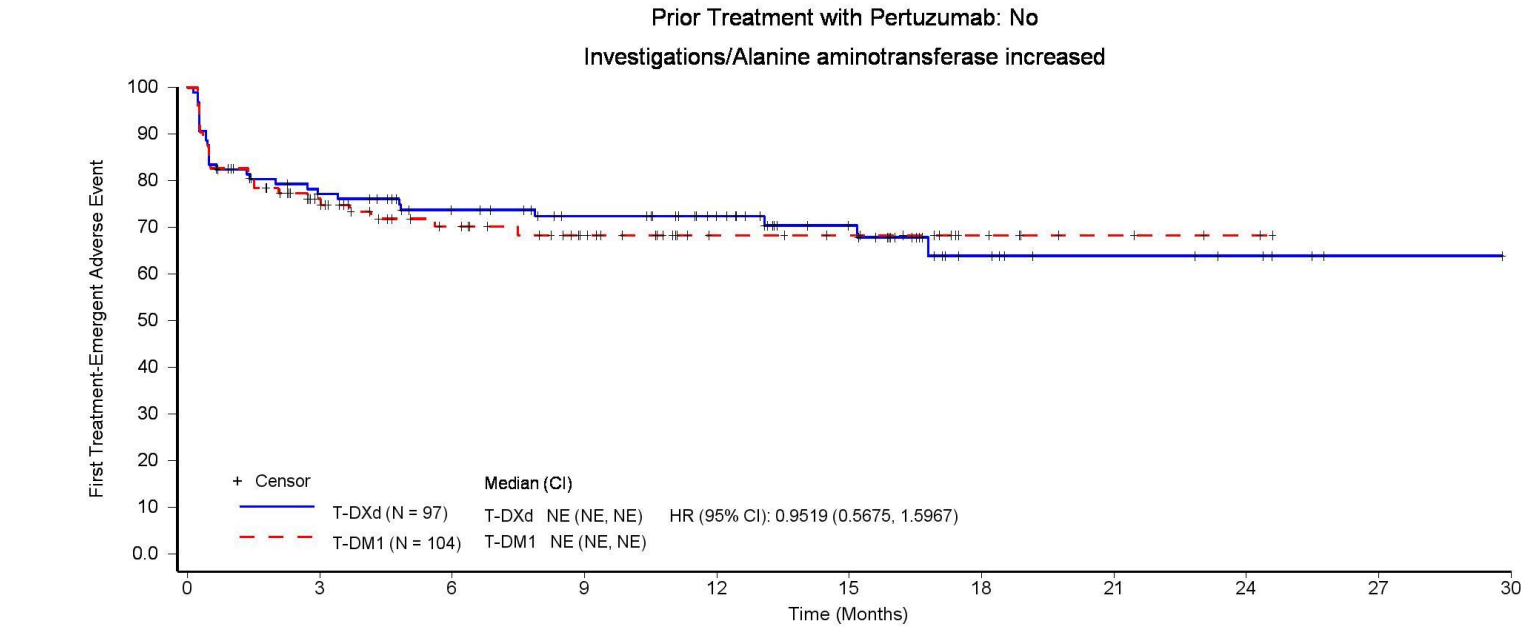


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

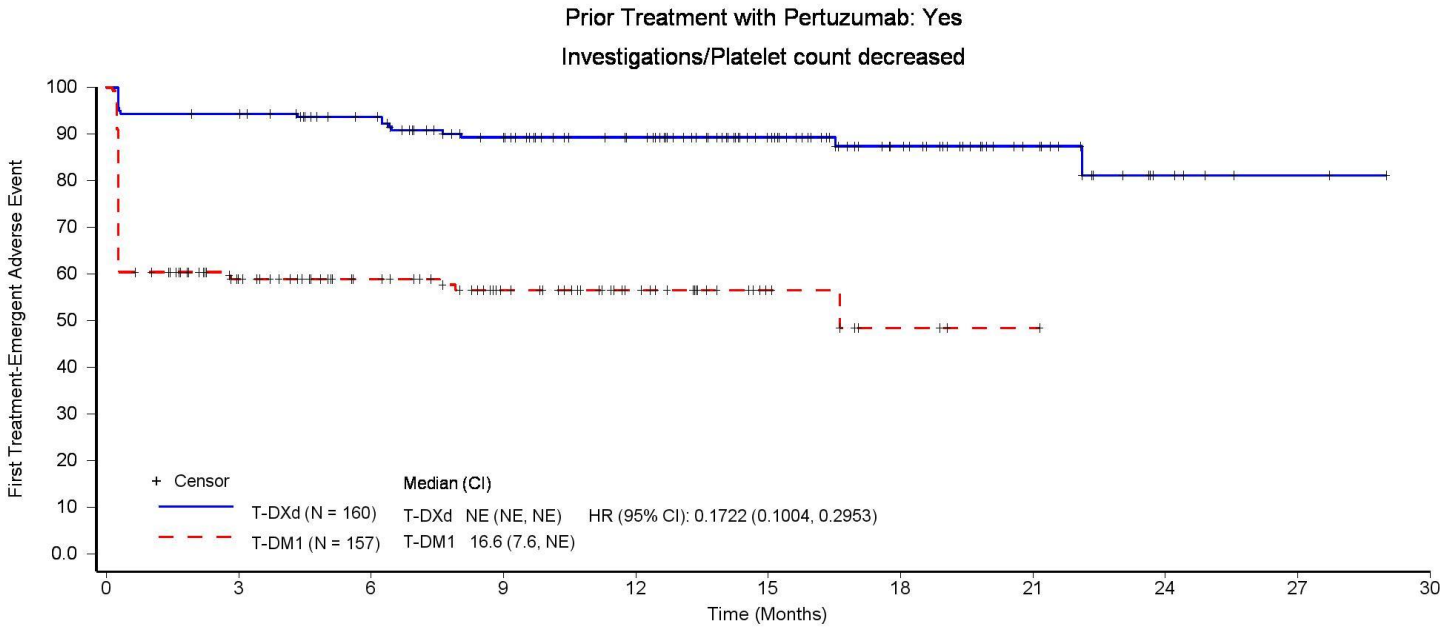


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

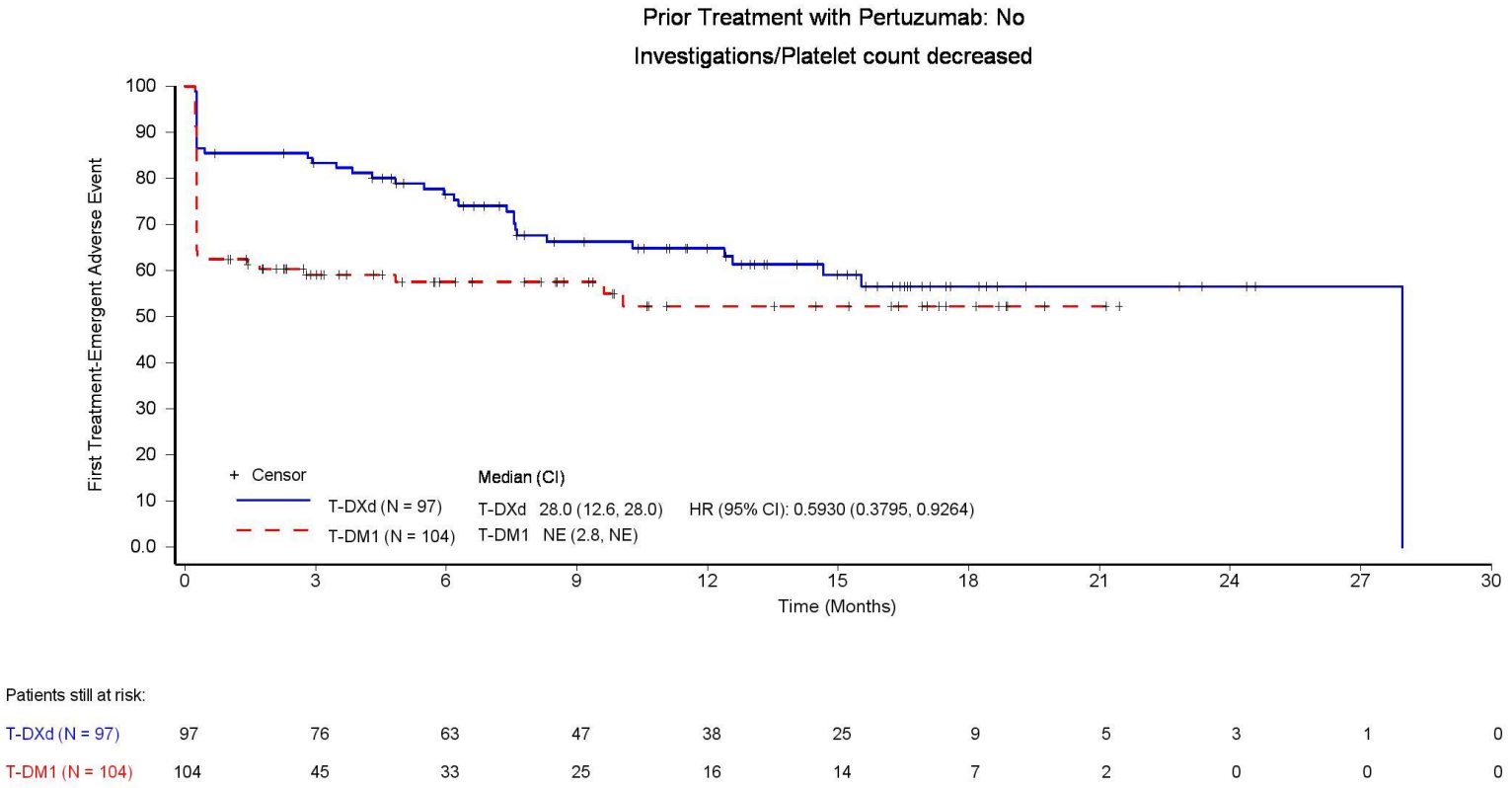


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

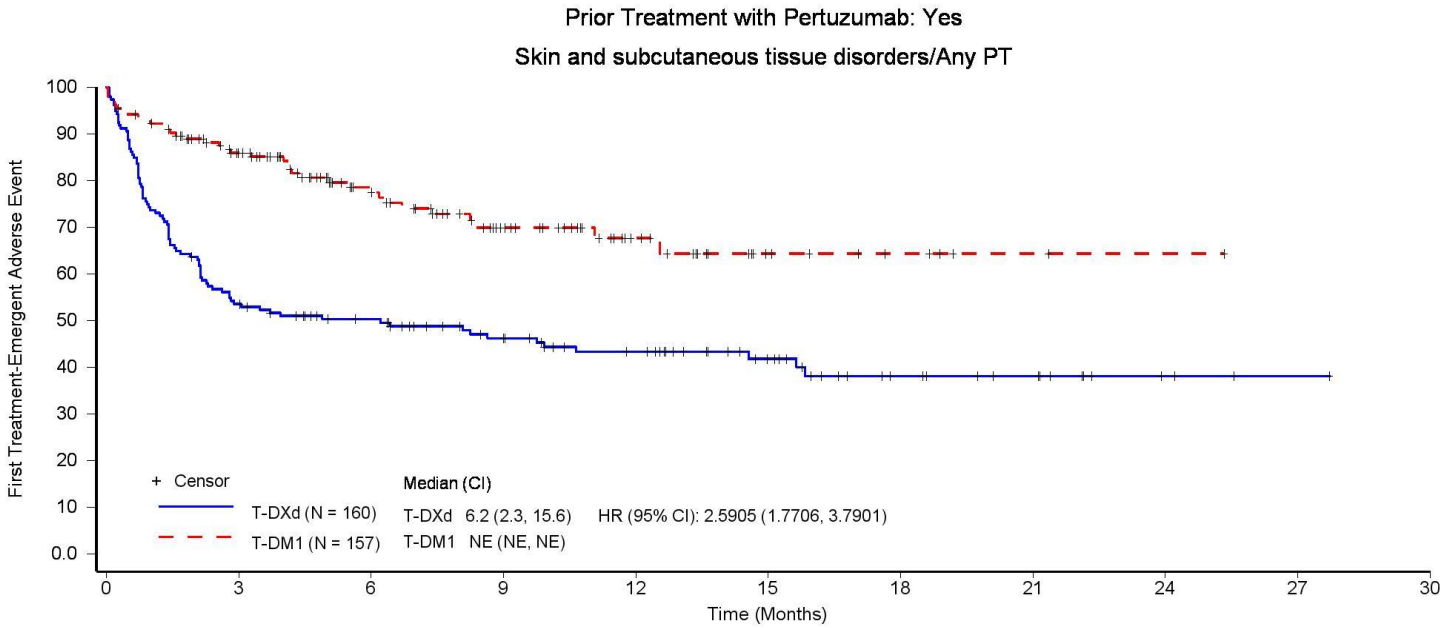


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

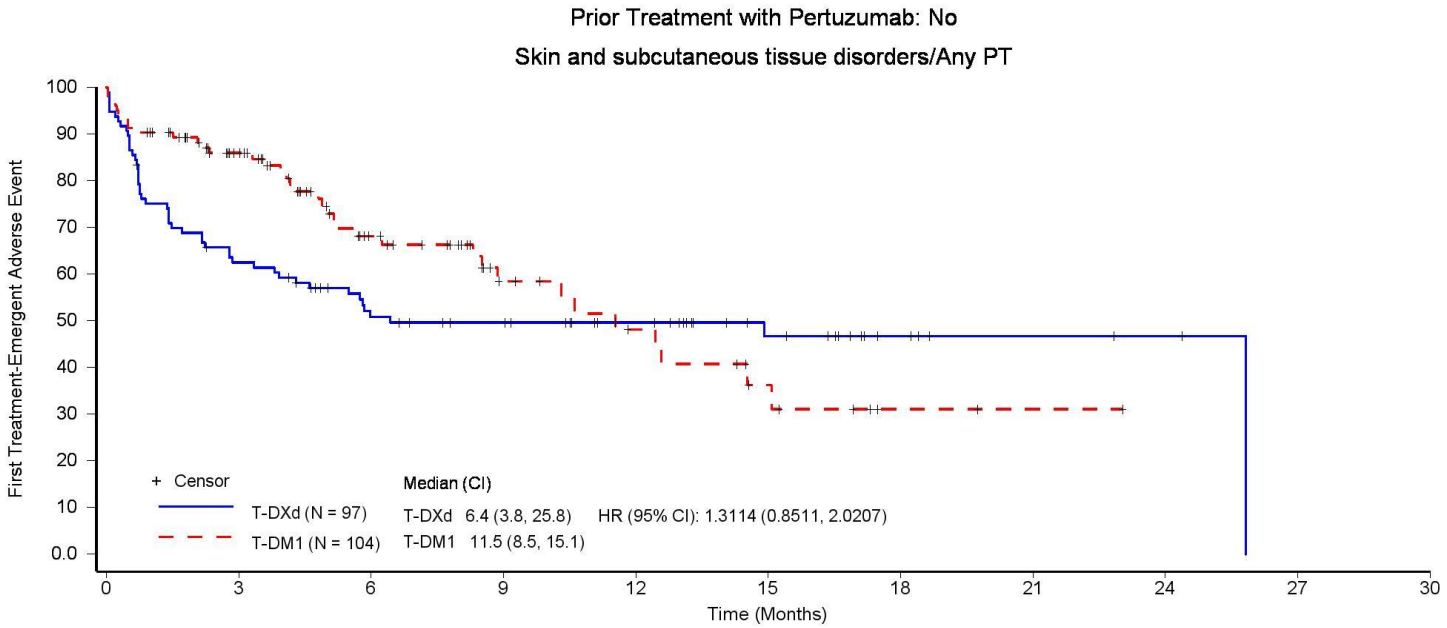


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

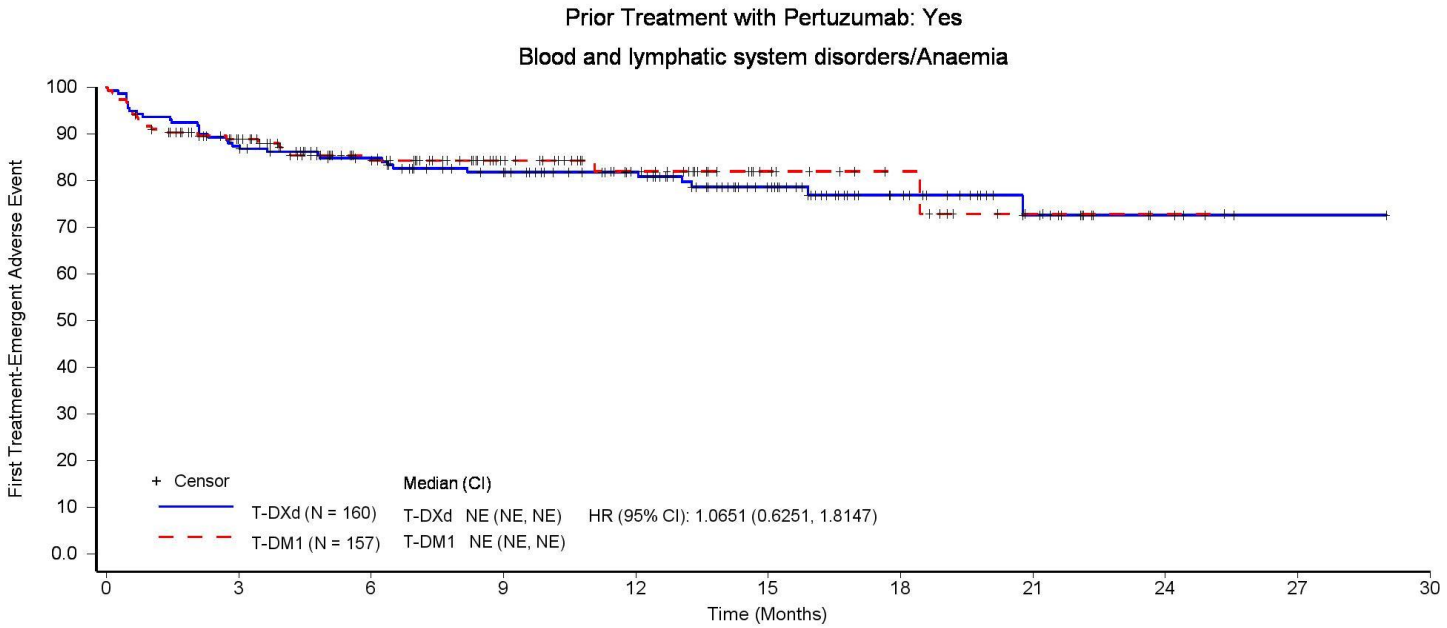


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

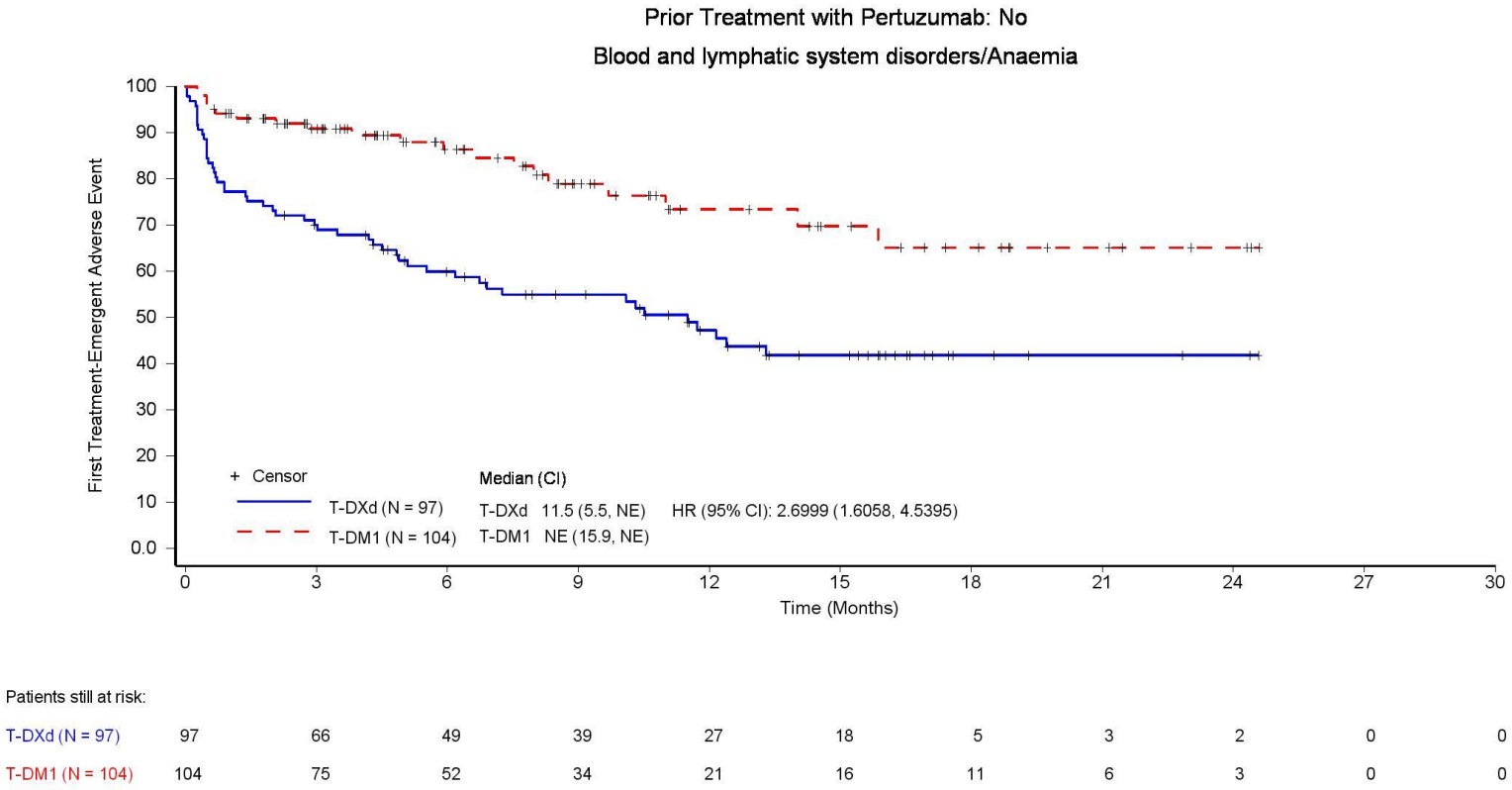


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

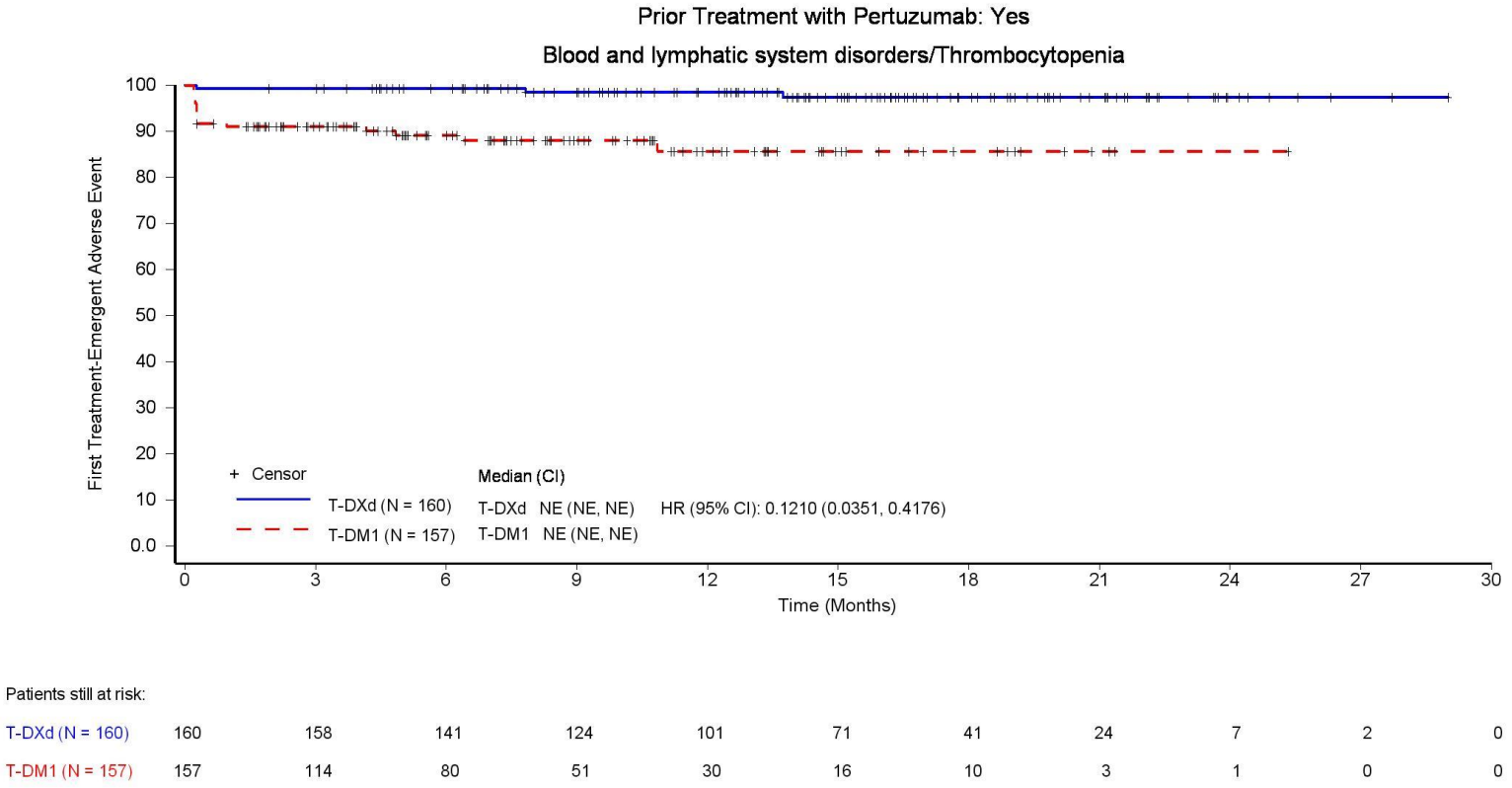


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

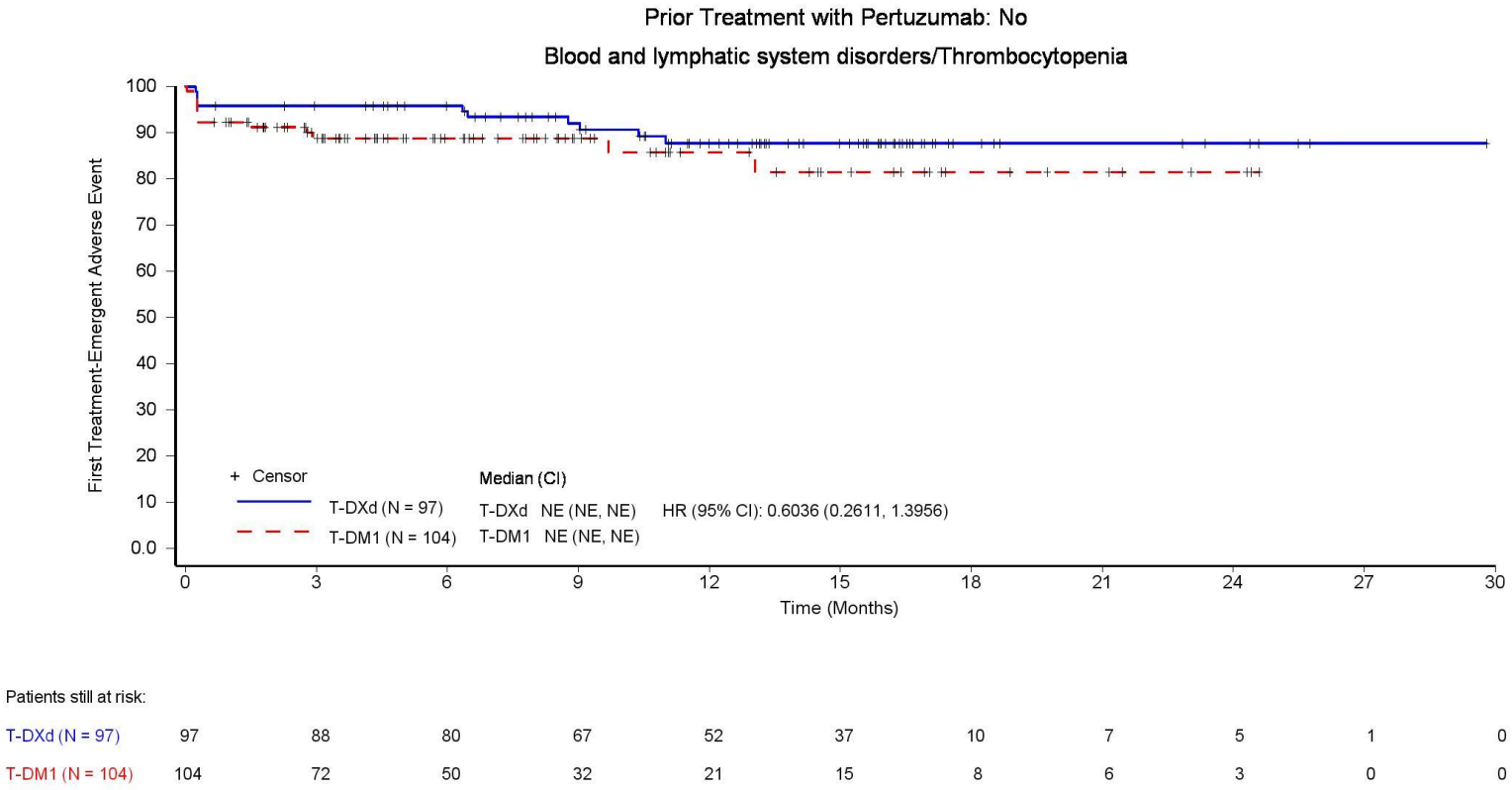


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Thrombozytopenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

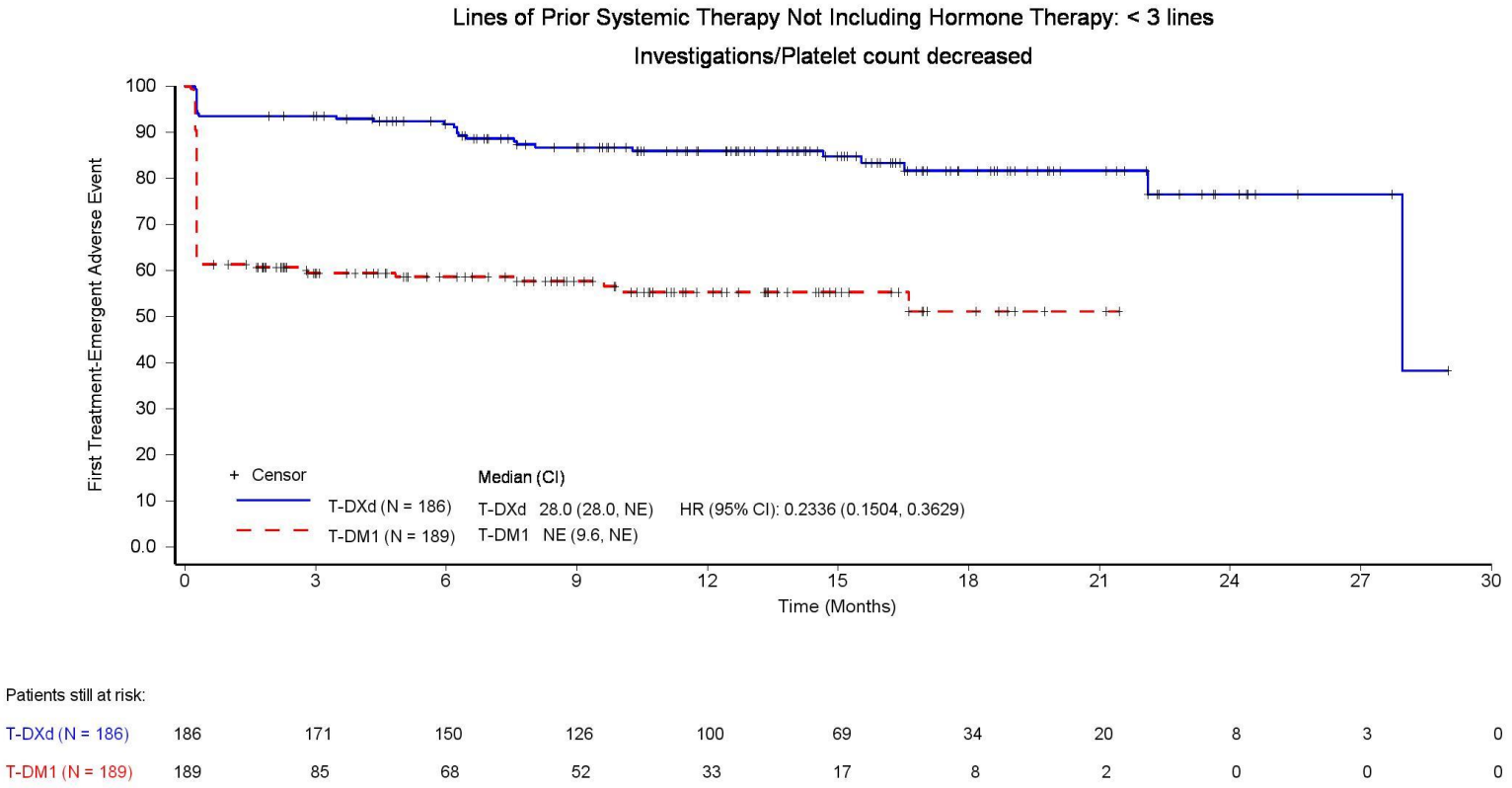


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

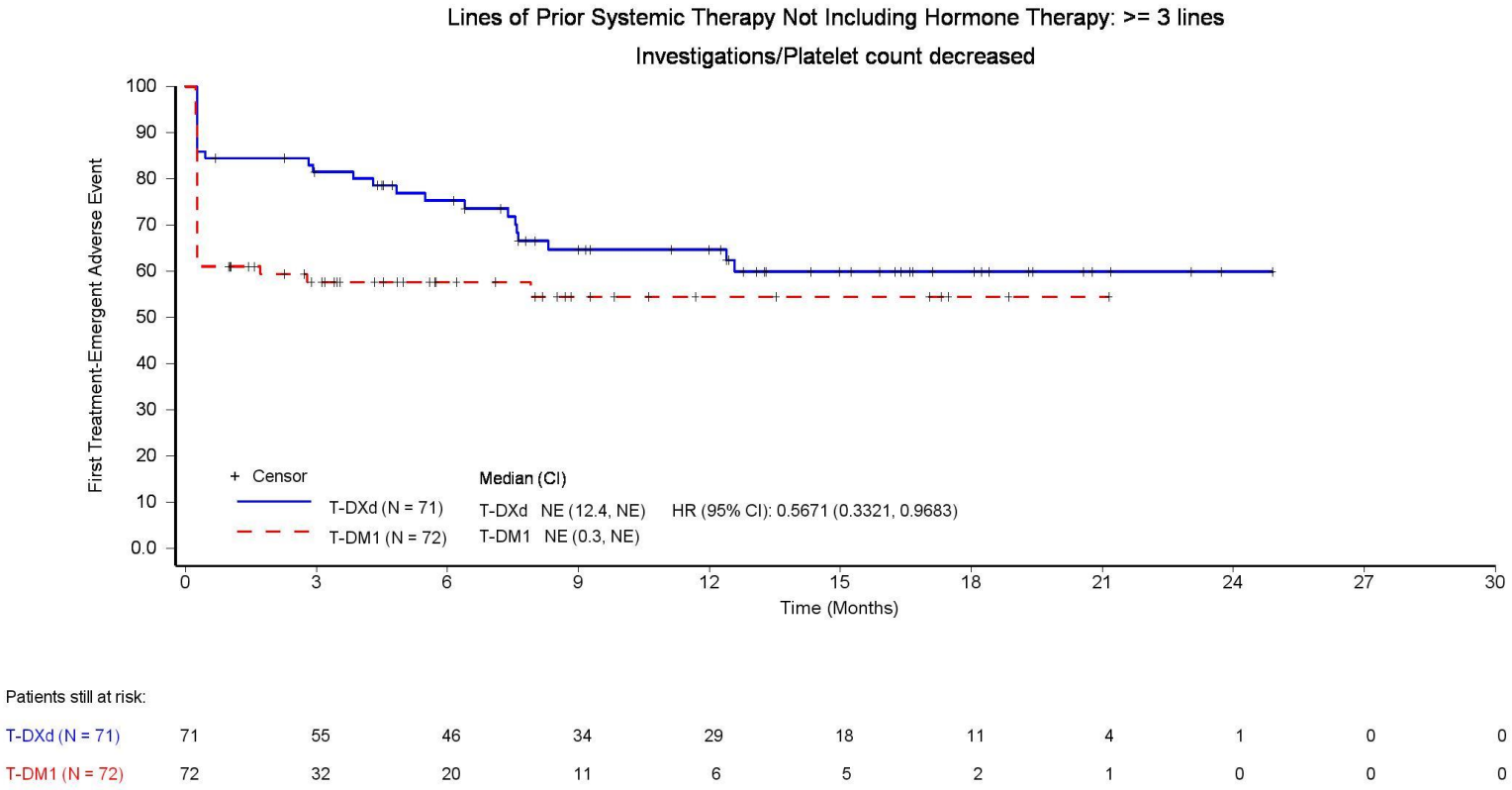


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

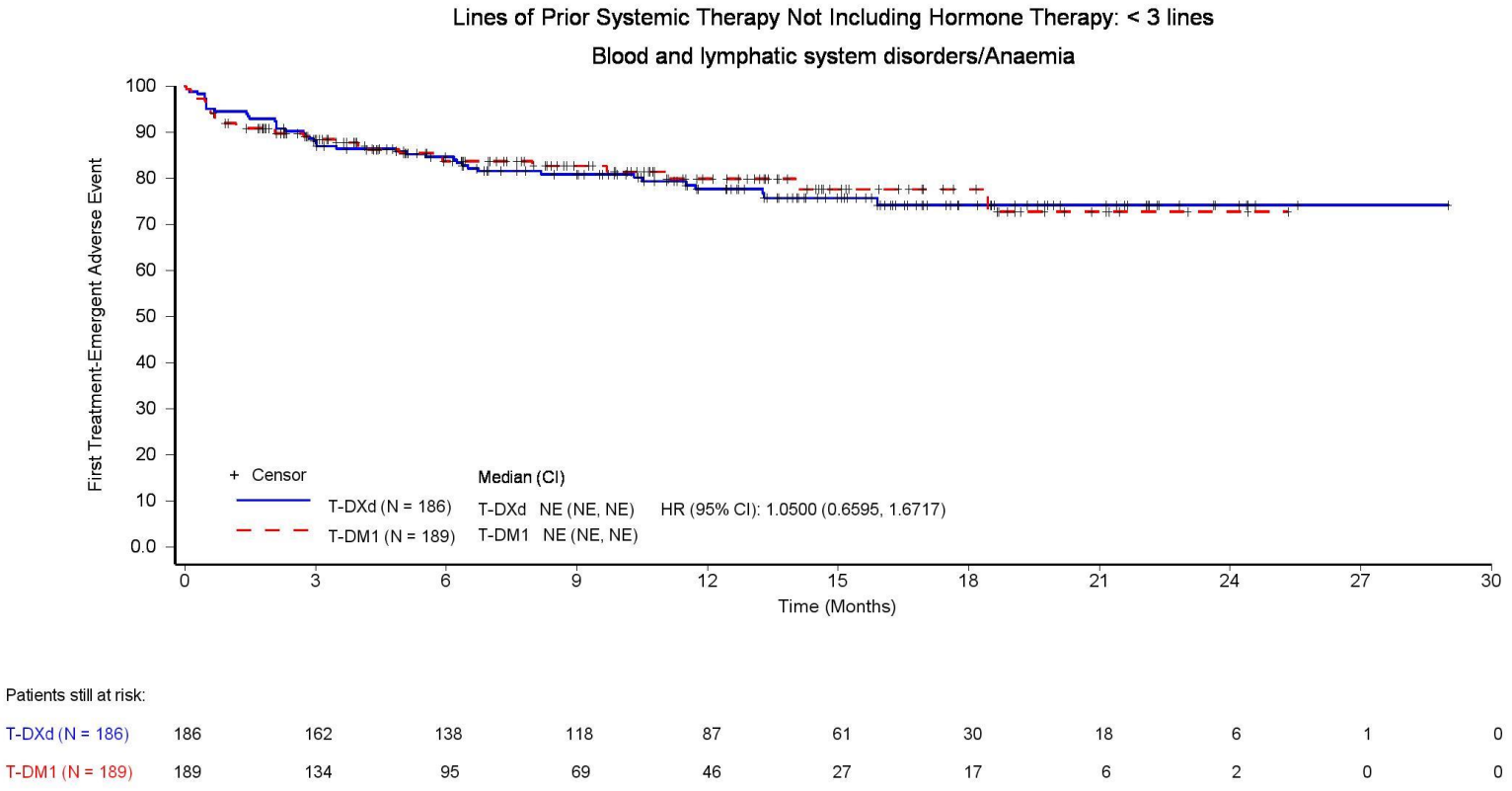


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

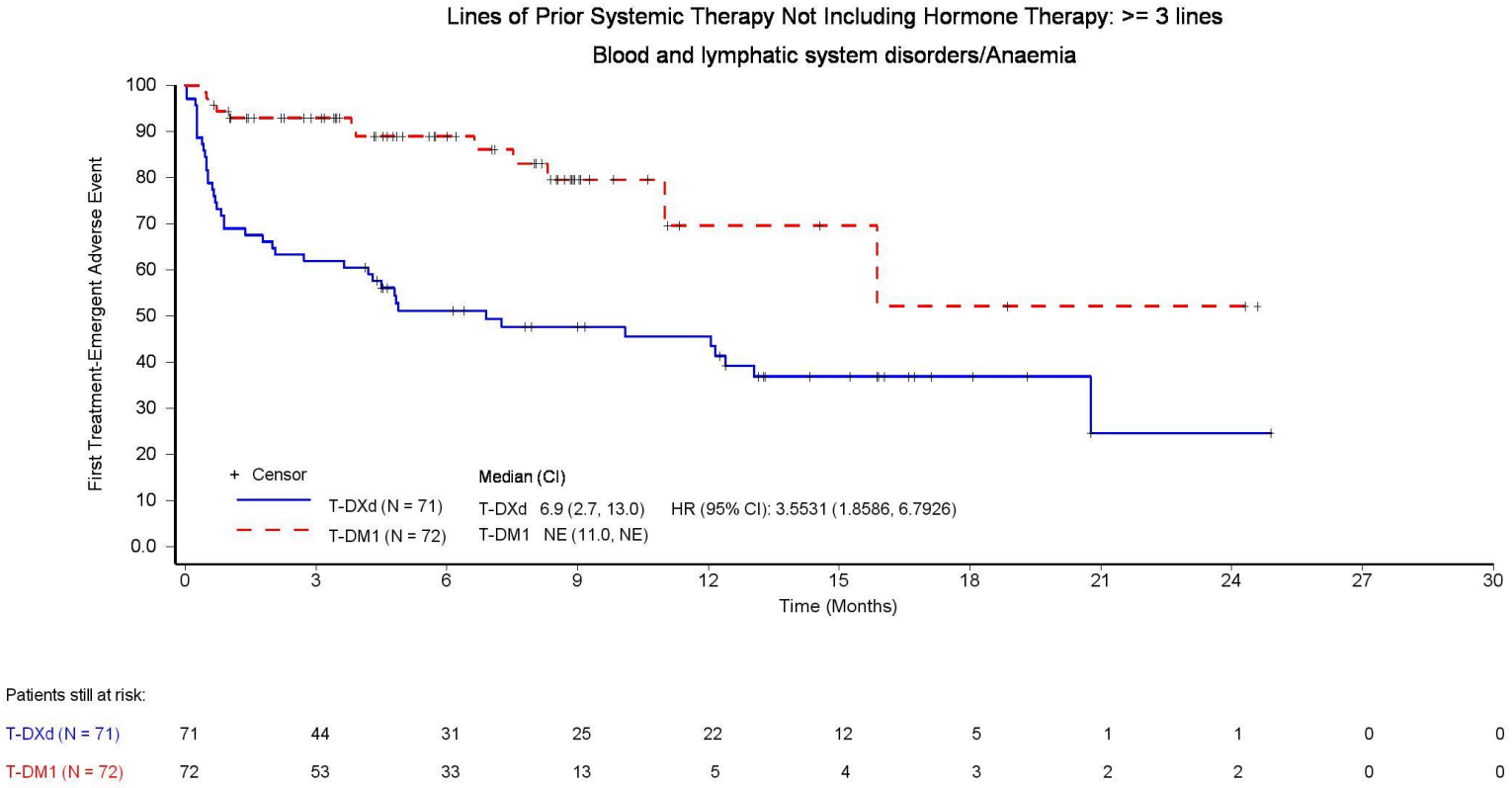


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Anämie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

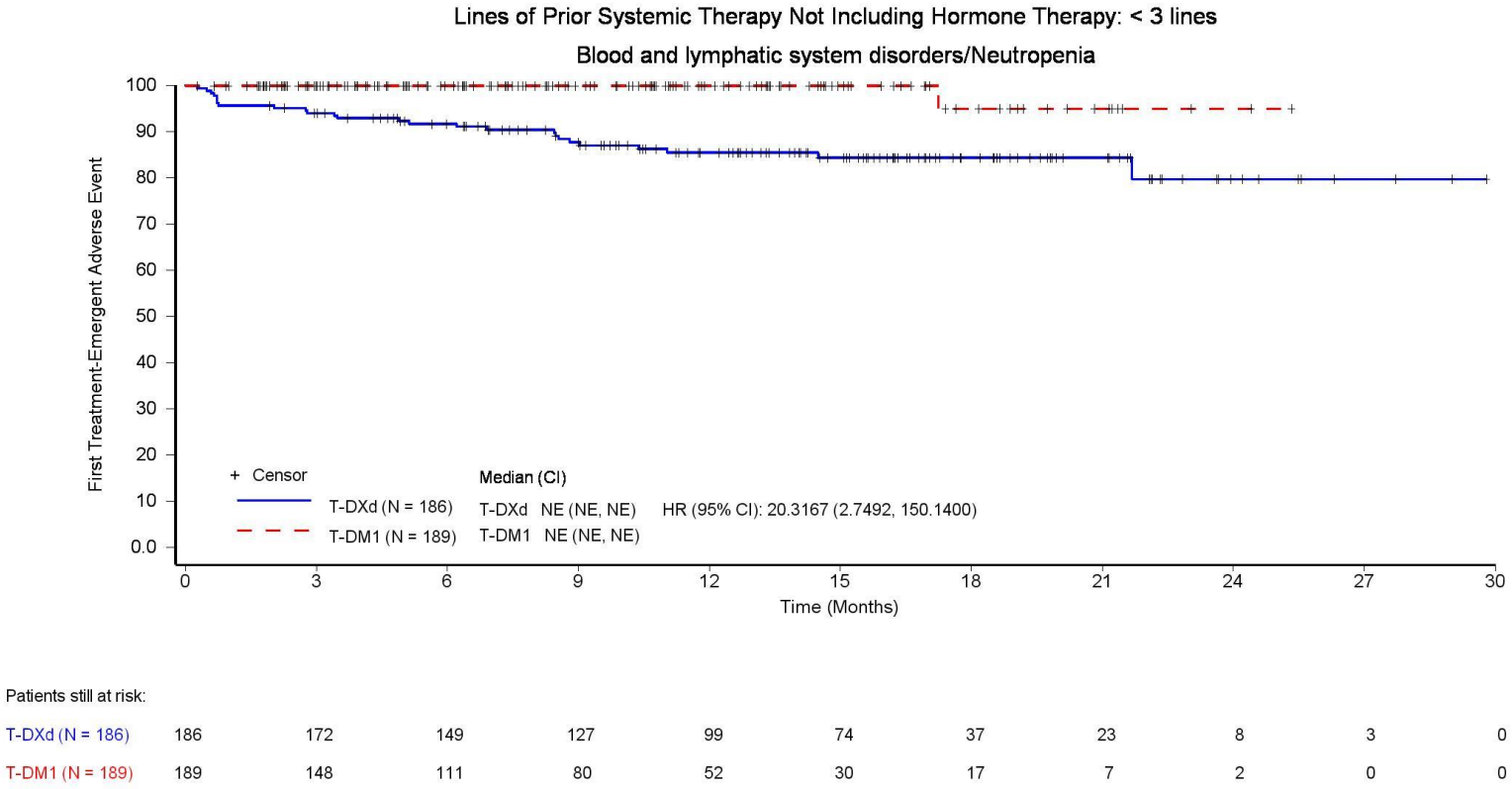


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „< 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

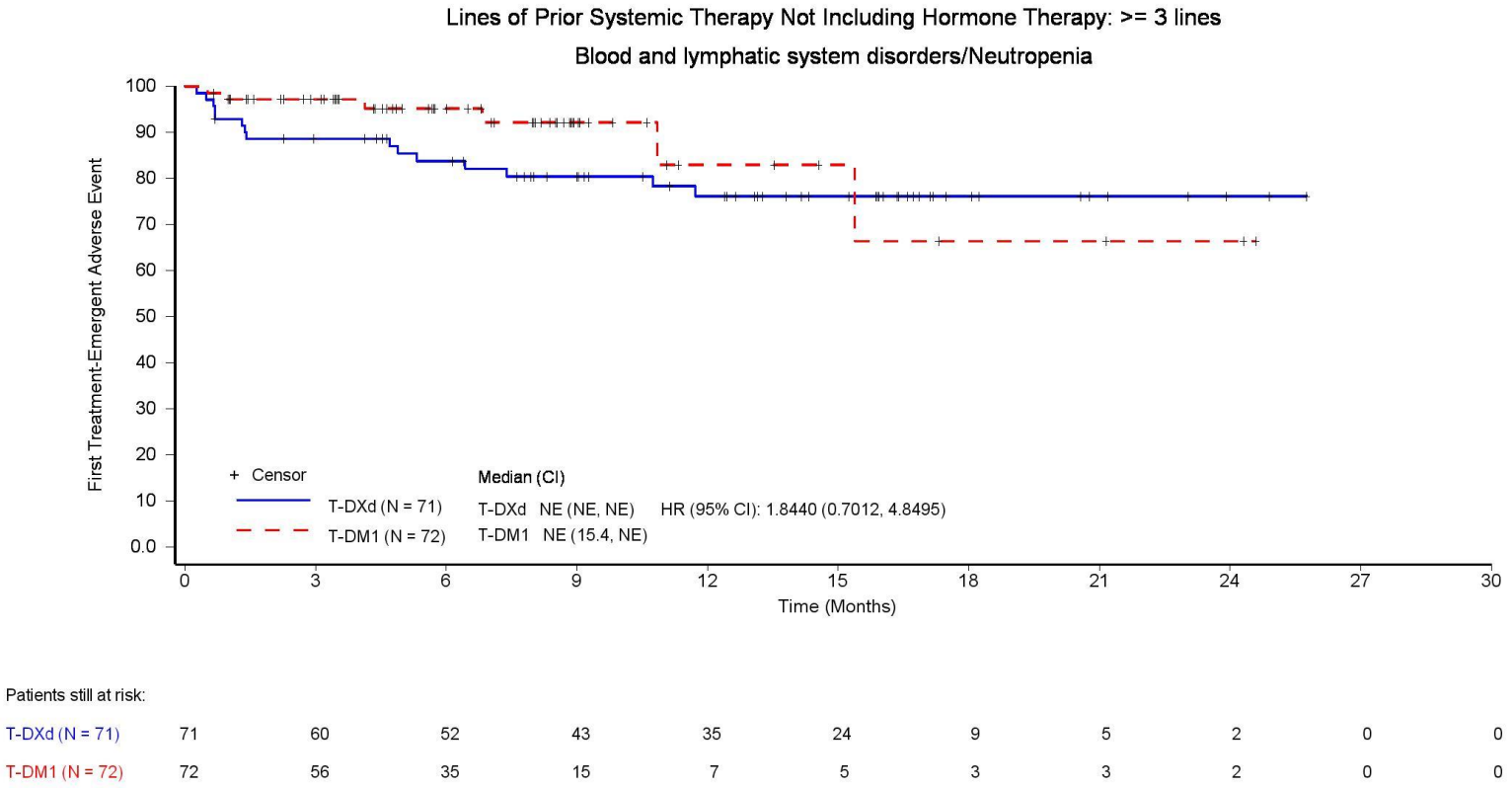


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie)“, Kategorie „≥ 3“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und PT „Neutropenie“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

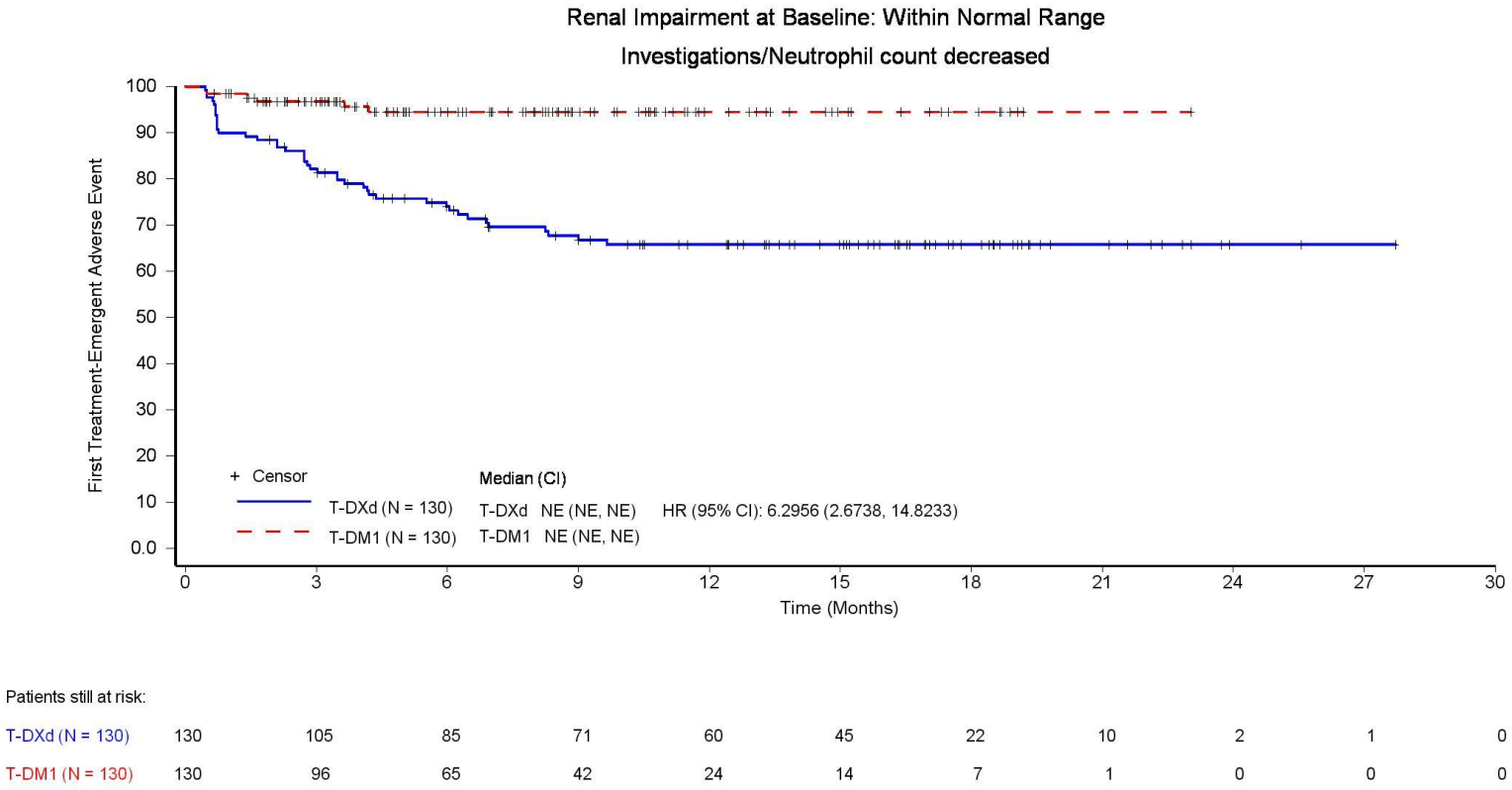


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

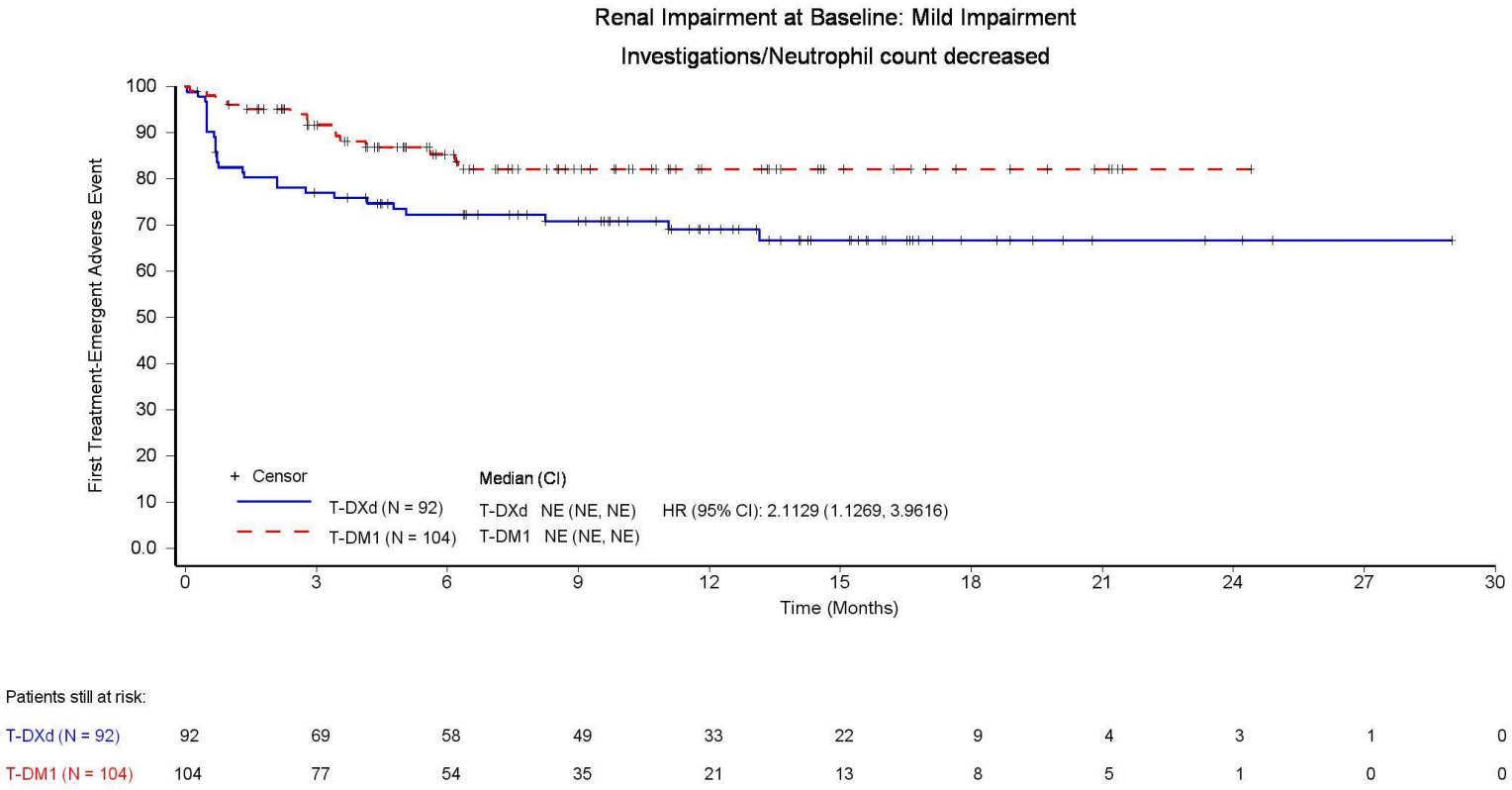


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

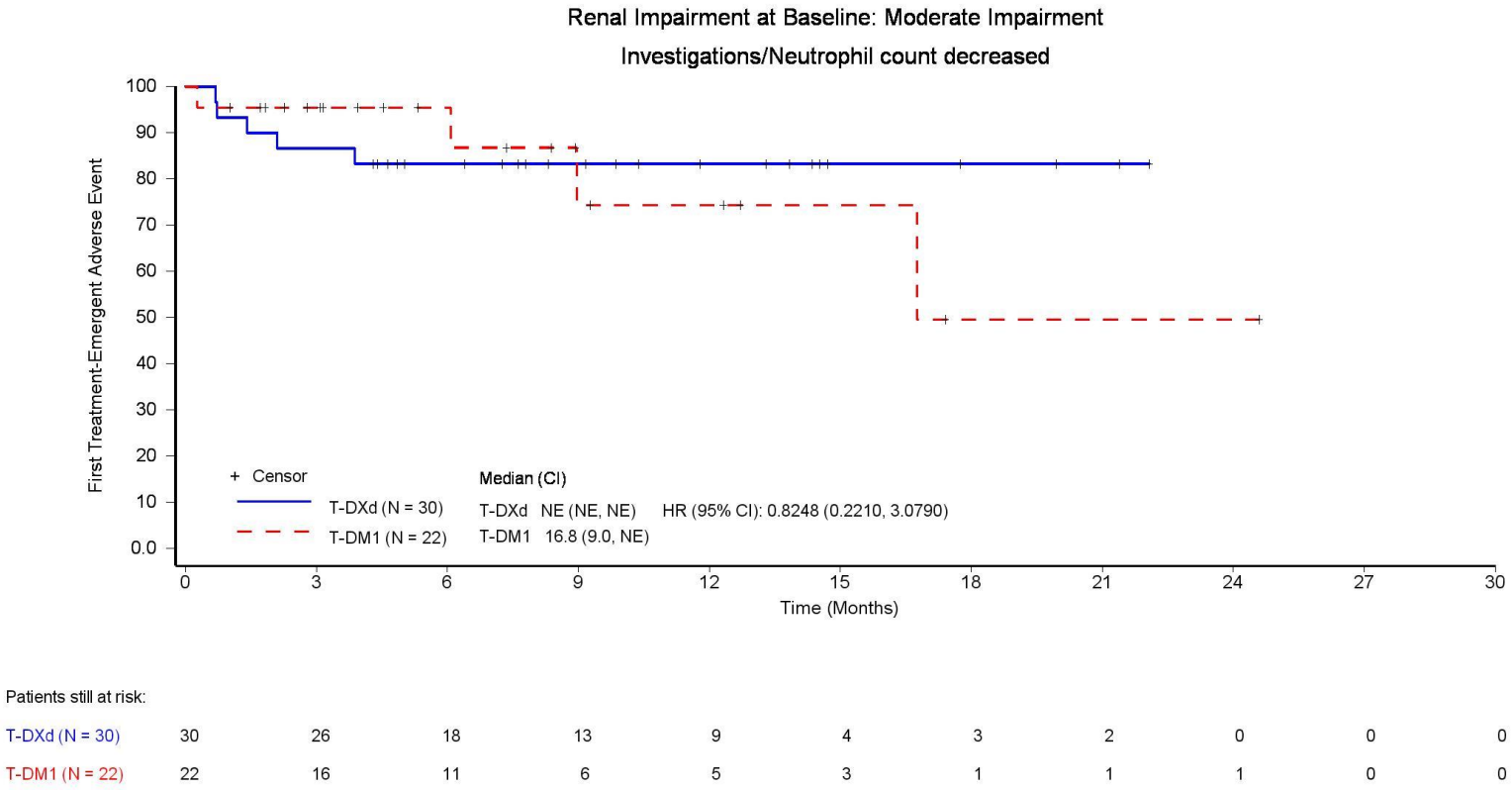


Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Nierenschädigung zur Baseline“, Kategorie „Moderate Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

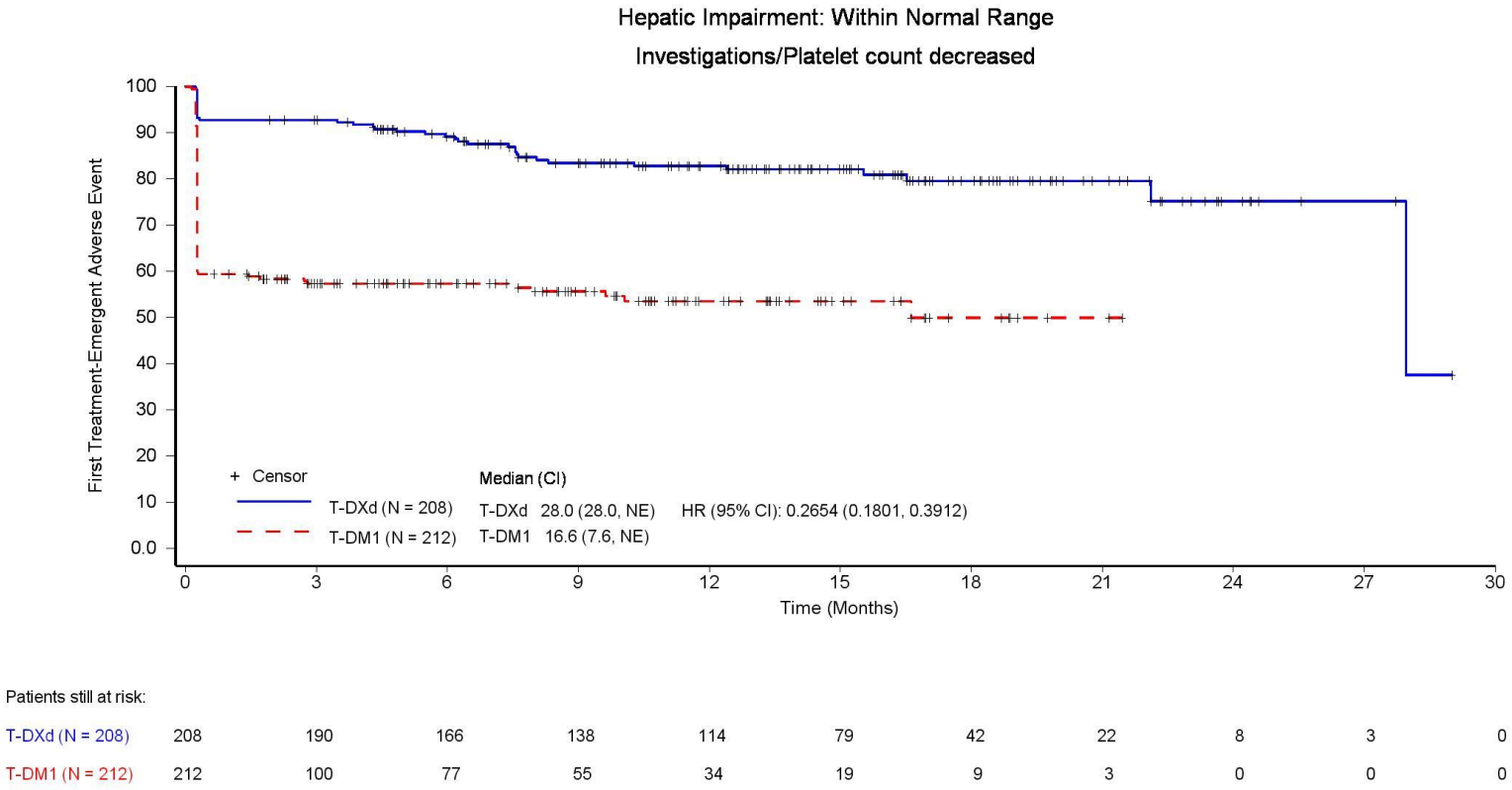
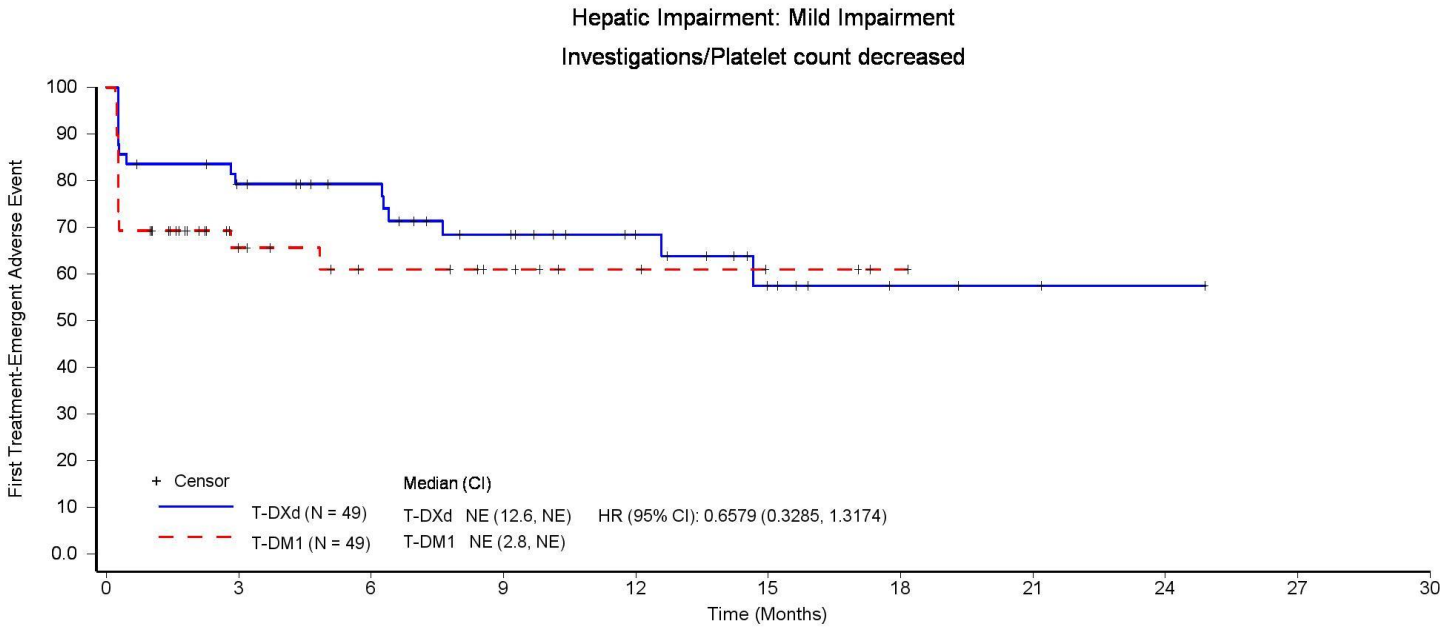


Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:											
T-DXd (N = 49)	49	36	30	22	15	8	3	2	1	0	0
T-DM1 (N = 49)	49	17	11	8	5	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

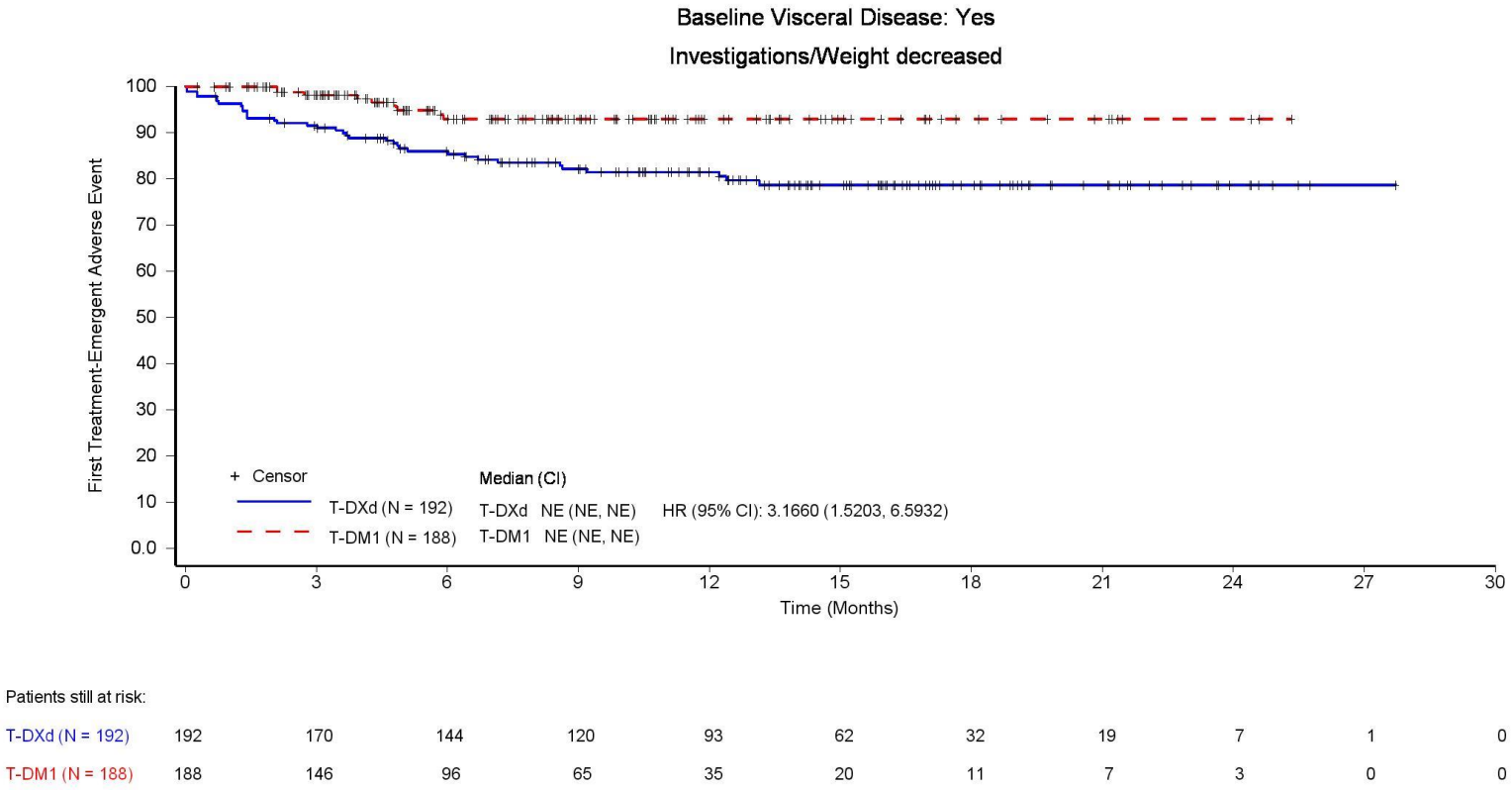


Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

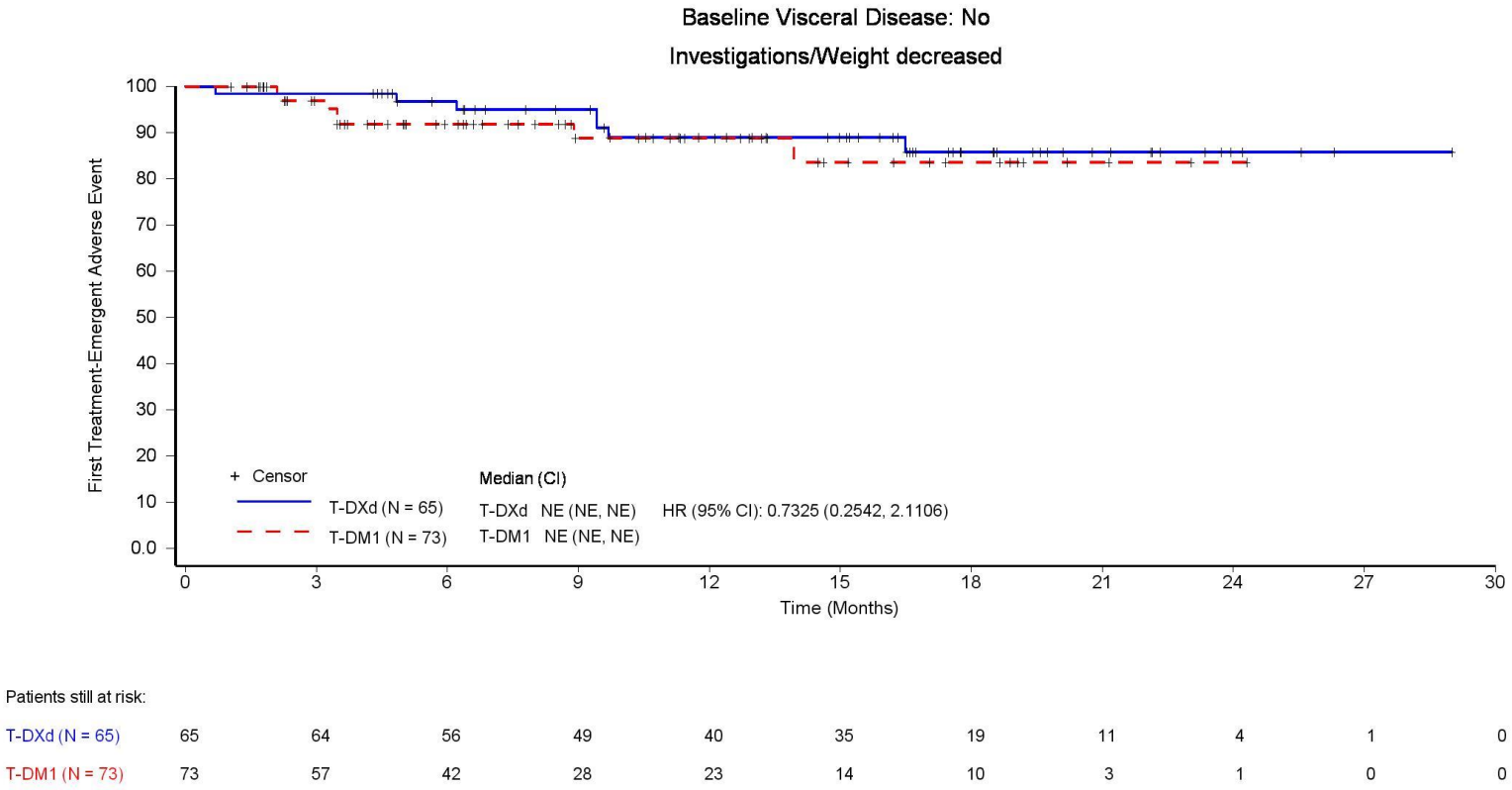


Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Vermindertes Gewicht“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

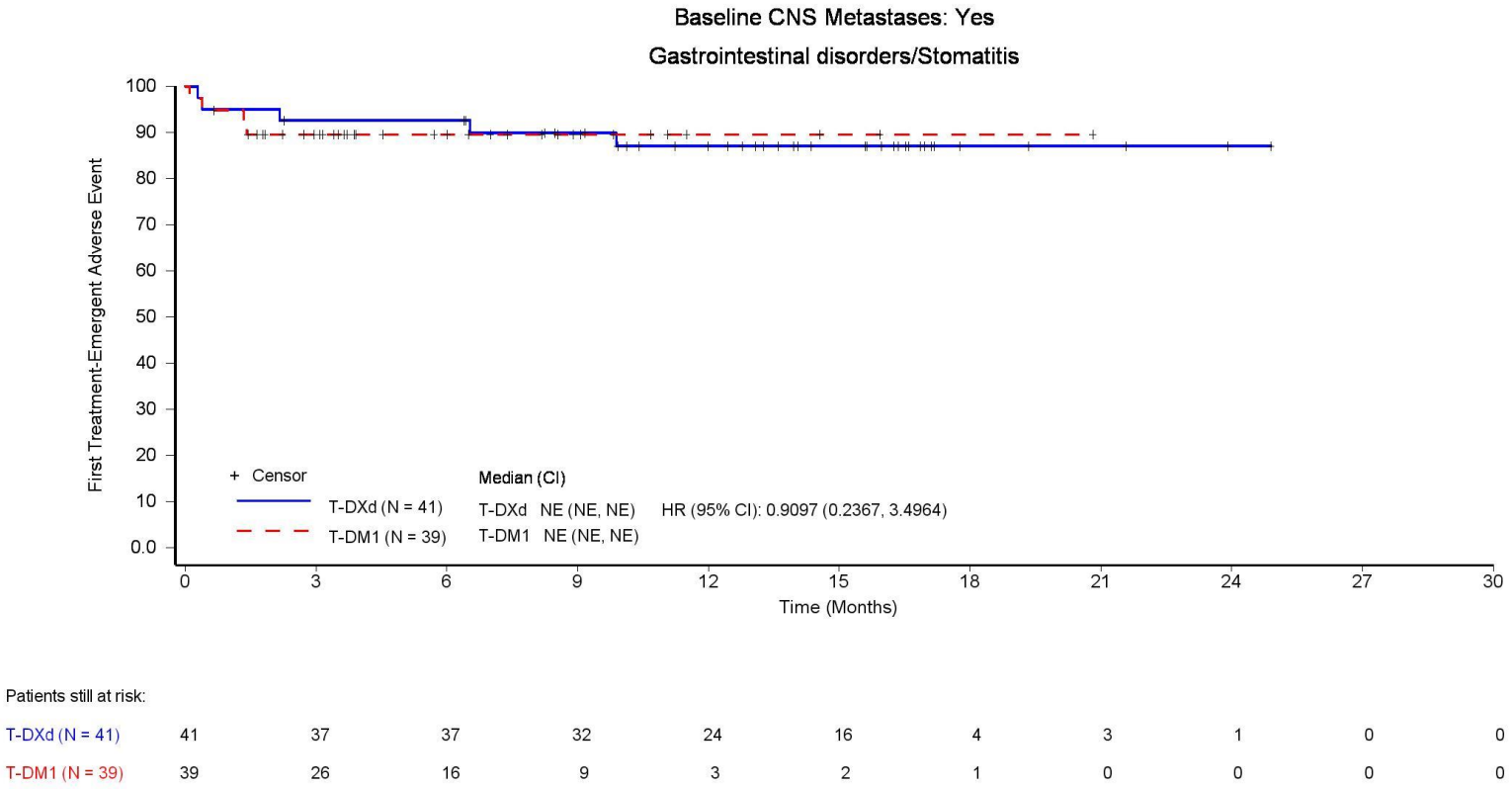
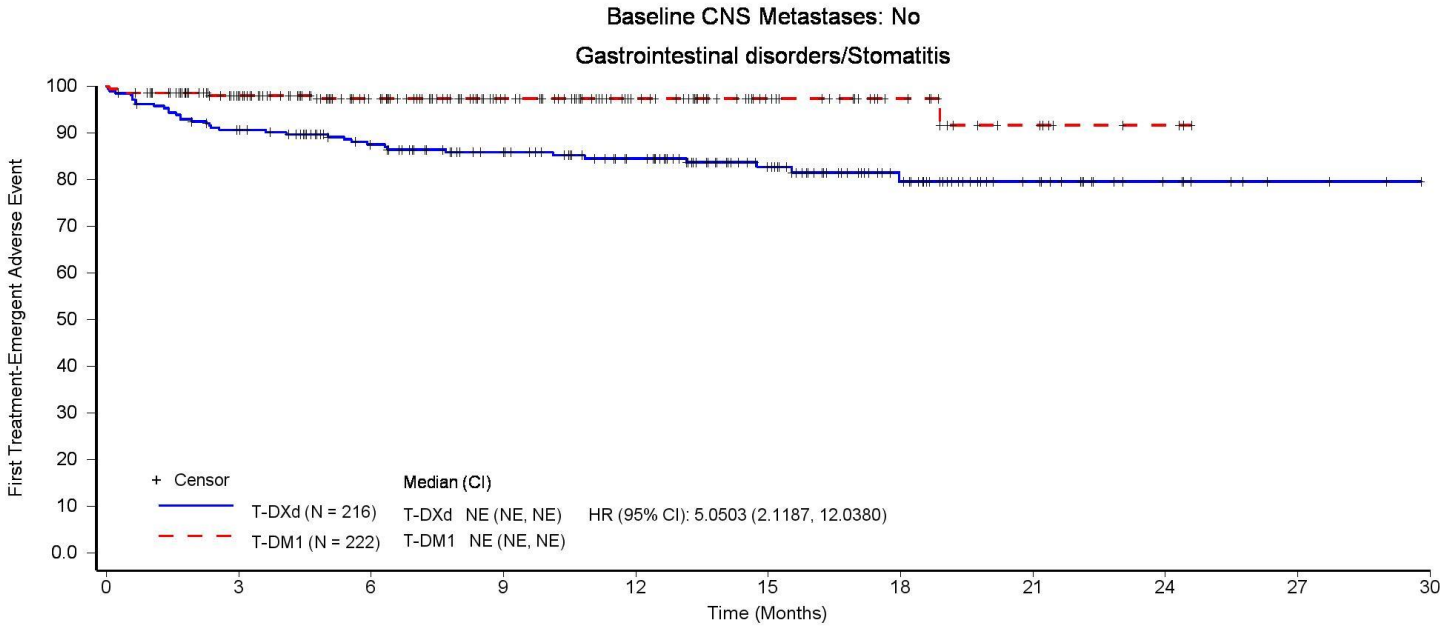


Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 216)	216	191	163	140	114	79	41	21	9	3	0
T-DM1 (N = 222)	222	174	128	87	57	35	21	9	3	0	0

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und PT „Stomatitis“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

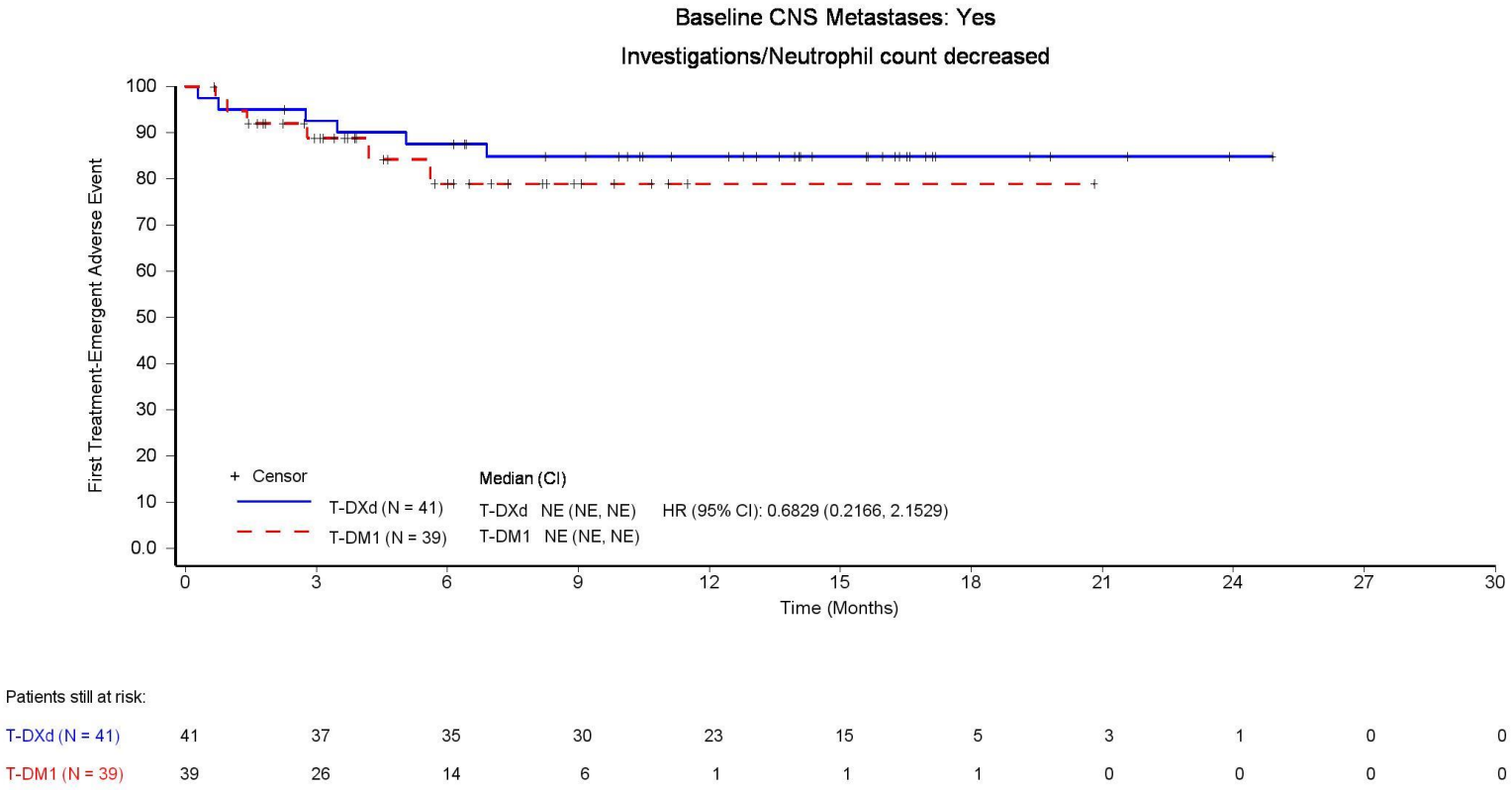


Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

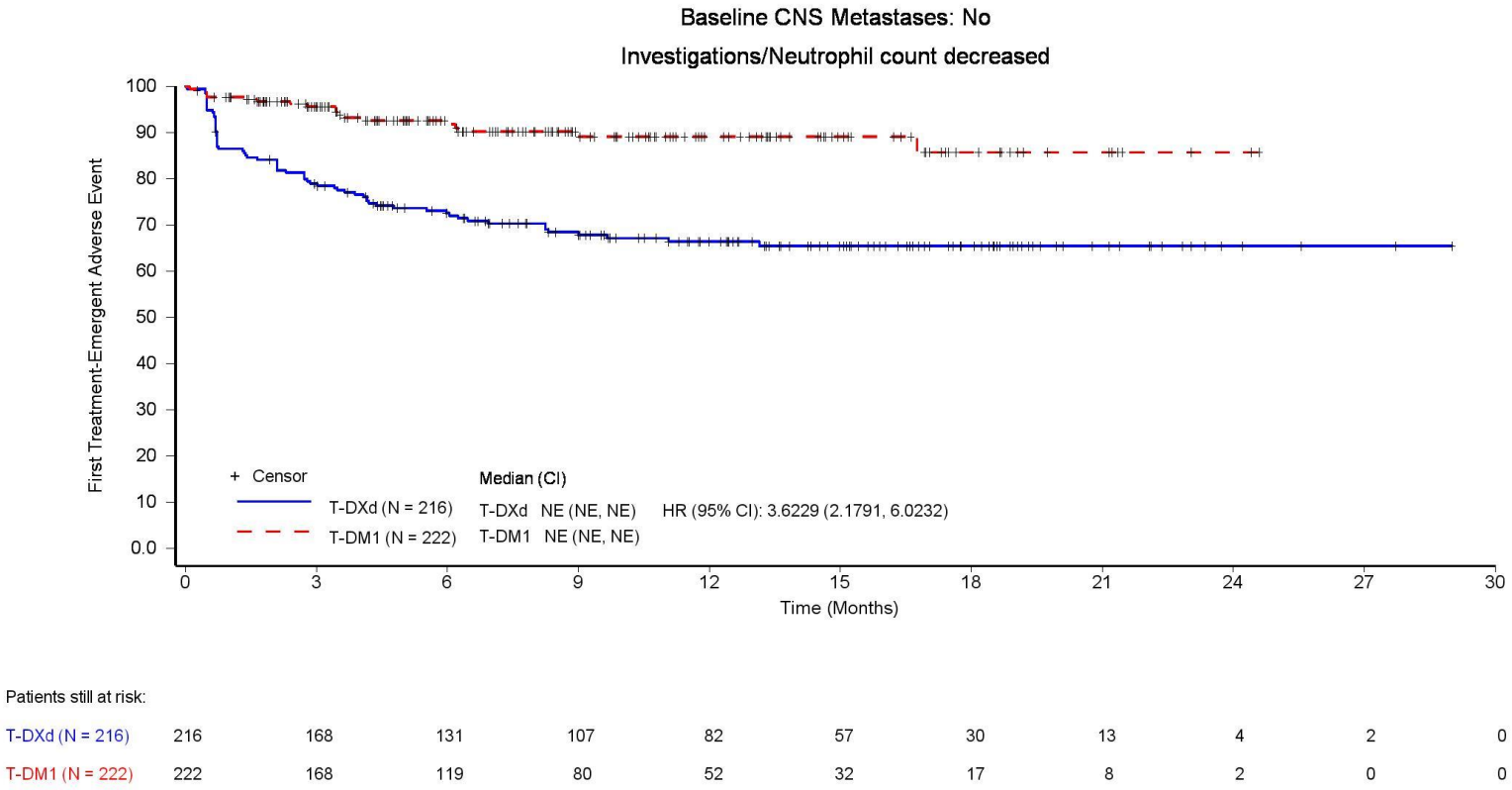


Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

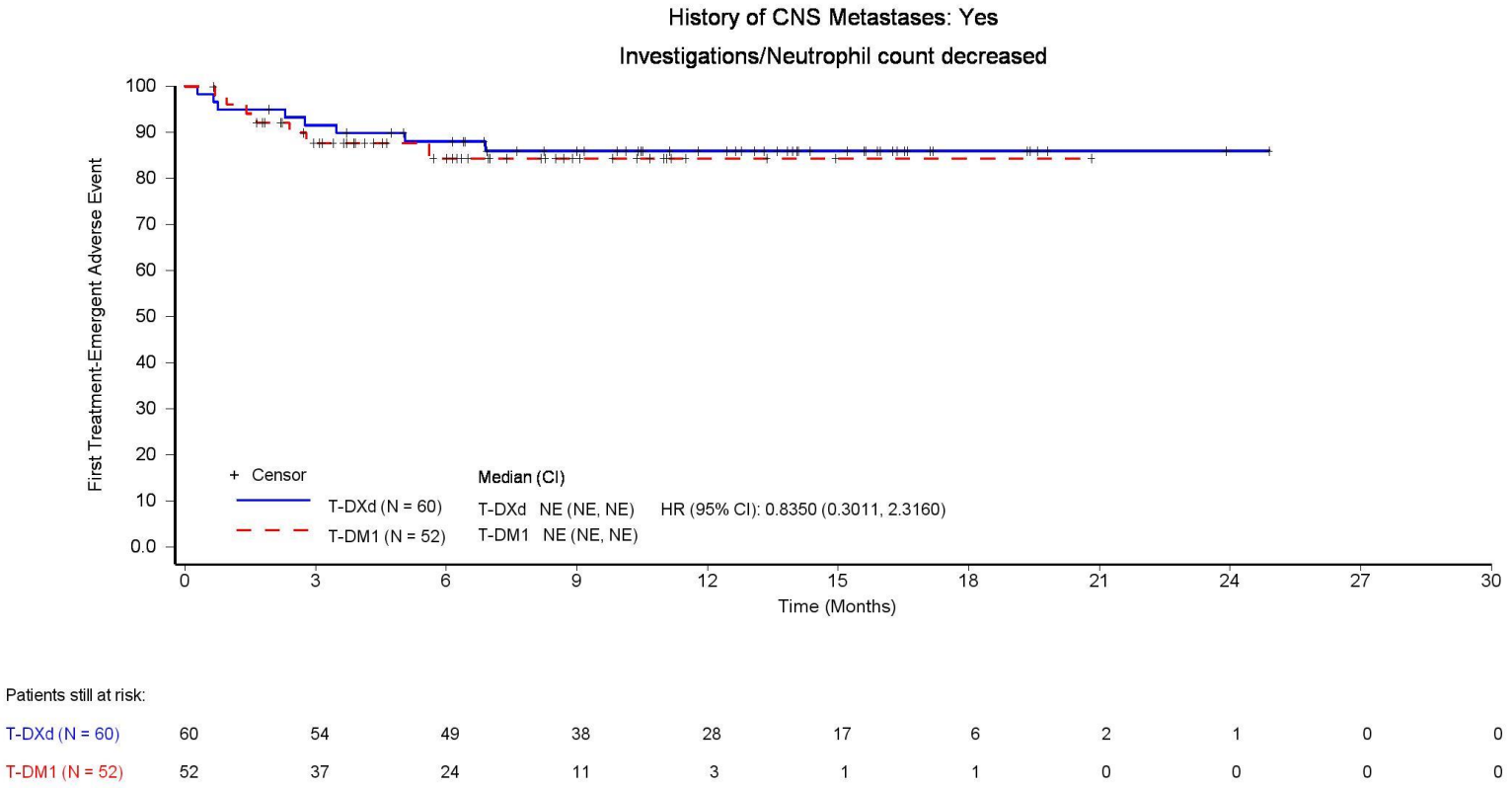


Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

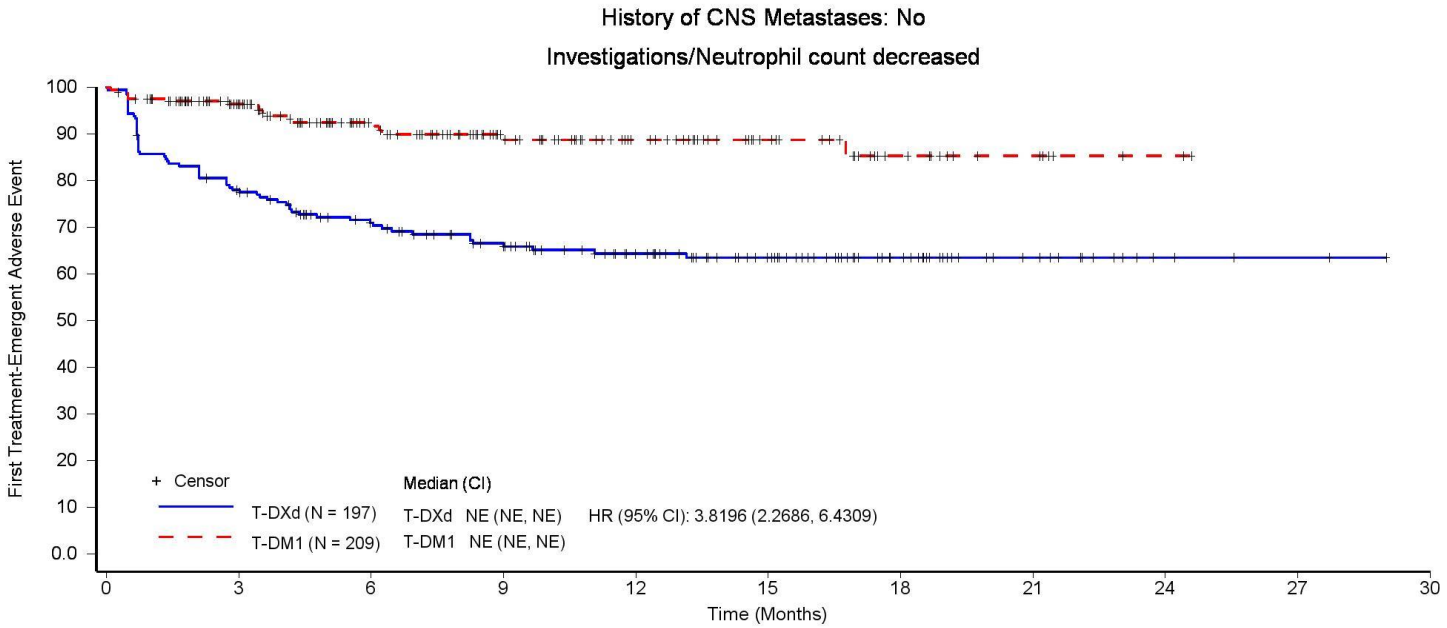


Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

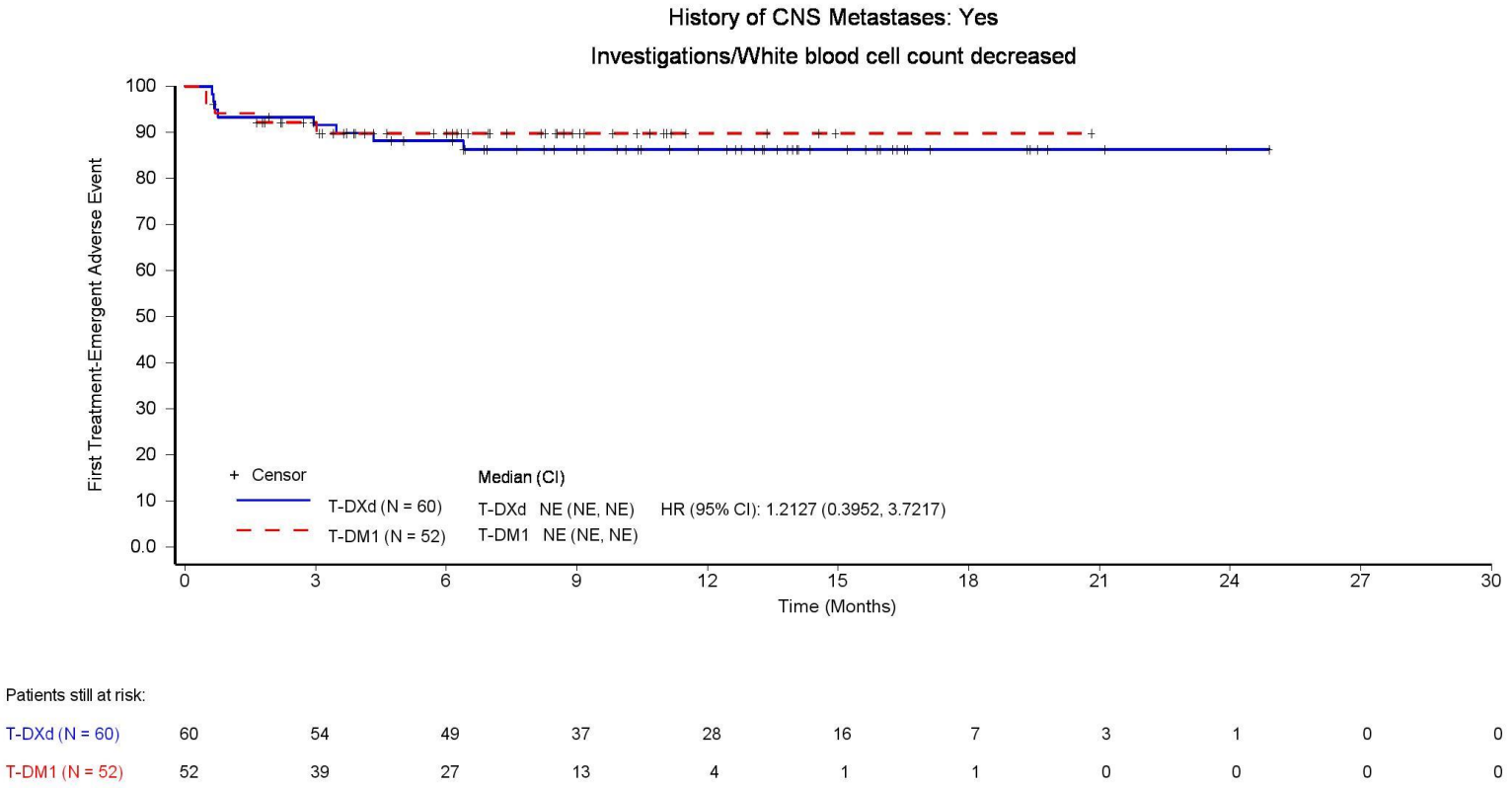


Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

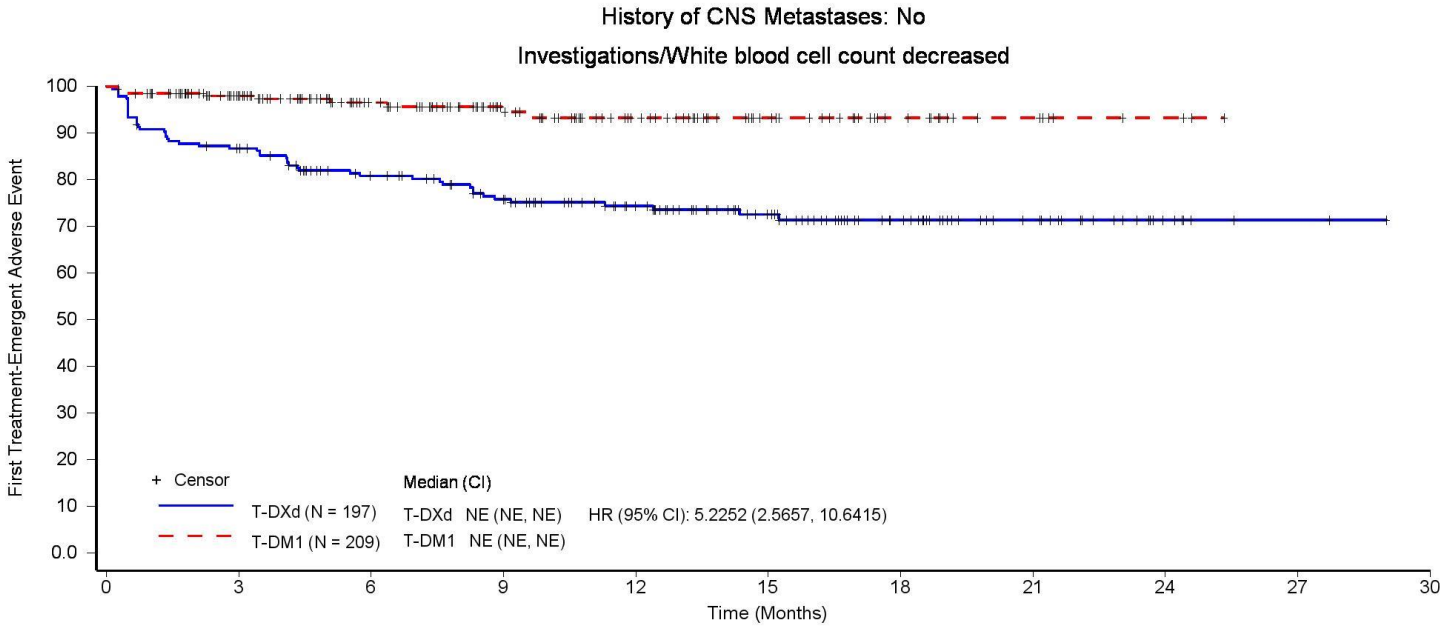


Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ der UE, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

4.3.1.3.12.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 war bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm der schwerwiegenden UE (SUE), welche bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten, zu finden.

4.3.1.3.12.2.4 Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) die bei mindestens 5 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten“ aus RCT DESTINY-Breast03 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Untersuchungen – Gesamt, Subgruppe: Alter				
< 65	47/209 (22,5)	63/204 (30,9)	0,51 [0,35; 0,75] 0,0007	0,0168
≥ 65	18/48 (37,5)	14/57 (24,6)	1,35 [0,67; 2,72] 0,3658	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamt, Subgruppe: Alter				
< 65	32/209 (15,3)	19/204 (9,3)	1,12 [0,63; 2,00] 0,6968	0,0324
≥ 65	5/48 (10,4)	14/57 (24,6)	0,32 [0,11; 0,89] 0,0211	
Untersuchungen – Gesamt, Subgruppe: ECOG PS				
0	32/152 (21,1)	55/174 (31,6)	0,47 [0,30; 0,73] 0,0007	0,0377
1	33/105 (31,4)	22/87 (25,3)	0,98 [0,57; 1,69] 0,9892	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: ECOG PS				
0	6/152 (3,9)	37/174 (21,3)	0,15 [0,06; 0,36] < 0,0001	0,0379

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
1	11/105 (10,5)	15/87 (17,2)	0,50 [0,23; 1,09] 0,0839	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamt, Subgruppe: Progesteronrezeptor-Status				
Negativ	19/174 (10,9)	1/167 (0,6)	14,33 [1,91; 107,44] 0,0007	0,0441
Positiv	4/81 (4,9)	3/92 (3,3)	1,05 [0,23; 4,86] 0,9477	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
Ja	5/160 (3,1)	29/157 (18,5)	0,15 [0,06; 0,38] < 0,0001	0,0442
Nein	12/97 (12,4)	23/104 (22,1)	0,45 [0,22; 0,90] 0,0232	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamt, Subgruppe: Vorbehandlung mit Pertuzumab				
Ja	17/160 (10,6)	23/157 (14,6)	0,48 [0,25; 0,91] 0,0211	0,0129
Nein	20/97 (20,6)	10/104 (9,6)	1,65 [0,77; 3,56] 0,1934	
Untersuchungen – Thrombozytenzahl erniedrigt, Subgruppe: Leberschädigung zur Baseline				
Keine Schädigung	11/208 (5,3)	46/212 (21,7)	0,20 [0,11; 0,39] < 0,0001	0,0290
Milde Schädigung	6/49 (12,2)	6/49 (12,2)	0,78 [0,25; 2,45] 0,6729	

Es werden die Ergebnisse bis zum Datenschnitt am 21.05.2021 präsentiert.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

b: Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate und ein längeres Überleben unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: p-Wert der Interaktion ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit der Behandlung multipliziert mit dem Subgruppen Interaktionsterm. Aufgrund der großen Anzahl an Endpunkten, Subgruppen und durchgeführter Tests sollte ein p-Wert < 5 % als ein Hinweis in den Untersuchungen und nicht als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert werden.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Interaktions-test**
Verträglichkeit nach SOC & PT	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	**p-Wert [c]**
Abkürzungen: SOC: engl. System Organ Class; PT: engl. Preferred Term; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; N: Gesamtanzahl Patient*innen mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performanzstatus.				

Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) die bei mindestens 5 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten“ aus der Studie DESTINY-Breast03 mit statistisch signifikantem Interaktionsterm, sind in Tabelle 4-94 dargestellt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen eines Studienarms auftraten, sofern sie in der Hauptanalyse des Safety Analysis Sets (SAS) einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt aufwiesen, befinden sich in Abbildung 4-301 bis Abbildung 4-312.

Subgruppe Alter

SOC Untersuchungen

Für die SOC „Untersuchungen“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Alter“ in der Kategorie „< 65“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,51 (95 %-KI [0,35; 0,75]; p = 0,0007). In der Kategorie „≥ 65“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,35 (95 %-KI [0,67; 2,72]; p = 0,3658). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0168).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Alter“ in der Kategorie „< 65“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 1,12 (95 %-KI [0,63; 2,00]; p = 0,0324). In der Kategorie „≥ 65“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,32 (95 %-KI [0,11; 0,89]; p = 0,0211). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0324).

Subgruppe ECOG-PS

SOC Untersuchungen

Für die SOC „Untersuchungen“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „ECOG-PS“ in der Kategorie „0“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,47 (95 %-KI [0,30; 0,73]; p = 0,0007). In der Kategorie „1“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,98 (95 %-KI [0,57; 1,69]; p = 0,9892). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0377).

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „ECOG-PS“ in der Kategorie „0“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,15 (95 %-KI [0,06; 0,36]; p < 0,0001). In der Kategorie „1“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI [0,23; 1,09]; p = 0,0839). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0379).

Subgruppe Progesteronrezeptor-Status:

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“ in der Kategorie „Negativ“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 14,33 (95 %-KI [1,91; 107,44]; p = 0,0007). In der Kategorie „Positiv“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,05 (95 %-KI [0,23; 4,86]; p = 0,9477). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0441).

Subgruppe Vorbehandlung mit Pertuzumab

SOC Untersuchungen

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,15 (95 %-KI [0,06; 0,38]; p < 0,0001). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,90]; p = 0,0232). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0442).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich insgesamt in der Analyse der Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“ in der Kategorie „ja“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI [0,25; 0,91]; p = 0,0211). In der Kategorie „nein“ ergab sich ein Hazard Ratio von 1,65 (95 %-KI [0,77; 3,56]; p = 0,1934). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0129).

Subgruppe Leberschädigung zur Baseline

SOC Untersuchungen

In dem PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“ ergab sich in der Analyse der Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“ in der Kategorie „Keine Schädigung“ im Vergleich der beiden Studienarme ein Hazard Ratio von 0,20 (95 %-KI [0,11; 0,39]; p < 0,0001). In der Kategorie „Milde Schädigung“ ergab sich ein Hazard Ratio von 0,78 (95 %-KI [0,25; 2,45]; p = 0,6729). Die Interaktion für das Subgruppenmerkmal ist statistisch signifikant (p = 0,0290).

Wie in dem Abschnitt zu der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben (Abschnitt 4.2.5.5), wurde das Signifikanzniveau der statistischen Testung der Subgruppenanalysen nicht für multiples Testen adjustiert. Durch die Vielzahl der statistischen

Testungen, in Kombination mit der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen, sind zufällig auftretende Signifikanzen des Interaktionsterms daher möglich und insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt.

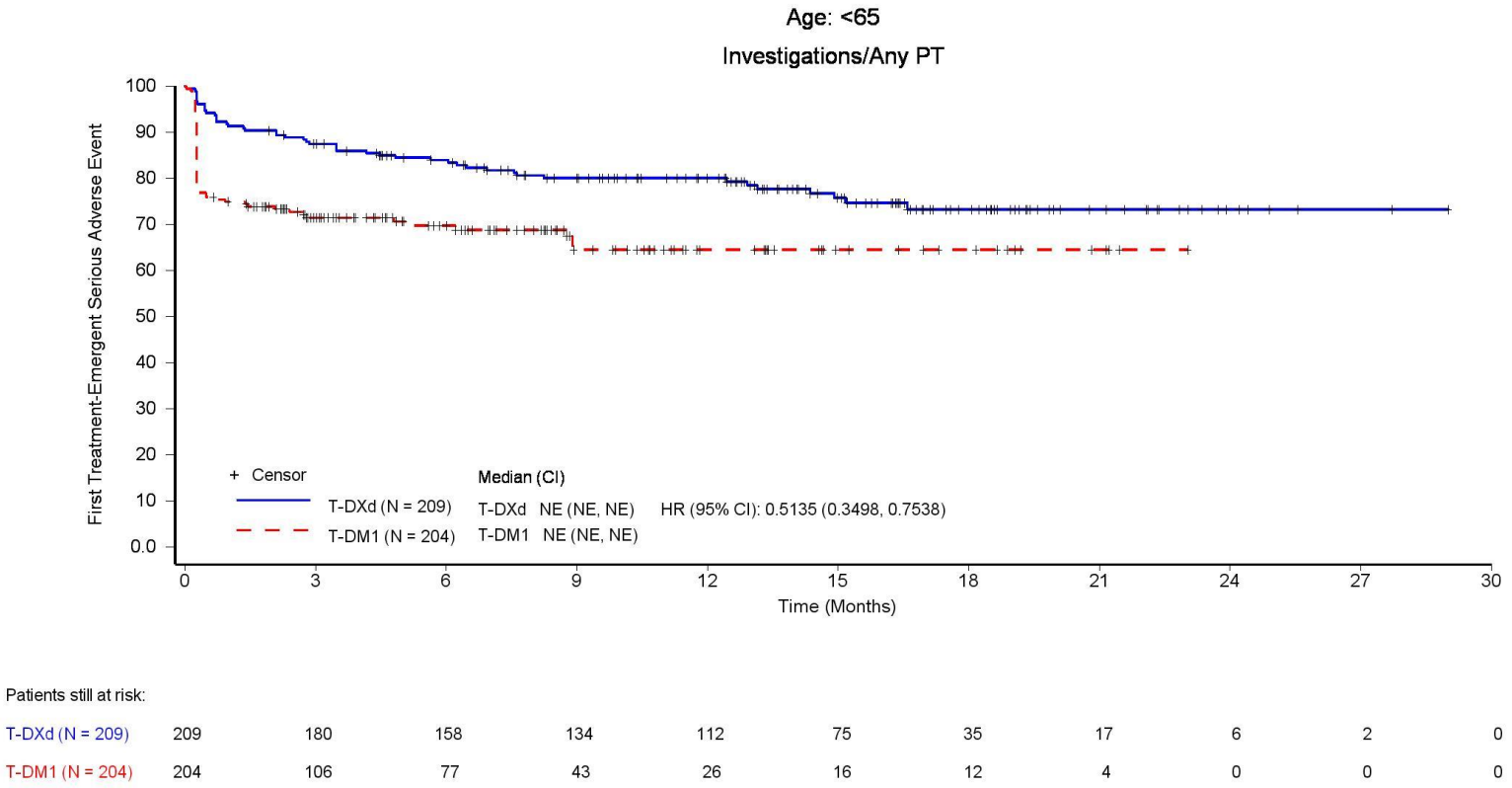


Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

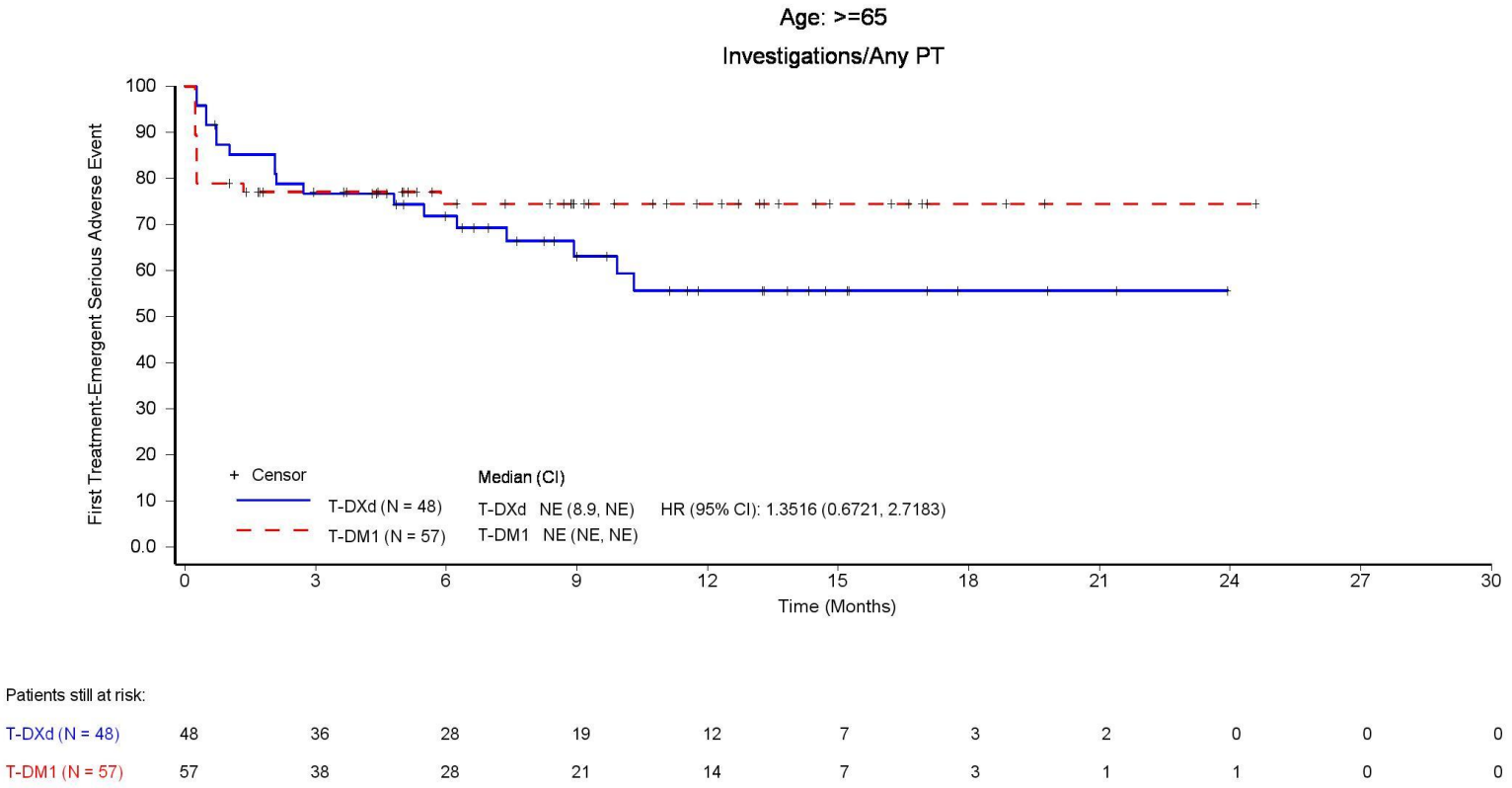


Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

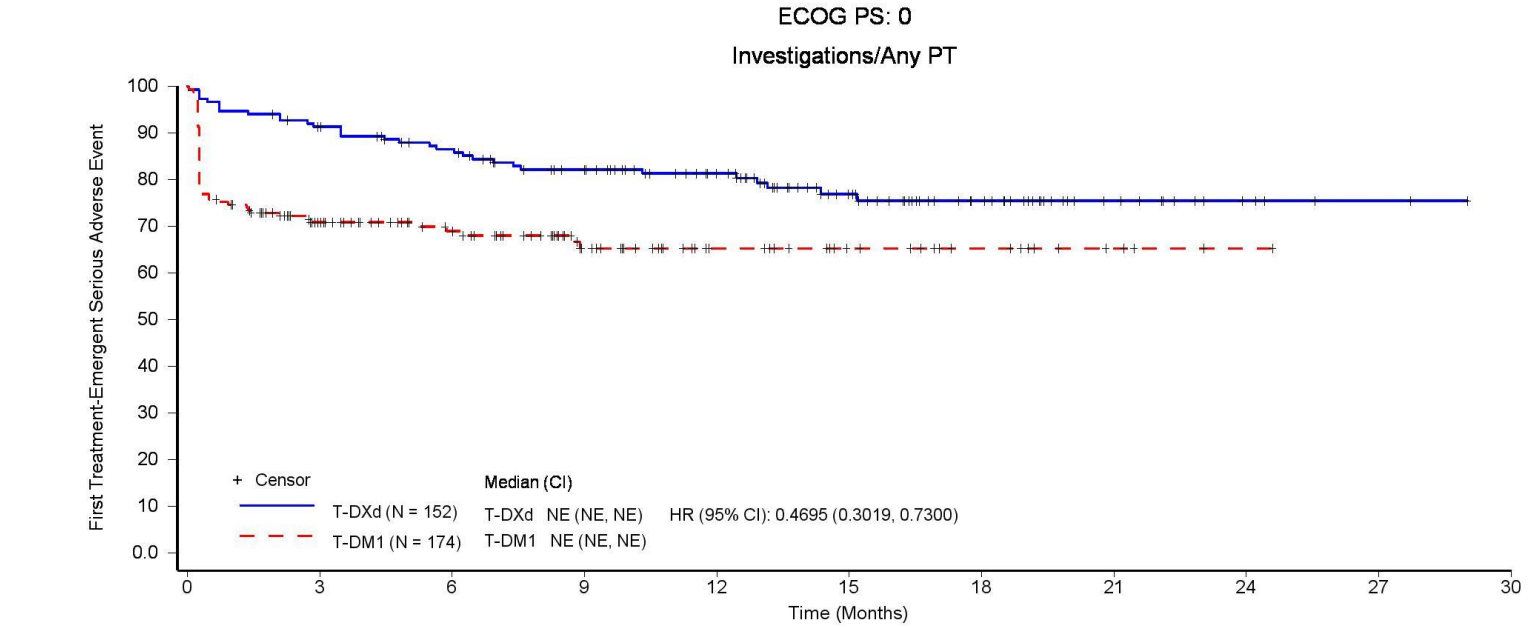


Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

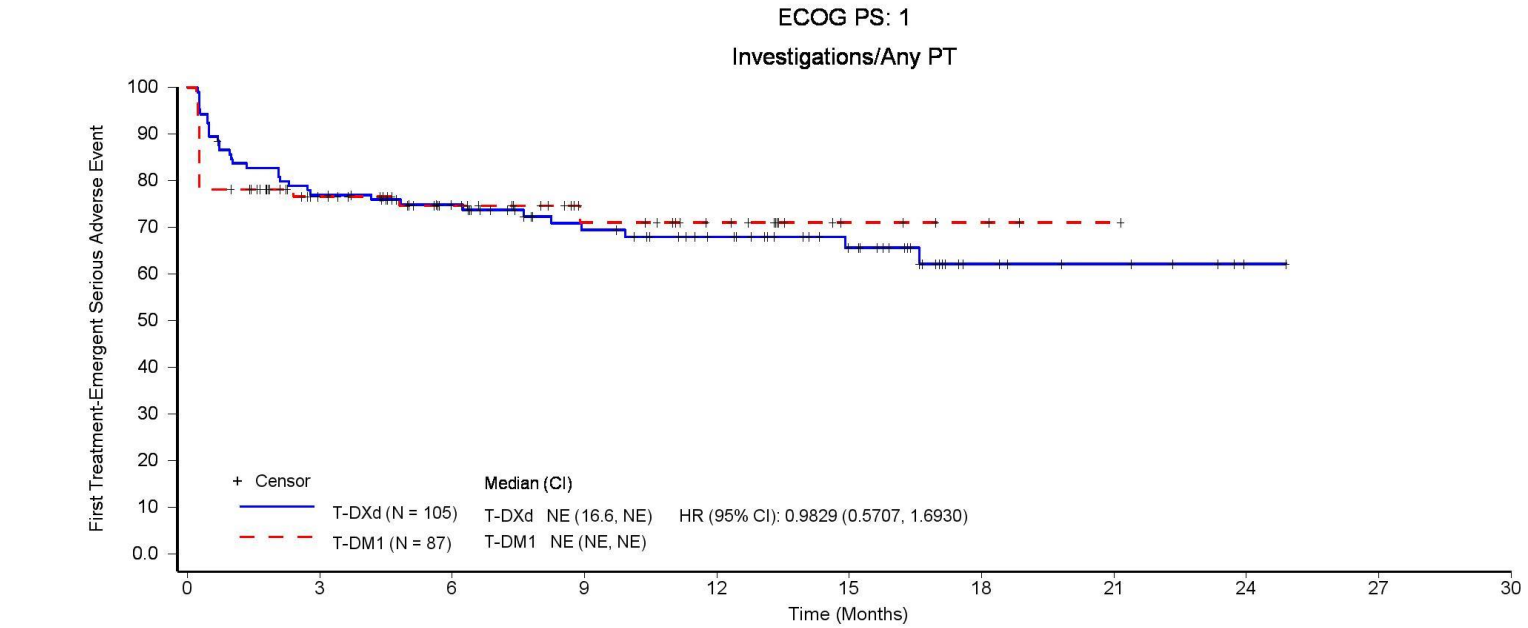


Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

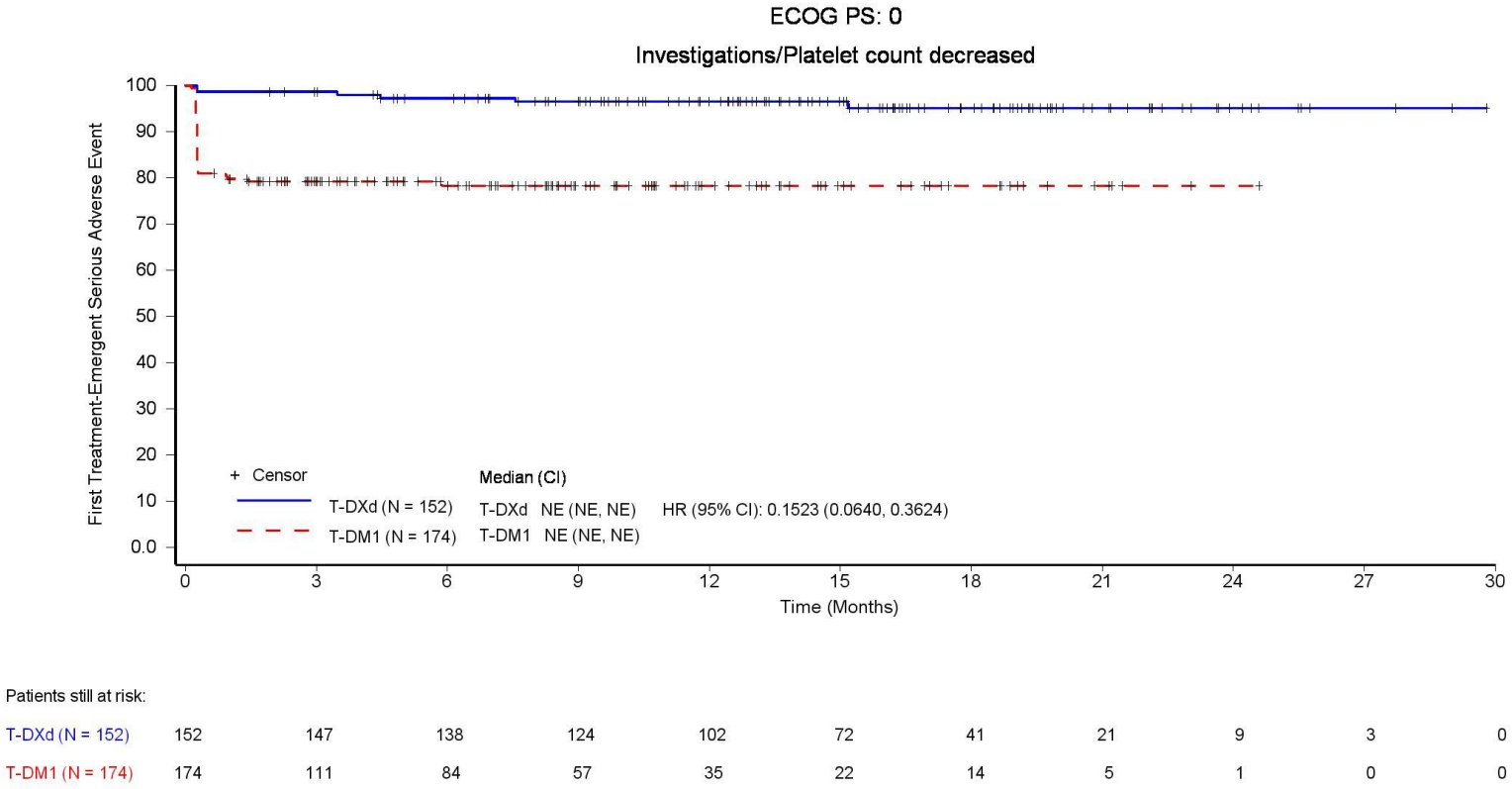


Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „0“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

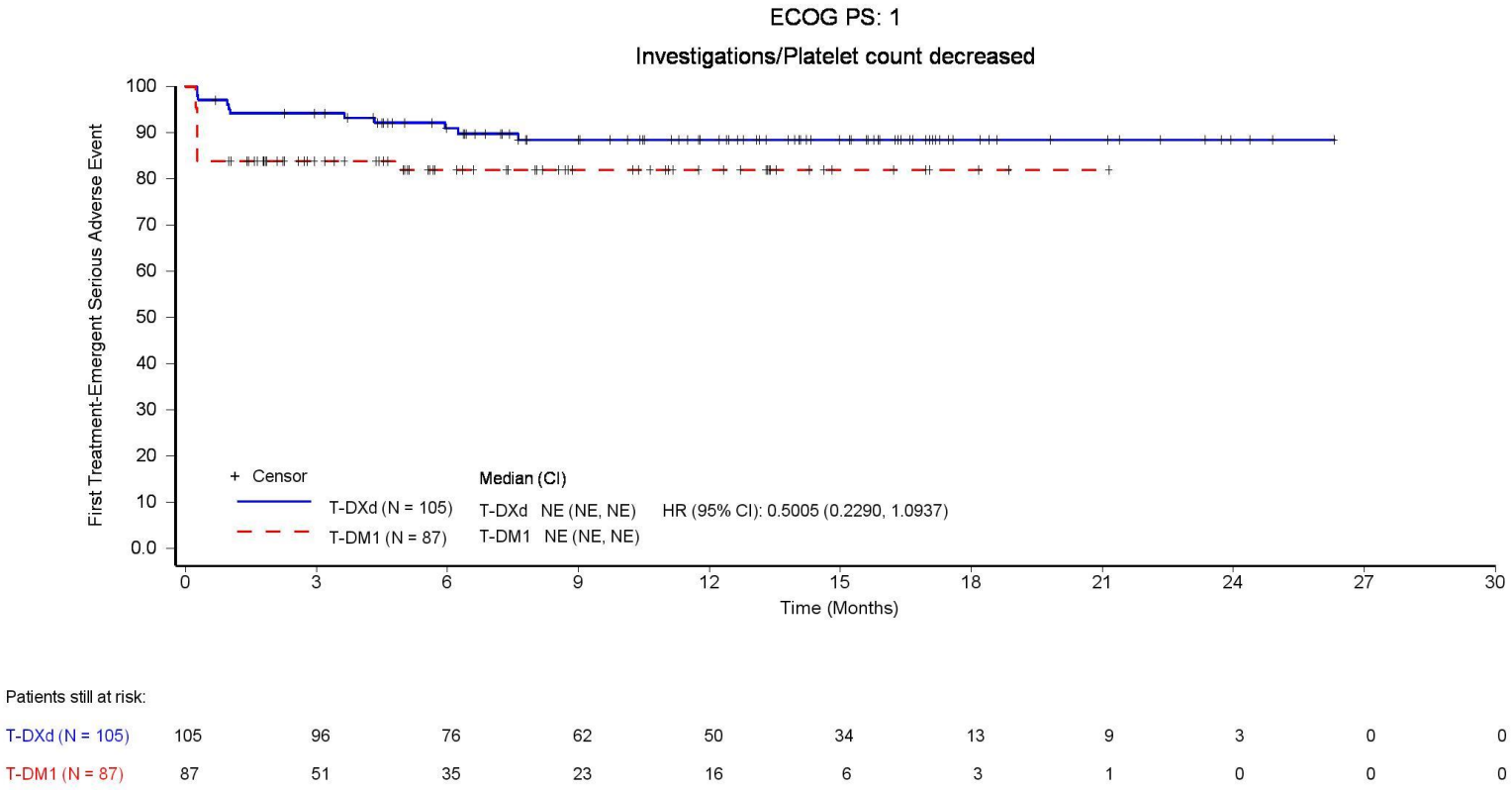


Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „ECOG PS“, Kategorie „1“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

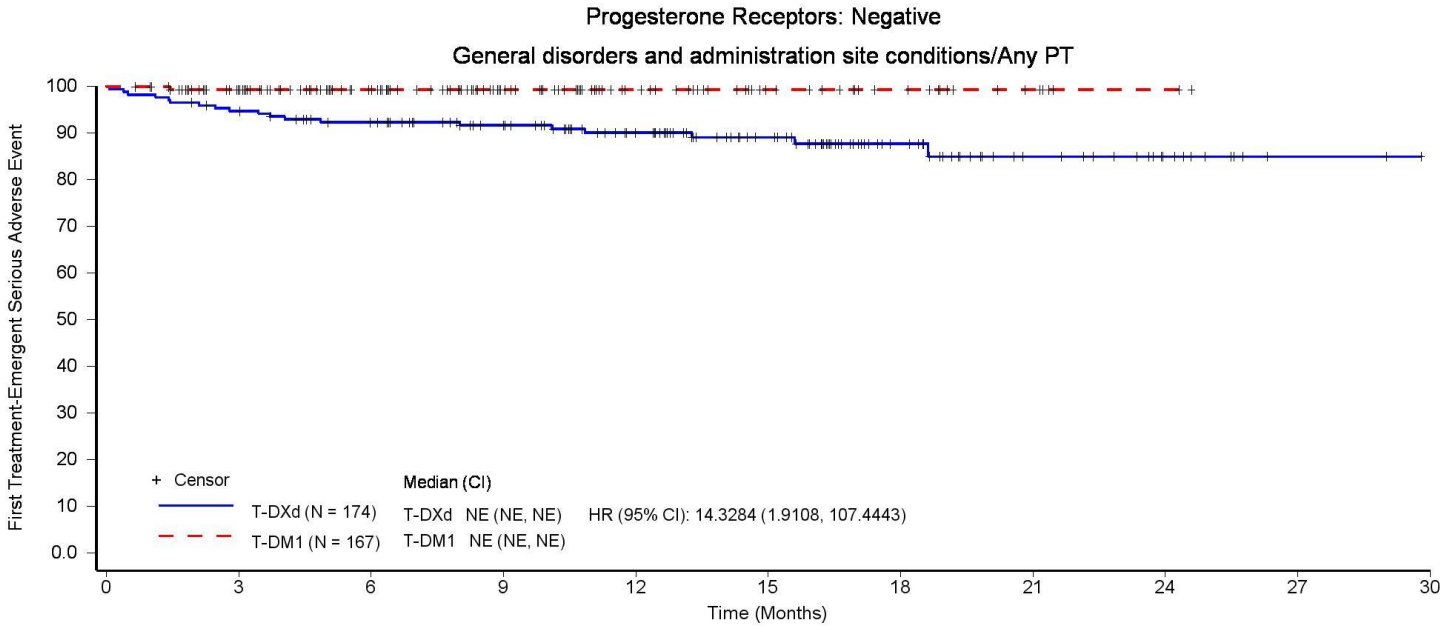


Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Negativ“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

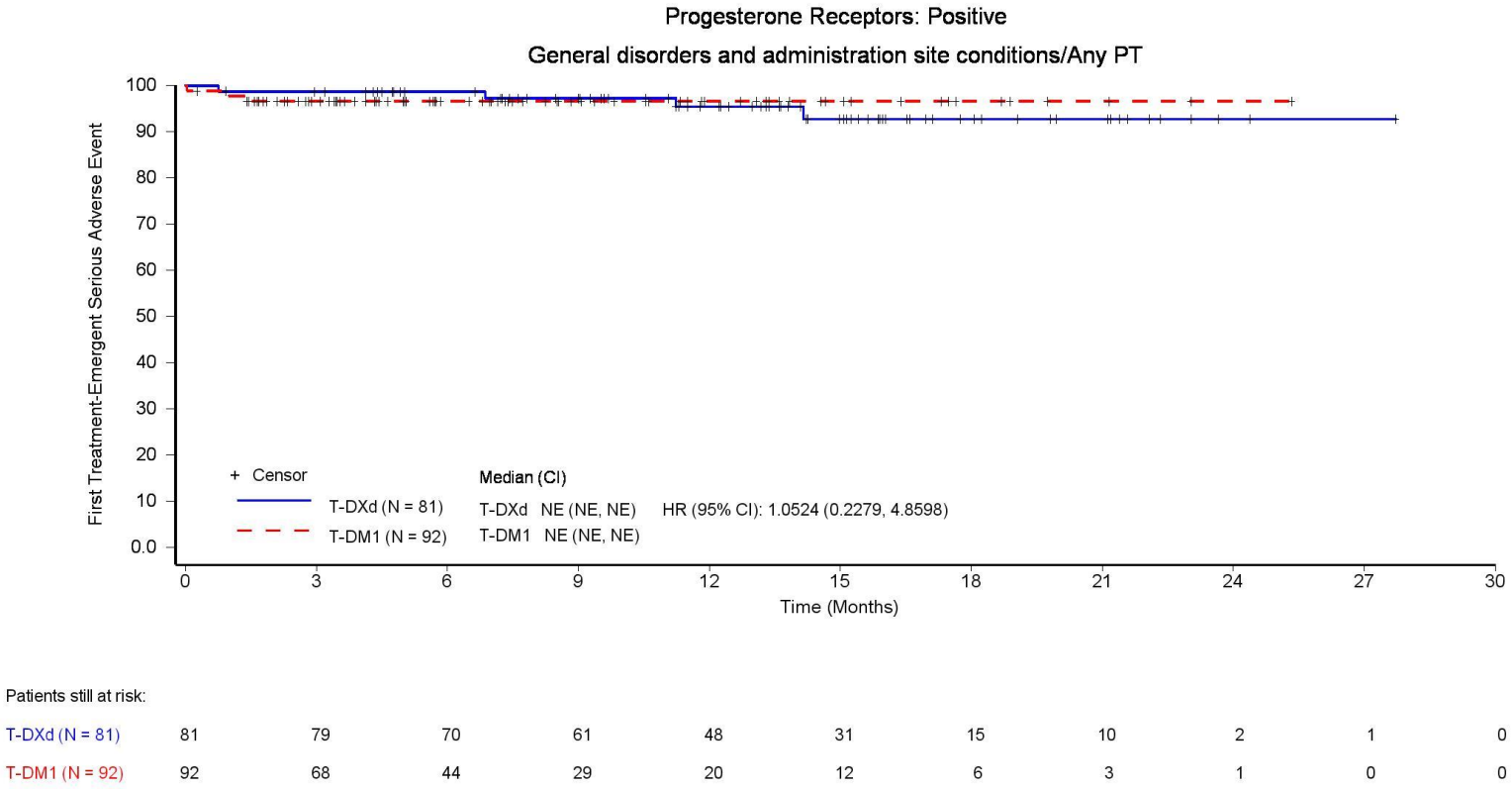


Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Progesteronrezeptor-Status“, Kategorie „Positiv“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

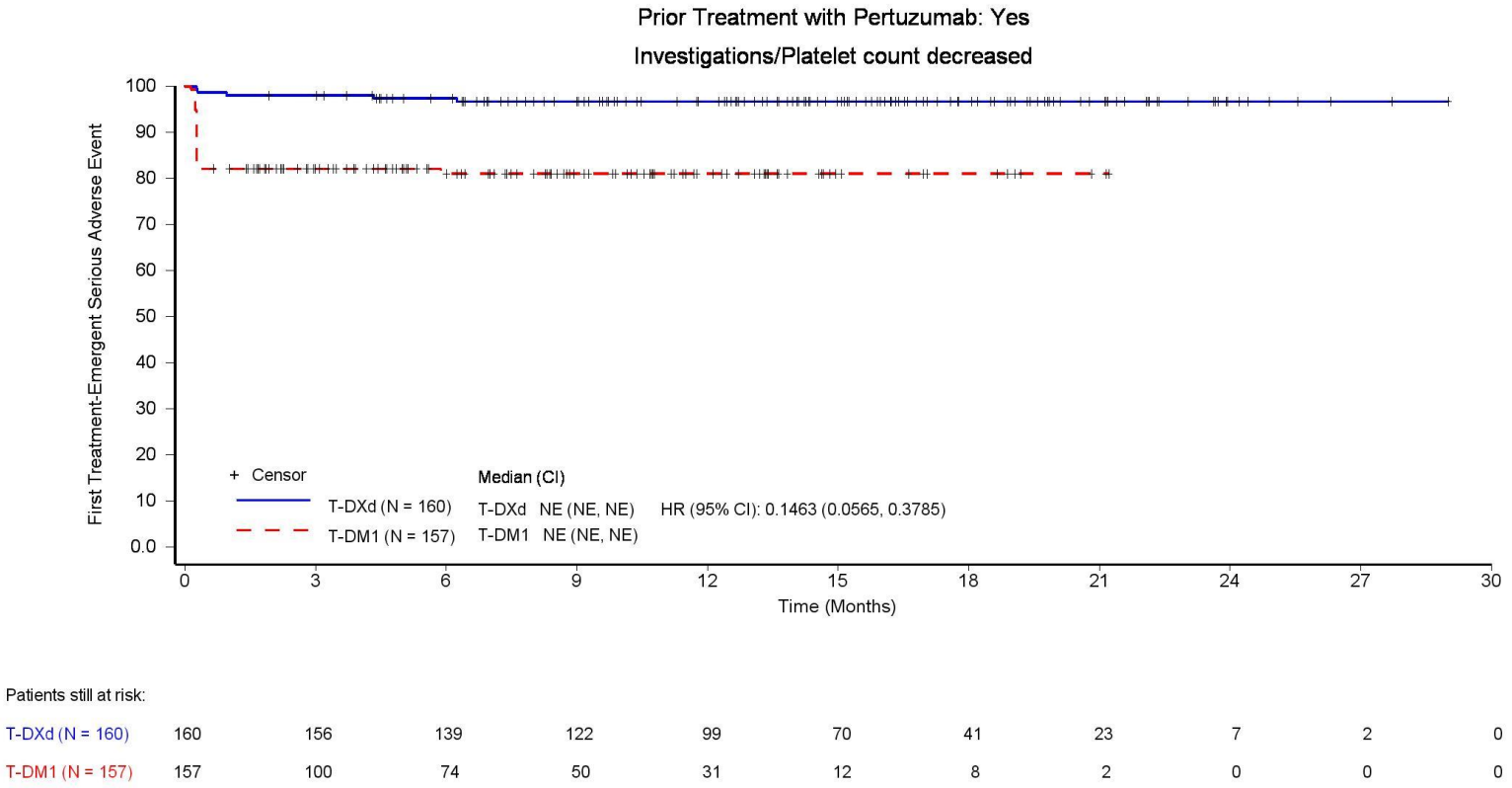


Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Ja“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

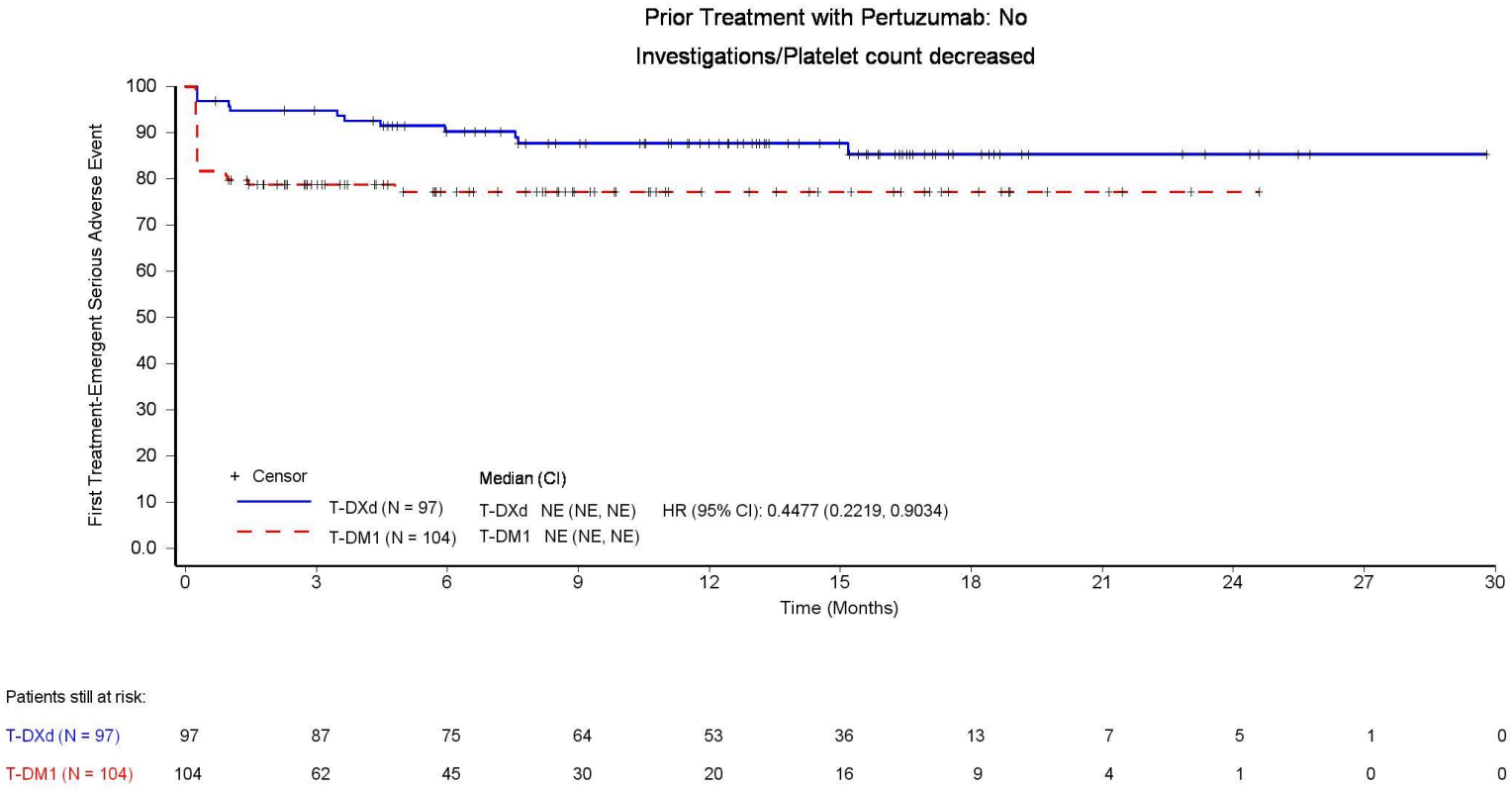


Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Vorbehandlung mit Pertuzumab“, Kategorie „Nein“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

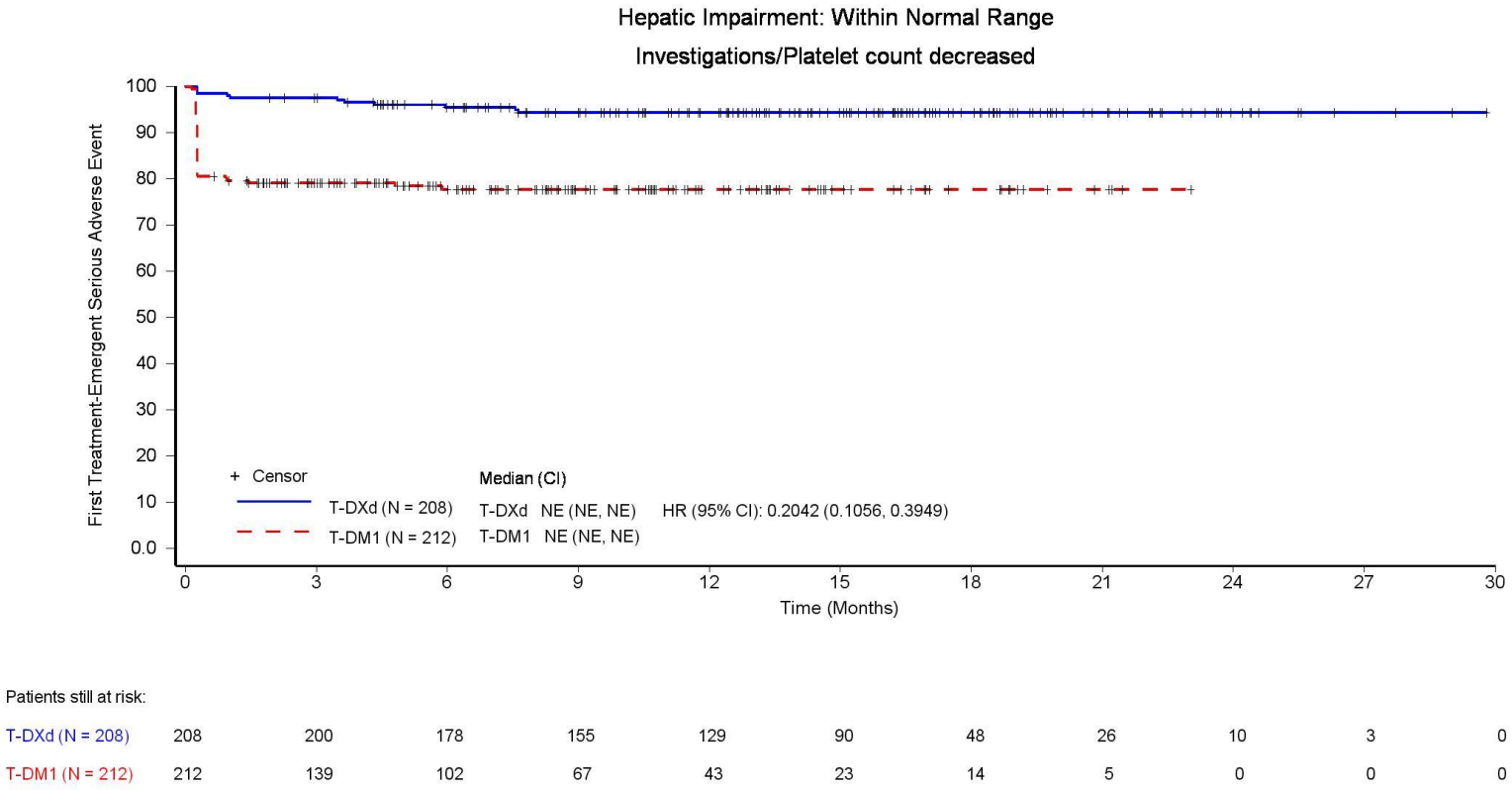


Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Keine Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

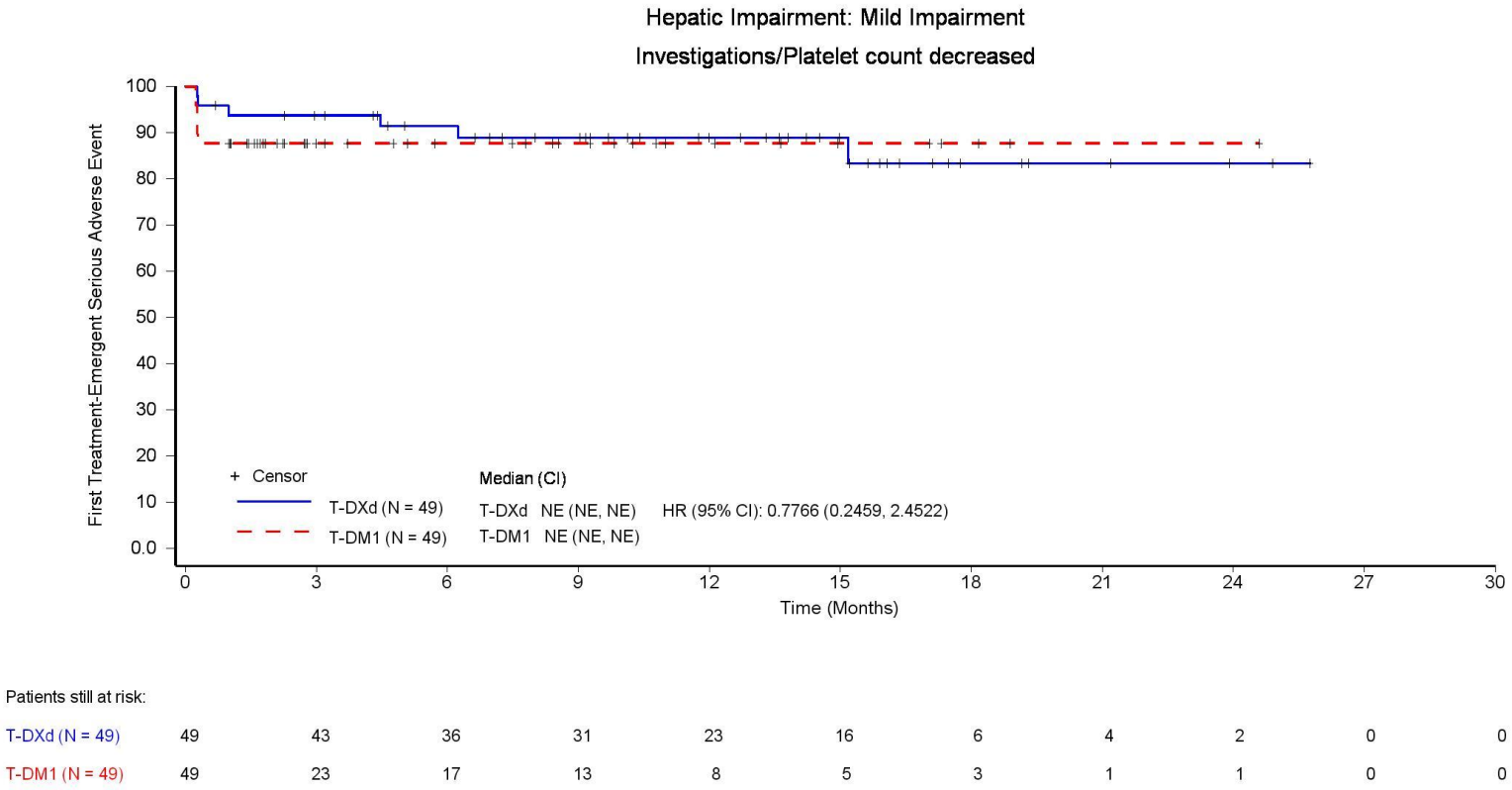


Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Analysen für die Subgruppe „Leberschädigung zur Baseline“, Kategorie „Milde Schädigung“ der SOC „Untersuchungen“ und PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ der schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT DESTINY-Breast03. N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset, NE: nicht bestimmbar, HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall.

4.3.1.3.12.2.5 Gesamtraten UE von besonderem Interesse – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 trat bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse auf.

4.3.1.3.12.2.6 Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 trat bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) von besonderem Interesse auf.

4.3.1.3.12.2.7 Schwere unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 trat bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse auf.

4.3.1.3.12.2.8 Nicht schwere unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Subgruppenanalysen

In der Studie DESTINY-Breast03 trat bei keinem Subgruppenmerkmal ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtraten nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse auf.

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).

- DESTINY-Breast03 (4, 7, 113-116)

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 4-95: 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-96: 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 4-97: 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 4-98: 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 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
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 4.3.1.3.12.***

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.

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

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 4-101: 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 4-102: 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 4-103: 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 4.3.1.3.12.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Vorliegende Evidenz

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) erfolgte anhand der pivotalen RCT Studie DESTINY-Breast03. Hierbei handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign mit einer Gesamtanzahl von 524 Studienteilnehmer*innen. In der Studie

DESTINY-Breast03 wurden Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von T-DXd im direkten Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, untersucht. DESTINY-Breast03 ist gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“) zuzuordnen. Aufgrund dieser hohen Evidenzstufe ist die Studie DESTINY-Breast03 bestmöglich geeignet, um den Zusatznutzen von T-DXd für die vorliegende Indikation abzuleiten.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Patient*innen, die alle Kriterien für den Studieneinschluss der Studie DESTINY-Breast03 erfüllten, wurden in einem 1:1-Verhältnis randomisiert einer Behandlung mit T-DXd bzw. T-DM1 zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das interaktive Web/Voice Response System (engl. interactive web/response system, IxRS) verwendet, das jeder Patientin einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd bzw. T-DM1) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war.

Die Studienmedikationen wurden in der Initialdosis als intravenöse Infusion über 90 Minuten verabreicht. Für die Berechnung der Initialdosis wurde das Gewicht der Patient*innen zur Baseline als Ausgangswert herangezogen und entsprechend für T-DXd mit 5,4 mg/kg und für T-DM1 mit 3,6 mg/kg Köpergewicht initiiert. Sofern nach der ersten Dosis keine infusionsbedingten Reaktionen auftraten, wurden die Folgedosen beider Studienbehandlungen alle 21 Tage (±2 Tage) für mindestens 30 Minuten infundiert. Die Patient*innen im Verumarm wurden gemäß der Produktinformation für Enhertu® im vorliegenden Anwendungsgebiet und daher entsprechend der klinischen Praxis behandelt (1). Bei Patient*innen, die in den Kontrollarm mit T-DM1 randomisiert wurden, erfolgte die Verabreichung des Medikaments und die Überwachung der Patient*innen ebenfalls in Übereinstimmung mit der entsprechenden Produktinformation (26).

Die Dauer der Studie DESTINY-Breast03 war patientenindividuell, sodass zur Auswertung der Ergebnisse Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Die Studie wurde gemäß den Dosierungskriterien fortgesetzt, sofern es nicht zur radiologisch festgestellten Krankheitsprogression kam oder bis zum Abbruch der Therapie bedingt durch inakzeptable Toxizität, auf Wunsch der Studienteilnehmer*in, auf Basis der Entscheidung des Prüfarztes oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine offene Phase III-Studie. Weder die Studienteilnehmer*innen noch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Therapie verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich einerseits auf den Unterschieden der Verabreichungsprotokolle. So muss T-DXd in Dextrose rekonstituiert werden

(Kochsalzlösung ist kontraindiziert) und T-DM1 muss in Kochsalzlösung rekonstituiert werden (Dextrose ist hierbei kontraindiziert). Andererseits wurde das nicht verblindete Design aufgrund der unterschiedlichen Richtlinien für das Toxizitätsmanagement und des Schemas zur Dosisreduzierung der Studienmedikamente gewählt. Um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, wurde der Sponsor Daiichi-Sankyo für die aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet. Aufgrund der signifikant besseren Wirksamkeit von T-DXd unterschied sich die mediane Behandlungsdauer für Patient*innen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd behandelt wurden im Vergleich zu Patient*innen, die eine Kontrolltherapie mit T-DM1 erhielten. Die Gabe von Placebo-Infusionen zur Angleichung der Behandlungsdauer wird vor diesem Hintergrund für Patient*innen mit einer solchen belastenden progressiven Erkrankung als ethisch nicht vertretbar angesehen. Gemäß den genannten Aspekten zur fehlenden Verblindung der Studie führt dies nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene. Das offene Studiendesign wird jedoch bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer*innen und das Safety Analysis Set (SAS) bestand aus allen randomisierten Studienteilnehmer*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten. Es wurden jeweils alle Patient*innen des FAS in die Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Der Endpunkt Sicherheit wurde anhand des SAS ausgewertet. Hierfür wurden die Studienteilnehmer*innen nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Die Abweichung zwischen dem FAS und dem SAS beträgt für den Verumarm mit T-DXd 1,5 % (4/261 Patient*innen) und für den Kontrollarm mit T-DM1 0,8 % (2/263 Patient*innen). Diese Abweichung liegt unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Demnach wurde auch für den Endpunkt Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Studie DESTINY-Breast03 wurde in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll, mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH-Vorgaben (engl. International Council for Harmonisation, ICH), nach den Vorgaben guter klinischer Praxis (engl. good clinical practice, GCP) und geltenden gesetzlichen Anforderungen durchgeführt. Die hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) gewährleistet. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Verwendung multinationaler klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine detaillierte Beschreibung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.

Aus den genannten Gründen ist die Studienqualität der herangezogenen Studie DESTINY-Breast03 im Hinblick auf Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität als

hoch einzuschätzen. Das Verzerrungspotenzial der Studie DESTINY-Breast03 ist somit als niedrig anzusehen und geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit abzubilden.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene

Die Validität aller im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch zu bewerten. Eine detaillierte Beschreibung hierzu erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Gesamtüberleben (OS)

Das Versterben einer Patientin, das als Ereignis dem Endpunkt Gesamtüberleben zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Da demnach beim Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und birgt ein niedriges Verzerrungspotenzial sowie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Entsprechend kann die Aussagesicherheit des therapeutischen Nutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben als Hinweis kategorisiert werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Tumoransprechen durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) anhand der international akzeptierten und standardisierten Kriterien für die Bewertung des Ansprechens einer Behandlung bei soliden Tumoren (engl. response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), Version 1.1 ausgewertet. Alle während der Studie erhobenen Daten dieser Endpunkte wurden hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligte Gutachter an eine zentrale Stelle übermittelt. Der Einsatz des BICR kann potenzielle systematische Verzerrungen und die Messvariabilität erheblich verringern, da die Bewertungen ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen erfolgen (35). Das PFS wurde ebenfalls durch die Beurteilung der Bildgebung durch den Prüfarzt ausgewertet, was in Ergänzung zur BICR-Bewertung eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts darstellt. Insgesamt kann für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen (gemäß BICR-Beurteilung) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen werden, woraus sich ein Hinweis auf die Ableitung zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens ergibt.

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung spielt das offene Studiendesign eine untergeordnete Rolle. Regionale Unterschiede im Versorgungskontext können allerdings ein gewisses Verzerrungspotenzial bergen. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden mit einer folglich mäßigen Sicherheit der Ergebnisse. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für die Ableitung zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens.

EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 & QLQ-BR23

Bei dem generisch anzuwendenden EQ-5D sowie bei den krebs- bzw. brustkrebsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 handelt es sich um validierte und standardisierte Instrumente, die in klinischen Studien regelhaft zum Einsatz kommen. In der Studie DESTINY-Breast03 wurde der Fragebogen EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset des QLQ-BR23 zur Auswertung im vorliegenden Nutzendossier herangezogen wurde. Bei diesen Endpunkten zur Symptomatik (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 Symptomskalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 Funktionsskalen), die auf der Selbsteinschätzung der Patient*innen beruhen (engl. patient reported outcome, PRO), kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Um das Verzerrungspotenzial dennoch zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Studienteilnehmer*innen am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren bewertet. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann hinsichtlich der genannten Endpunkte nicht gänzlich ausgeschlossen werden, sodass eine mäßige Ergebnissicherheit vorliegt, aus der sich ein Anhaltspunkt für die Ableitung zum Ausmaß des Zusatznutzens ergibt.

Sicherheit

Bei unerwünschten Ereignissen (UE) und UE von besonderem Interesse ist die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines schwerwiegenden UE (SUE) genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial minimiert werden. Gleichwohl kann bei Therapieabbrüchen aufgrund UE aufgrund der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, das Verzerrungspotenzial reduziert werden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit jedoch als hoch anzusehen und daher mit einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit verbunden. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für die Ableitung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

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 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 Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, erfolgte anhand direkter Vergleiche der Studie DESTINY-Breast03. Es werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen, Gesamthospitalisierung, allgemeiner Gesundheitszustand (ermittelt anhand der EQ-5D VAS), der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Endpunktkategorie Morbidität), der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität) und für die Endpunkte der Sicherheit betrachtet. Sämtliche Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (21.05.2021) der Studie.

Tabelle 4-106: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie **DESTINY-Breast03**	**T-DXd** **(N = 261)**	**T-DM1** **(N = 263)**	**Behandlungseffekt** **T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamt-überleben (OS) [a]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,5546 [0,3587; 0,8576] p-Wert	**Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
			0,007172	
Progressions-freies Überleben (PFS) [a, b]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [18,5; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] 6,8 [5,6; 8,2]	HR [95 %-KI] 0,2840 [0,2165; 0,3727] p-Wert < 0,000001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Tumoransprechen [b]				
Gesamt-ansprechrate (ORR) [c]	n (%) 208 (79,7)	n (%) 90 (34,2)	OR [95 %-KI] 7,54 [5,08; 11,20] RR [95 %-KI] 2,33 [1,95; 2,78] ARR [95 %-KI] 0,455 [0,376; 0,534] p-Wert < 0,0001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** [e]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) [d]	Median (Monate) [95 %-KI] 2,7 [2,0; 2,8]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [8,1; n.b.]	HR [95 %-KI] 2,6378 [2,0556; 3,3848] p-Wert < 0,0001	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** [e]
Dauer des Ansprechens (DoR) [d]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [20,3; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [12,6; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6076 [0,3877; 0,9523] p-Wert 0,0289	**Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

b: PFS sowie alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen wurde gemäß BICR beurteilt.

c: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodels. RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

d: HR berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

e: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kehrwerte der entsprechenden Schwellenwerte der methodischen Vorgaben des IQWiG verwendet.

Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; BICR: engl. blinded independent central review; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrate; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion; STD: Standardabweichung; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; HR: Hazard Ratio; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (Endpunktkategorie Mortalität), Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Endpunktkategorie Morbidität) der Studie DESTINY-Breast03 sind in Tabelle 4-106 zusammengefasst.

Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Es konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bzgl. einer deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebens zum Vorteil von mit T-DXd behandelten Patient*innen erreicht werden (HR = 0,5546; 95 %-KI [0,3587; 0,8576]; p = 0,007172). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des G-BA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in der dargestellten und bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer mindestens moderaten, wenn nicht sogar erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (9). Das Gesamtüberleben, als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie, ist von hoher Patientenrelevanz und spielt daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens eine wesentliche Rolle.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eine Krankheitsprogression ist für Patient*innen in der vorliegenden Indikation von besonderer Bedeutung. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung stellt eine angemessene Reaktion auf die reale und dem Patient*innen 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 (10). Erschwerend kann das Fortschreiten des Tumors mit einer verstärkten Symptomlast in Verbindung gebracht werden, aus der weitere negative Konsequenzen bezüglich der Lebensqualität hervorgehen können (11). Hieraus erschließt sich eindrücklich die Bedeutsamkeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzgl. der Vermeidung einer sich verschlechternden Morbidität und damit dem Erhalt der Lebensqualität, was für Patient*innen von unmittelbarer Relevanz ist.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit gemäß BICR-Beurteilung wurde im Verumarm unter Behandlung mit T-DXd nicht erreicht (95 %-KI [18,5; n.b.]). Unter der Behandlung mit T-DM1 wurde die mediane progressionsfreie Überlebenszeit nach 6,8 Monaten erlangt (95 %-KI [5,6; 8,2]). Somit zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Verbesserung des PFS in Folge einer Therapie mit T-DXd (HR = 0,2840; 95 %-KI [0,2165; 0,3727]; p < 0,000001), sodass das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden gegenüber der Kontrollgruppe mit T-DM1-behandelten Patient*innen drastisch reduziert war. Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des GBA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in

der dargestellten nachhaltigen und großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (9). Dieses Ergebnis wird auch durch die Analyse des PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt bestätigt, die in Ergänzung zur BICR-Bewertung eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen besitzt in seinen gewählten Operationalisierungen ähnlich wie das PFS eine hohe Patientenrelevanz: Neben der klinischen Bedeutung dieses Endpunktes zur Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit sowie zur weiteren Therapieentscheidung, vermittelt auch das Tumoransprechen eine Vermeidung der sich verschlechternden Morbidität und damit den Erhalt der Lebensqualität der Betroffenen. Auch die Beurteilungen zum Endpunkt Tumoransprechen wurden gemäß BICR durchgeführt, was eine hohe Ergebnissicherheit gewährt.

Im Verumarm wurde eine bestätigte Gesamtansprechrate (ORR) von 79,7 % (95 %-KI [74,3; 84,4]; 208/261 Patient*innen) erreicht, wobei die ORR im Kontrollarm nur 34,2 % (95 %-KI [28,5; 40,3]; 90/263 Patient*innen) betrug. Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit T-DXd bzgl. der bestätigten Gesamtansprechrate (OR = 7,54; 95 %-KI [5,08; 11,20]; RR = 2,33; 95 %-KI [1,95; 2,78]; ARR = 0,455; 95 %-KI [0,376; 0,534]; $p < 0,0001$). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Gesamtansprechrate ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8) und zeigt eine nachhaltige, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (9)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen für mit T-DXd-behandelte Patient*innen betrug 2,7 Monate (95 %-KI [2,0; 2,8]), wobei diese mit einer T-DM1-Therapie nicht bestimmbar war (95 %-KI [8,1; n.b.]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten einer Therapie mit T-DXd (HR = 2,6378; 95 %-KI [2,0556; 3,3848]; $p < 0,0001$). Patient*innen, welche mit T-DXd behandelt wurden, erfuhren somit ein wesentlich schnelleres Ansprechen auf die Therapie, was einen erheblichen Therapieerfolg darstellt. Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Zeit bis zum Ansprechen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (8).

Die mediane Dauer des Ansprechens hingegen wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (T-DXd: 95 %-KI [20,3; n.b.] bzw. T-DM1: 95 %-KI [12,6; n.b.]). Die Dauer des Tumoransprechens, d.h. die Dauer zwischen dem ersten Ansprechen bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aus beliebiger Ursache, war unter T-DXd-Therapie statistisch signifikant verlängert gegenüber Patient*innen, die mit T-DM1 behandelt wurden (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3877; 0,9523]; $p = 0,0289$). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die **Dauer des Ansprechens ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von T-DXd (8).

Zusammenfassend zeigt das zu bewertende Arzneimittel T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 über alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen hinweg eine überlegene Wirksamkeit für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

Tabelle 4-107: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamt-hospitalisierung [a, b]	n (%) 18 (6,9) Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	n (%) 19 (7,2) Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,9303 [0,4880; 1,7733] p-Wert 0,8261	Kein Zusatznutzen belegt
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) [a, b, c]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [24,6; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [16,9; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6438 [0,4495; 0,9221] p-Wert 0,0153	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; VAS: engl. visual analogue scale, visuelle Analogskala; KM: Kaplan-Meier.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, der Studie DESTINY-Breast03 entsprechen der Endpunktkategorie Morbidität und sind in Tabelle 4-107 zusammengefasst.

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung wurden für den Beobachtungszeitraum im Verumarm mit T-DXd 18/261 Hospitalisierungen (6,9 %) verzeichnet, während die Anzahl der Hospitalisierungen in der Kontrollgruppe (T-DM1) mit 19/263 Patient*innen (7,2 %) ähnlich war. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Es bestand kein relevanter Behandlungseffekt zwischen der T-DXd-Therapie und der T-DM1-Behandlung (HR = 0,9303; 95 %-KI [0,4880; 1,7733]; p = 0,8261). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG lässt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung kein Zusatznutzen belegen (8).

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Hinsichtlich des Endpunkts allgemeiner Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, wurde die mediane Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) des Skalenwertes unter der Behandlung mit T-DXd nach 24,6 Monaten (95 %-KI [17,9; n.b.]) erreicht, während diese mit der Kontrollbehandlung T-DM1 bei 15,2 Monaten (95 %-KI [11,7; 20,5]) lag. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der robusteren Ergebnisse hoch, da eine Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten registriert werden musste. Das Risiko, eine bedeutsame sowie anhaltende Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erfahren, konnte bei den Brustkrebspatient*innen durch die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 somit statistisch signifikant reduziert werden (HR = 0,7081; 95 %-KI [0,5270; 0,9514]; p = 0,0212). Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (8).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Tabelle 4-108: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen [c]				
Fatigue	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [16,7; n.b.]	0,8858 [0,6388; 1,2283] 0,4620	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	7,9 [4,4; 12,5]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,2169 [1,6684; 2,9458] < 0,0001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Schmerz	18,5 [16,4; n.b.]	21,0 [10,7; n.b.]	0,8811	Kein Zusatznutzen belegt

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
			[0,6631; 1,1708] 0,3762	
Dyspnoe	n.b. [n.b. ; n.b.]	20,5 [16,1; n.b.]	0,7881 [0,5545; 1,1201] 0,1822	Kein Zusatznutzen belegt
Insomnie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,6545 [0,4693; 0,9129] 0,0116	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
Appetitlosigkeit	16,4 [9,8; n.b.]	19,1 [13,8; n.b.]	1,4637 [1,0963; 1,9542] 0,0100	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Obstipation	16,5 [13,2; 22,6]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1457 [0,8613; 1,5240] 0,3462	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1080 [0,7170; 1,7121] 0,6458	Kein Zusatznutzen belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	n.b. [24,0; n.b.]	n.b. [17,8; n.b.]	0,6552 [0,4553; 0,9428] 0,0214	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen [c, d]				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	1,0598 [0,7298; 1,5391] 0,7603	Kein Zusatznutzen belegt
Brustsymptome	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,7400 [0,4513; 1,2135] 0,2313	Kein Zusatznutzen belegt
Armsymptome	n.b. [n.b.; n.b.]	23,7 [23,7; n.b.]	0,4536 [0,3000; 0,6857] 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**
Verärgert durch Haarausfall	n.b. [12,4; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	4,7108 [1,3785; 16,099] 0,0068	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung. Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier.				

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 der Studie DESTINY-Breast03 werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und sind in Tabelle 4-108 zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung. Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG und der VerfO des G-BA ergibt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (8, 9).

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Tabelle 4-109: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 261)**	**T-DM1 (N = 263)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	**Median (Monate) [95 %-KI] [a]**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]**	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen [c]				
Allgemeiner Gesundheitszustand	17,5 [13,6; n.b.]	15,2 [10,0; 20,5]	0,8586 [0,6541; 1,1270] 0,2677	Kein Zusatznutzen belegt
Physische Funktion	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [20,5; n.b.]	0,8586 [0,5765; 1,2788] 0,4475	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	n.b. [16,4; n.b.]	13,8 [10,0; 20,5]	0,7028 [0,5292; 0,9333] 0,0143	**Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen**
Emotionale Funktion	25,6 [19,4; n.b.]	n.b. [15,2; n.b.]	0,8065 [0,5773; 1,1268] 0,2086	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	19,6 [15,4; 14,8]	14,1 [10,1; 20,7]	0,6344 [0,4775; 0,8428] 0,0016	**Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen**
Soziale Funktion	18,2 [15,1; n.b.]	15,2 [11,7; n.b.]	0,8689 [0,6558; 1,1512] 0,3230	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen [c, d]				
Körperbild	23,7 [19,4; n.b.]	25,4 [n.b.; n.b.]	1,1321 [0,8030; 1,5963] 0,4838	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Funktion	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,9791 [0,6660; 1,4393] 0,9282	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelles Vergnügen	n.b. [13,4; n.b.]	n.b. [18,0; n.b.]	3,1457 [1,0127; 9,7713] 0,0406	Kein Zusatznutzen belegt[e]
Zukunftsperspektive	n.b. [24,3; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	0,8058 [0,5476; 1,1857] 0,2736	Kein Zusatznutzen belegt
a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.				

Studie DESTINY-Breast03	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	Median (Monate) [95 %-KI] [a]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [b]	
b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin. c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. e: Da diese Frage nur von sehr wenigen Patient*innen beantwortet wurde, kann ein möglicher Unterschied zwischen den Therapiearmen nicht abschließend beurteilt werden. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung. Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.				

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (inkl. Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“) und EORTC QLQ-BR23 der Studie DESTINY-Breast03 werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet und sind in Tabelle 4-109 zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Die medizinische Relevanz der bestätigten Verschlechterung ist aufgrund der größeren Dauerhaftigkeit des Effekts höher als die erstmalige Verschlechterung.

Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für die Funktionsskalen (inkl. Allgemeiner Gesundheitszustand) des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (8). Laut § 5 Absatz 7 der VerfO des G-BA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer spürbaren Linderung der Erkrankung, welche sich in diesem Fall auf die Lebensqualität der Patient*innen bezieht (9).

Sicherheit

Tabelle 4-110: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)** **n (%)**	**T-DM1 (N = 261)** **n (%)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1** **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
Gesamtraten UE				
UE	256 (99,6)	249 (95,4)	1,50 [1,26; 1,79] < 0,0001	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	49 (19,1)	47 (18,0)	0,74 [0,49; 1,11] 0,1459	
UE die zum Therapieabbruch führten	35 (13,6)	19 (7,3)	1,12 [0,64; 1,98] 0,6844	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	134 (52,1)	126 (48,3)	0,79 [0,62; 1,02] 0,0836	
UE die zum Tod führten	5 (1,9)	5 (1,9)	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708	
UE nach Schweregrad				
CTCAE Grad 1 (Leichte UE)	255 (99,2)	239 (91,6)	1,52 [1,27; 1,81] < 0,0001	Kein größerer oder geringerer Schaden
CTCAE Grad 2 (Moderate UE)	225 (87,5)	195 (74,7)	1,24 [1,03; 1,51] 0,0217	
CTCAE Grad 3 (Schwere UE)	130 (50,6)	125 (47,9)	0,79 [0,62; 1,01] 0,0732	
CTCAE Grad 4 (Lebensbedrohliche UE)	13 (5,1)	15 (5,7)	0,68 [0,32; 1,44] 0,3127	
CTCAE Grad 5 (Tod)	5 (1,9)	5 (1,9)	0,76 [0,22; 2,68] 0,6708	

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.

a: Hazard Ratio mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

Studie DESTINY-Breast03	**T-DXd (N = 257)**	**T-DM1 (N = 261)**	**Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1**	**Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen**
	n (%)	**n (%)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]**	
Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events.				

Für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UE) dokumentiert, die während der Studie bei den Patient*innen auftraten (Tabelle 4-110). Beim Vergleich zwischen der Therapie mit T-DXd und der T-DM1-Behandlung zeigte sich für das Auftreten von schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 ein starker numerischer Vorteil zugunsten einer Behandlung mit T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,79; 95 %-KI [0,62; 1,02]; p = 0,0836). Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz konnte allerdings kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Insgesamt deutet sich somit für schwere, lebensbedrohliche sowie zum Tod führende UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein verbessertes Sicherheitsprofil der Therapie mit T-DXd im Vergleich zur Behandlung mit T-DM1 an.

Für das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE) ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR = 0,74; 95 %-KI [0,49; 1,11]; p = 0,1459). Für UE, die zum Therapieabbruch führten (HR = 1,12; 95 %-KI [0,64; 1,98]; p = 0,6844), bzw. für UE, die zum Tod führten (HR = 0,76; 95 %-KI [0,22; 2,68]; p = 0,6708), ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen. Zusammenfassend ist für die wichtigen Sicherheitsanalysen wie SUE oder Abbruch bzw. Tod wegen UE kein relevanter Unterschied zwischen der Therapie mit T-DXd und mit T-DM1 festzustellen. T-DXd besitzt demnach für diese Endpunkte ein balanciertes Sicherheitsprofil, welches mit dem der Kontrolltherapie T-DM1 vergleichbar ist. Entsprechend ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit insgesamt kein belegbarer Zusatznutzen, aber auch kein Nachteil bzw. kein höherer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd basiert auf den Ergebnissen der zweiarmigen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III-Studie DESTINY-Breast03, die gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studien) zuzuordnen ist (9).

Für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, konnte in diversen Endpunktkategorien eine entscheidende Verbesserung des therapeutisch relevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 abgeleitet werden. Insbesondere für das Gesamtüberleben (OS) konnte durch die Verzögerung des Ereignisses „Tod“ durch die

Behandlung mit T-DXd ein enormer und klinisch bedeutsamer Überlebensvorteil für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs herausgestellt werden. Das Gesamtüberleben als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie ist von hoher Patientenrelevanz und spielt daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens eine wesentliche Rolle. Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Tumoransprechen werden ergänzend als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Anhand der statistisch signifikanten Ergebnisse zum PFS in der Kategorie Morbidität lässt sich ein erheblicher Vorteil hinsichtlich der Krankheitsprogression der Brustkrebspatienten unter Therapie mit T-DXd erkennen, wobei ebenfalls für die Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen konsistent eine überlegene Wirksamkeit festgestellt wurde.

Weiterhin zeigte sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sowie in der Gesamtschau der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 ein geringer Zusatznutzen für T-DXd. Für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) wurde zusammenfassend ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrolltherapie mit T-DM1 festgestellt. Eine Verbesserung der Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und Nebenwirkungen ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein übergeordnetes Therapieziel für Patient*innen mit einer derart schweren und progressiven Erkrankung. In Bezug auf die Endpunkte der Sicherheit ergab sich insgesamt ein balanciertes sowie gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 zeigen einen deutlichen patientenrelevanten Vorteil von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1, sodass T-DXd erfolgreich den therapeutischen Bedarf in der vorliegenden Indikation deckt. T-DXd vergrößert die therapeutischen Möglichkeiten der Brustkrebspatient*innen in der zweiten metastasierten Therapielinie erheblich. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzens ergibt sich entsprechend für T-DXd in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber T-DM1.

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 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	**Beträchtlicher Zusatznutzen**

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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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 2006[20]) 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

[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.
[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.

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-292/-293, Datum des Gespräches: 07.02.2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-078, Datum des Gespräches: 18.06.2020.
4. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03, Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 antibody Drug Conjugate, versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with Trastuzumab and Taxane, Clinical Study Report Version 1.0, 4 November 2021.
5. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03, Clinical Study Protocol Version 6.0, 25 September 2020.
6. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03, Statistical Analysis Plan (SAP) Version 1.3, 24 June 2021.
7. Cortes J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2022;386(12):1143-54.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses, Stand 25. Juni 2022.
10. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. Recent Results Cancer Res. 2018;210:13-33.
11. 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.
12. 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.
13. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. Front Oncol. 2018;8:89.
18. 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.
19. 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.
20. Bon G, Pizzuti L, Laquintana V, Loria R, Porru M, Marchio C, et al. Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study. Journal of experimental & clinical cancer research : CR. 2020;39(1):279.
21. Fabi A, Giannarelli D, Moscetti L, Santini D, Zambelli A, Laurentiis M, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2+ advanced breast cancer patients: does pretreatment with pertuzumab matter? Future Oncol. 2017;13(30):2791-7.
22. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothe F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. Br J Cancer. 2020;122(5):603-12.
23. Ocana A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. Breast Cancer Res. 2020;22(1):15.
24. Garcia-Alonso S, Ocana A, Pandiella A. Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond. Trends Cancer. 2020;6(2):130-46.
25. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer science. 2016;107(7):1039-46.
26. European Medicines Agency. Kadcyla® EPAR Produktinformation, Stand: 14.02.2022.
27. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
28. 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.
29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. Juni 2021.

30. 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.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 3.2022. May 2022.
32. 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.
33. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. 2022.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
35. Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(22):3791-6.
36. Amit O, Mannino F, Stone AM, Bushnell W, Denne J, Helterbrand J, et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. Eur J Cancer. 2011;47(12):1772-8.
37. 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.
38. Müller-Waldeck. Endpunkt Gesamt- oder progressionsfreies Überleben? Ärztliches Journal. 2018.
39. Smith I. Goals of Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer. Semin Oncol. 2006;33 Suppl 2:2-5.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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 Gesundhwes. 2013;107(2):120-8.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. 2010.
45. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. World J Clin Oncol. 2020;11(2):53-73.
46. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer. 2006;106(3):494-504.
47. Lage DE, El-Jawahri A, Fuh CX, Newcomb RA, Jackson VA, Ryan DP, et al. Functional Impairment, Symptom Burden, and Clinical Outcomes Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):747-54.

48. Nipp RD, El-Jawahri A, Moran SM, D'Arpino SM, Johnson PC, Lage DE, et al. The relationship between physical and psychological symptoms and health care utilization in hospitalized patients with advanced cancer. Cancer. 2017;123(23):4720-7.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin. 06.01.2022.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. 06.01.2022.
51. 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 SGB V - Tafamidis. 20.05.2021.
52. 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 - Tafamidis. 20.05.2021.
53. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
54. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
55. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.
56. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. Qual Life Res. 2021;30(3):647-73.
57. Payakachat N, Ali MM, Tilford JM. Can The EQ-5D Detect Meaningful Change? A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2015;33(11):1137-54.
58. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
59. Rummans TA, Clark MM, Sloan JA, Frost MH, Bostwick JM, Atherton PJ, et al. Impacting quality of life for patients with advanced cancer with a structured multidisciplinary intervention: a randomized controlled trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(4):635-42.
60. 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 SGB V - Trastuzumab Emtansin. 11.08.2020.
61. 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 Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung) (Therapiekosten), 11.08.2020.
62. 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 SGB V - Ribociclib. 20.08.2020.
63. 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 - Ribociclib. 20.08.2020.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib. 01.04.2021.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib. 01.04.2021.
66. 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.
67. 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.
68. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.
69. Salas M, Mordin M, Castro C, Islam Z, Tu N, Hackshaw MD. Health-related quality of life in women with breast cancer: a review of measures. BMC Cancer. 2022;22(1):66.
70. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
71. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50(4):441-50.
72. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the european organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. European Journal of Cancer. 1998;34(4):510-7.
73. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(10):2756-68.
74. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Questionnaires. 2022.
75. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. Eur J Cancer. 2008;44(13):1793-8.

76. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.
77. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M, et al. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. Health Qual Life Outcomes. 2016;14(1):167.
78. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(29):3307-29.
79. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6):713-23.
80. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012-39.
81. O'Donnell JF. Insomnia in cancer patients. Clinical Cornerstone. 2004;6(1):S6-S14.
82. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7.
83. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF, Goncalves AK. Pain and quality of life in breast cancer patients. Clinics (Sao Paulo). 2017;72(12):758-63.
84. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Schmerz. 2017.
85. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten Version 1.1. Januar 2014.
86. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31-49.
87. Nelly Adel PBB. Overview of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Evidence-Based Therapies. Supplements and Featured Publications. 2017;23(14).
88. Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Solid Tumors with a Focus on Trastuzumab Deruxtecan: Insights from an Italian Expert Panel. Cancers (Basel). 2022;14(4).
89. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung,Langversion 2.2. September 2020.
90. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Pflegeleitlinie Obstipation. 2004.
91. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). 2017.
92. Witte J, Mehlis K, Surmann B, Lingnau R, Damm O, Greiner W, et al. Methods for measuring financial toxicity after cancer diagnosis and treatment: a systematic review and its implications. Ann Oncol. 2019;30(7):1061-70.
93. Malhotra C, Harding R, Teo I, Ozdemir S, Koh GCH, Neo P, et al. Financial difficulties are associated with greater total pain and suffering among patients with advanced cancer: results from the COMPASS study. Support Care Cancer. 2020;28(8):3781-9.

94. Kalusche-Bontemps EM, Reuss-Borst M, Heussner P, Seifart U, Schilling G, Beck JD, et al. Survivorship - lebenslange Begleitung von Krebspatienten. Oncol Res Treat. 2015;38 Suppl 4:2-23.
95. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13.
96. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? Pharmacoeconomics. 2016;34(7):645-9.
97. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. Acta Oncol. 2011;50(2):187-93.
98. Chua AS, DeSantis SM, Teo I, Fingeret MC. Body image investment in breast cancer patients undergoing reconstruction: taking a closer look at the Appearance Schemas Inventory-Revised. Body Image. 2015;13:33-7.
99. Sherman KA, Woon S, French J, Elder E. Body image and psychological distress in nipple-sparing mastectomy: the roles of self-compassion and appearance investment. Psycho-oncology. 2017;26(3):337-45.
100. Assis MR, Marx AG, Magna LA, Ferrigno IS. Late morbidity in upper limb function and quality of life in women after breast cancer surgery. Braz J Phys Ther. 2013;17(3):236-43.
101. Morone G, Iosa M, Fusco A, Scappaticci A, Alcuri MR, Saraceni VM, et al. Effects of a multidisciplinary educational rehabilitative intervention in breast cancer survivors: the role of body image on quality of life outcomes. ScientificWorldJournal. 2014;2014:451935.
102. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, Toner B, Warner E, Malik N. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance. Psycho-oncology. 2016;25(1):66-76.
103. Kocan S, Gursoy A. Body Image of Women with Breast Cancer After Mastectomy: A Qualitative Research. J Breast Health. 2016;12(4):145-50.
104. Begovic-Juhant A, Chmielewski A, Iwuagwu S, Chapman LA. Impact of body image on depression and quality of life among women with breast cancer. J Psychosoc Oncol. 2012;30(4):446-60.
105. Pinto-Gouveia J, Duarte C, Matos M, Fraguas S. The protective role of self-compassion in relation to psychopathology symptoms and quality of life in chronic and in cancer patients. Clin Psychol Psychother. 2014;21(4):311-23.
106. Moreira H, Canavarro MC. A longitudinal study about the body image and psychosocial adjustment of breast cancer patients during the course of the disease. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2010;14(4):263-70.
107. Clarijs ME, Thurell J, Kuhn F, Uyl-de Groot CA, Hedayati E, Karsten MM, et al. Measuring Quality of Life Using Patient-Reported Outcomes in Real-World Metastatic Breast Cancer Patients: The Need for a Standardized Approach. Cancers (Basel). 2021;13(10).
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 900, Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 14.04.2020.
109. 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 SGB V - Talazoparib. 20.11.2020.
110. 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 - Talazoparib. 20.11.2020.
111. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 962, Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 28.08.2020.
112. Becker A.; Frauenfelder T. Pulmonale Komplikationen in der Chemotherapie. Radiologie. 2014;54(10) 1023–38.
113. ClinicalTrials.gov. 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.
114. EU Clinical Trials Register. 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. 2018.
115. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). JPRN-JapicCTI-183976 - DS-8201a Versus Ado Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. 2021.
116. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 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.
117. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03: Post-hoc Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen mit entsprechenden Subgruppenanalysen; EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Verlaufswerte mit MMRM (1. Datenschnitt vom 21. Mai 2021). 2022.
118. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03: Post-hoc Analysen zu den Endpunkten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D-5L VAS (1. Datenschnitt vom 21. Mai 2021). 2022.
119. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03: Post-hoc Analyse zu der Anzahl an vorherigen anti-HER2 Regimen (1. Datenschnitt vom 21. Mai 2021). 2022.
120. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03: Post-hoc Analysen zu den Endpunkten der Sicherheit (1. Datenschnitt vom 21. Mai 2021). 2022.
121. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03: Post-hoc Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, EQ-5D-5L VAS und Gesamthospitalisierung mit entsprechenden Subgruppenanalysen (1. Datenschnitt vom 21. Mai 2021). 2021.
122. 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.
123. 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.
124. Wuerstlein R, Ellis P, Montemurro F, Antón Torres A, Delaloge S, Zhang Q, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (mBC): Final results from KAMILLA Cohorts 1 (global) and 2 (Asia). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):1039-.

125. 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.
126. 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.
127. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
128. 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.
129. iOMEDICO AG. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020.
130. Hartkopf AD, Emons J, Lux MP, Taran F-A, Overkamp F, Tesch H, et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. Der Onkologe. 2020;26(6):530-41.
131. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Risk management plan summary. 2021.

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	24.06.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	–	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	89
2	Enhertu.mp.	1
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	61
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.	57
6	[1826843-81-5.rn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	100
8	remove duplicates from 7	78

Datenbankname	Ovid Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	212
2	Enhertu.mp.	13
3	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	64
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.	58
6	1826843-81-5.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	235
8	randomized controlled trial.pt.	571453
9	randomi#ed.mp.	1007702
10	placebo*.mp.	251277

11	8 or 9 or 10	1081463
12	7 and 11	26
13	limit 12 to (english or german)	25
14	remove duplicates from 13	24

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.06.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp trastuzumab deruxtecan/	641
2	(Trastuzumab adj3 Deruxtecan).mp.	685
3	Enhertu.mp.	58
4	(T-DXd or T DXd or TDXd).mp.	176
5	(fam-Trastuzumab-Deruxtecan or fam Trastuzumab Deruxtecan or famTrastuzumabDeruxtecan).mp.	40
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.	259
7	1826843-81-5.rn.	599
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	743
9	random*.tw.	1801978
10	placebo*.mp.	496405
11	double-blind*.tw.	231123
12	9 or 10 or 11	2070357
13	8 and 12	116
14	13 not Medline.cr.	113
15	limit 14 to (english or german)	112
16	remove duplicates from 15	98

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.06.2022
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**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.06.2022
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	**27**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	29.06.2022
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	**212 Einträge aus 109 Studien**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Cortes J, 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 ; Hurvitz S A;. (2021). LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. ESMO Congress 2021. Virtual and Online., 32(Supplement 5), pp.S1287-S1288.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
2	Curigliano G, Dunton K and Rosenlund M ; Janek M ; Cathcart J ; Liu Y ; Fasching P A; Iwata H ;. (2022). Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast03, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). ESMO Breast Cancer 2022. Berlin Germany., 33(Supplement 3), pp.S196-S197.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
3	Hackshaw M D, Danysh H E; Singh J and Ritchey M E; Ladner A ; Taitt C ; Camidge D R; Iwata H ; Powell C 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.	A5: Studientyp Daten aus einarmiger Studie
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 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 YH ; 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	A7: Publikationstyp Abstract

	HER2+ metastatic breast cancer (mBC): subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. Cancer research, 82(4 SUPPL), pp..	
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.	A5: Studientyp Daten aus einarmiger Studie
8	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 ; Guiterrez-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 : an official journal of the American Association for Cancer Research, 27(16), pp.4478-4485.	A5: Studientyp Daten aus einarmiger Studie
9	Sharma P. (2020). Major strides in HER2 blockade for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, 382(7), pp.669-671.	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
10	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 Kein ausführlicher Ergebnisbericht
11	Verma S, Shahidi J and Lee C ; Wang K ; Cortes J ;. (2019). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane: a phase 3, randomized study. Cancer research, 79(4), pp..	A7: Publikationstyp Abstract; kein ausführlicher Ergebnisbericht
12	. (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..	A7: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
13	. (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 T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
14	. (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	A3: Vergleichsintervention T-DM1 nicht als Vergleichsintervention; kein Ergebnisbericht

	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..	
15	. (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 T-DM1 nicht als Vergleichsintervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
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: T-DXd nicht als Monotherapie
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: Andere Indikation
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-	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention

		Breast09) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715	
9.	NCT04752059	Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases (TUXEDO-1) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752059	A5: Keine RCT
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	A5: Keine RCT
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	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
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	A5: Keine RCT
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	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
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: T-DXd nicht als Monotherapie

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: Früher Brustkrebs
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: T-DXd nicht als Monotherapie
23.	NCT04539938	A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-04) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
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: Andere Indikationen
26.	NCT04420598	DS-8201687 traetment of aBc, BRain Mets, And Her2[+] Disease (DEBBRAH) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420598	A5: Keine RCT
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	A5: Keine RCT
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	A5: Keine RCT
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	A5: Keine RCT
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: T-DXd nicht als Monotherapie
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 Invest'gator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention

34.	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
35.	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
36.	NCT03523572	Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523572	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
37.	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
38.	NCT03383692	Study of DS-8201a for Participants With Advanced Solid Malignant Tumors 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03383692	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
39.	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	A5: Keine RCT
40.	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	A5: Keine RCT
41.	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
42.	NCT03248492	A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492	A5: Keine RCT
43.	NCT05149014	Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Breast Cancer 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05149014	A5: Keine RCT
44.	NCT02564900	Study of DS-8201a in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564900	A5: Keine RCT
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	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
46.	NCT04829604	ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03) (ACE-Breast03) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604	A5: Keine RCT
47.	NCT04986579	Scalp Cooling in MBC 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04986579	A5: Keine RCT

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: T-DXd nicht als Studienmedikation
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: T-DXd nicht als Monotherapie
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: T-DXd nicht als Monotherapie
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	A1: Andere Indikation
52.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05349383	A5: Keine RCT
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: T-DXd nicht als Monotherapie
54.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) (Strata PATH) 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599	A5: Keine RCT

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register			
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/	A5: Keine RCT
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/	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
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/	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
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.	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/SE/	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
62.	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
63.	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/	A5: Keine RCT
64.	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
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.	A5: Keine RCT

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001574-29/PL/	
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: Nicht mindestens eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
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/	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
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/	A5: Keine RCT
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, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE/	A3: T-DM1 nicht als Studienmedikation
71.	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/	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
72.	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
73.	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	A5: Keine RCT

		and/or Leptomeningeal Carcinomatosis 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001739-29/ES/	
74.	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 eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
75.	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
76.	2016-004986-18	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 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004986-18/ES/	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
77.	2017-003466-28	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF DS-8201A IN SUBJECTS WITH HER2-EXPRESSING ADVANCED COLORECTAL CANCER [DESTINY-CRC01] 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003466-28/GB/	A1: Andere Indikation
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: T-DXd nicht als Studienmedikation
80.	2021-001246-36	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM1, and/or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001246-36/ES/	A5: Keine RCT

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
81.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372614	A5: Keine RCT
82.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastatsis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376878	A5: Keine RCT
83.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514	A1: Andere Indikation
84.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116	A1: Andere Indikation
85.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274048	A1: Andere Indikation
86.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	A1: Andere Indikation
87.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014	A5: Keine RCT
88.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
89.	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	A1: Früher Brustkrebs

		HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097	
90.	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-Breast11) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251	A1: Früher Brustkrebs
91.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES	A1: Andere Indikation
92.	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	A5: Keine RCT
93.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT	A1: Früher Brustkrebs
94.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361	A1: Andere Indikation
95.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599	A5: Keine RCT
96.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	A1: Andere Indikation
97.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313	A1: Andere Indikation

98.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	A1: Andere Indikation
99.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887	A1: Andere Indikation
100.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES	A1: Andere Indikation
101.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
102.	JPRN-UMIN000044995	A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases – ROSET-BM 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995	A5: Keine RCT
103.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816	A1: Andere Indikation
104.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210182	A5: Keine RCT
105.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
106.	JPRN-jRCT2011210017	Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or	A1: Andere Indikation

		metastatic salivary gland carcinoma 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017	
107.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT	A5: Keine RCT
108.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT	A1: Andere Indikation
109.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130	A1: Nicht mindestens eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
110.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132	A5: Keine RCT
111.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819	A1: Nicht mindestens eine gegen HER2-gerichtete Vortherapien
112.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU	A1: Nicht mindestens eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
113.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604	A5: Keine RCT
114.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE	A5: Keine RCT

115.	CTRI/2021/03/031928	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antâ??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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
116.	CTRI/2021/03/031930	A Phase II, 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 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930	A5: Keine RCT
117.	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	A5: Keine RCT
118.	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
119.	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	A3: T-DM1 nicht als vergleichsintervention
120.	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 eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
121.	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 eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
122.	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

123.	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
124.	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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124	A1: Andere Indikation
125.	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	A5: Keine RCT
126.	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	A5: Keine RCT
127.	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
128.	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
129.	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: T-DXd nicht als Monotherapie
130.	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
131.	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	A5: Keine RCT
132.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab	A1: Andere Indikation

		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	
133.	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	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
134.	JPRN-jRCT2061200028	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 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028	A3: T-DM1 nicht als vergleichsintervention
135.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
136.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237	A1: Andere Indikation
137.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560	A1: Andere Indikation
138.	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 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219	A5: Keine RCT
139.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068	A2: T-DXd nicht als Monotherapie

140.	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	A7: Keine Studienergebnisse verfügbar
141.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001	A1: Andere Indikation
142.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
143.	CTRI/2020/09/028041	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigatorâ??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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
144.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
145.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL	A5: Keine RCT
146.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervetion
147.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
148.	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	A2: T-DXd nicht als Monotherapie

		Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742	
149.	ChiCTR2000037085	Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancancerous solid tumors 2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085	A5: Keine RCT
150.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309	A5: Keine RCT
151.	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 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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
152.	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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
153.	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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
154.	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	A5: Keine RCT
155.	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	A5: Keine RCT
156.	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.	A5: Keine RCT

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT	
157.	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
158.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234	A1: Andere Indikation
159.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES	A5: Keine RCT
160.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628	A5: Keine RCT
161.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162	A5: Keine RCT
162.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960	A5: Keine RCT
163.	EUCTR2019-002991-15-ES	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsmedikation
164.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
165.	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)	A1: Andere Indikation

		Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen (DESTINY-Gastric02) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014075	
166.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758	A5: Keine RCT
167.	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
168.	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	A5: Keine RCT
169.	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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
170.	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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
171.	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	A2: T-DXd nicht als Monotherapie
172.	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	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
173.	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), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for	A2: T-DXd nicht als Monotherapie

		Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572	
174.	JPRN-JapicCTI-183916	Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916	A1: Andere Indikation
175.	JPRN-JapicCTI-173808	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808	A1: Andere Indikation
176.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196	A5: Keine RCT
177.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428	A5: Keine RCT
178.	JPRN-JapicCTI-173790	A Phease1, 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
179.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791	A5: Keine RCT
180.	JPRN-UMIN000029506	A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) 2021. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506	A1: Andere Indikation
181.	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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727	A1: Andere Indikation
182.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1: Andere Indikation

183.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention
184.	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900	A5: Keine RCT
185.	JPRN-JapicCTI-152978	Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978	A5: Keine RCT
186.	PER-004-21	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) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-21	A1: Nicht mindestens eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie
187.	PER-039-21	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) 2022. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-21	A3: T-DM1 nicht als Vergleichsintervention

Nr.	**Registernummer**	**Ausgeschlossene Studie**	**Ausschlussgrund**
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
188.	–	Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Daiichi Sankyo Europe GmbH	A7: Publikationstyp: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-112 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 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast03

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Das Hauptziel der Studie DESTINY-Breast03 ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gegenüber Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei HER2-positiven Patienten mit inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden. **Hypothese:** T-DXd gewährt Patienten mit HER2-positivem inoperablem und metastasierten Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Patienten, welche eine Behandlung mit T-DM1 erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** Randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Studienteilnehmer: Hormonrezeptorstatus (positive vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein), viszerale Erkrankung in der Anamnese (ja vs. nein). **Verblindung:** Offen **Studiendesign:** Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:**

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Multizentrisch **Studienphase:** Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (20.06.2018):** • Aktualisierung des Sponsors (entfernen von Daiichi Sankyo Limited). • Klarstellung, dass Unerwünschte Ereignisse (UE) gemäß NCI CTCAE (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 5 bewertet werden. • Ersetzen von RECIST (engl. response evaluation criteria in solid tumors) durch modified RECIST (abgekürzt mRECIST) im ganzen Protokoll. • Aktualisierung der Angabe der Startdosis von T-DXd auf 5,4 mg/kg. • Klarstellung, dass Patienten, deren Studienbehandlung um mehr als 4 Wochen vom geplanten Verabreichungsdatum verzögert ist, von der Studienbehandlung ausgeschlossen werden (nicht von der Studie). • Ersetzen von „Langzeit Follow-up Visite“ durch „Langzeit-/Überlebens Follow-up Visite“. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 5: Wenn keine Gewebeprobe vorhanden ist, muss eine neue Biopsie durchgeführt werden. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 10: Klarstellung des Kriteriums für Patienten ohne Lebermetastasen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 12: Hinzufügen des Zeitraums von 7 Monaten zur zwingend erforderlichen Empfängnisverhütung sowie sexuellen Abstinenz nach der letzten Dosis T-DM1. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 13: Klarstellung, dass männliche Patienten kein Sperma einfrieren oder spenden dürfen über einen Zeitraum von mindestens 7 Monaten nach der letzten Dosis T-DM1. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 14: Klarstellung, dass weibliche Patientinnen keine Eizellen spenden oder empfangen dürfen über einen Zeitraum von mindestens 7 Monaten nach der letzten Dosis T-DM1. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 11: Patienten mit kurativer Behandlung einer aktuellen Krebserkrankung werden von der Studie ausgeschlossen. • Aktualisierung, dass die Dosierung 160 mg pro Durchstechflasche nicht angeboten wird.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung der Vorgabe, dass T-DM1 zentral vom Sponsor verteilt wird. • Herausnahme der Anforderung auf Lichtschutz von T-DM1 aus den Aufbewahrungsbedingungen. • Änderung der Infusionszeit nach der initialen Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten. • Aktualisierung der Kriterien der Dosismodifikation aufgrund von QTc-Intervall Verlängerungen von Grad 3 und 4 entsprechend der NCI CTCAE Version 5. • Aktualisierung der Grade, die eine Dosismodifikation erforderlich machen (Troponin erhöht/Alanin oder Aspartat Transaminase erhöht/Bilirubin erhöht), um der NCI CTCAE Version 5 zu entsprechen. • Hervorhebung, dass hämatopoetische Wachstumsfaktoren eine Woche nach dem Screening nicht erlaubt sind (basierend auf Einschlusskriterium Nr. 8). • Sprachliche Klarstellung zur Terminierung von Unterschrift und Datierung der schriftlichen Einwilligung. • Ausschluss der HEOR Bewertung (engl. health economics and outcomes research) beim Screening. • Spezifizierung, dass ein positiver Schwangerschaftstest basierend auf einer Urinprobe innerhalb von 72 Stunden vor Arzneimittelgabe mittels eines negativen Serumtests entkräftigt werden muss. • Ergänzung, dass zusätzlich zur Testung auf Troponin vor Ort beim Screening eine Probe weiterhin an ein zentrales Labor zur Überprüfung geschickt werden soll. • Aktualisierung, dass das Auge betreffende Untersuchungen während der Behandlung nicht nötig sind (Beibehaltung der Untersuchung zum Screening und zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT). • Klarstellung des Zeitpunkts eines Schwangerschaftstest für alle weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter zu Beginn jedes Zyklus. • Ergänzung von Elektrokardiogramm Untersuchung (in Triplikaten) nach 5 Stunden (± 2 h) nach Gabe der Behandlung in Zyklus 1 an Tag 1. • Aktualisierung, dass ein Troponin Test nur beim Screening und zum Ende der Behandlung nötig ist, sowie während der Behandlungszyklen nach Bedarf (basierend auf Symptomen). • Ergänzung, dass eine pharmakokinetische Blutprobe entnommen wird bei Patienten mit Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, wenn dies möglich ist. • Überarbeitung der Definition einer Überdosierung.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung zur Einbeziehung von Regulierungsbehörden in die Meldung von SUSARs (engl. suspected unexpected serious adverse reaction) in den Staaten des Europäischen Wirtschaftsraums. • Ergänzung von Magnesium in der Analyse der Blutchemieuntersuchung. • Herausnahme einer Terminierung zur Informationseingabe im eCRF (engl. electronic case report form). • Überarbeitung, um die mRECIST-Kriterien und die allgemeine Antworttabelle widerzuspiegeln, die in der Charta zur unabhängigen Überprüfung genutzt wurden. **Amendment 2 (08.03.2019):** • Änderung der Bezeichnung der Behandlung zu Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) (DS-8201a; auch bekannt als fam-trastuzumab deruxtecan). • Klarstellung der primären Zielsetzung. • Aktualisierung der sekundären Wirksamkeitsziele sowie der Rate der Krankheitskontrolle (engl. clinical benefit rate) als explorativer Endpunkt der Untersuchungen. • Aktualisierung des sekundären Ziels und Endpunkts auf eine bestätigte objektive Ansprechrate. • Aktualisierung zur Aufnahme der Kriterien vollständiges und partielles Ansprechen. • Aktualisierung des Studiendesigns zur Aufnahme der Behandlung mit Taxan. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 10: adäquate Leberfunktion von AST/ALT ≤ 5 × ULN bis AST/ALT ≤ 3 × ULN. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 12: Klärung der Bedingungen der Empfängnisverhütung. • Ergänzung des Ausschlusskriteriums Nr. 1 zum Ausschluss von Patienten aus vorherigen Antikörperkonjugat-Studien von Daiichi Sankyo. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 2: Erlaubnis der Teilnahme in adjuvanten/neoadjuvanten Behandlungen, wenn eine Krankheitsprogression nicht innerhalb von 12 Monaten nach Ende der adjuvanten Therapie auftrat. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 5: ZNS (Zentrales Nervensystem) Metastasen werden als unbehandelt oder symptomatisch eingeordnet. • Klarstellung, dass Infusionsbeutel 100 ml oder 250 ml enthalten. • Aktualisierung der Effizienz- und Sicherheitsdaten. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 13: Klärung der Zeitperiode zum Einfrieren oder Spenden von Sperma.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 14: Referenz zur abdominellen Bestrahlung wird entfernt. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 14/15/17: Änderung des Zeitraums zu „vor der Randomisierung“ anstatt „vor der Behandlung“. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 16: Entfernung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. • Klarstellung des Ausschlusskriteriums Nr. 19 hinsichtlich von Familienmitgliedern. • Klarstellung, dass die Lagerung dem Label entsprechen muss. • Für Patienten, die zur T-DM1-Gruppe randomisiert wurden, erfolgte die Verabreichung der Behandlung und die Überwachung entsprechend dem T-DM1 Label. • Aufnahme der Anforderungen der Verabreichungsbedingungen für T-DXd. • Hinweis zur Aktualisierung der Dosisanpassung von T-DM1 (entsprechend dem Label). • Aktualisierung zum Bericht und Follow-up von Unerwünschten Ereignissen (UE). • Aktualisierung zur Klarstellung von Dosisänderungen bei T-DXd. • Hinzufügen der Klarstellung, dass auf dem genehmigten lokalen Etikett mit T auf Medikamente verwiesen wird, die während der Behandlung mit dem betreffenden Produkt verboten sind. • Anpassung des Zeitraums für die Erhebung der Screenings von „14 Tagen seit Behandlungsbeginn“ zu „14 Tagen vor Randomisierung“. • Spezifizierung, dass Elektrokardiogramme vor Blutabnahme durchgeführt werden sowie Festlegung eines Zeitraums von 3 Tagen zwischen Elektrokardiogramm und der ersten Dosis in jedem Zyklus. • Ergänzung, dass HEOR (engl. health economics and outcomes research) Ergebnisse der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und EQ-5D-5L Fragebögen zum ersten Tag in Zyklus 2 vervollständigt sein müssen und HEOR Ergebnisse jeden 2. Zyklus nach dem 4. Zyklus erhoben werden. • Festlegung, dass zwischen HEOR Erhebung und der ersten Dosis in einem Zyklus eine Zeit von 3 Tagen liegen soll. • Klarstellung, dass in der Kontrollgruppe keine pharmakokinetische Blutprobe benötigt wird. • Ergänzung eines Monitorings zur infusionsbedingten Reaktion (IRR).

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Festlegung, dass das Elektrokardiogramme 5 Stunden nach Verabreichung von T-DXd durchgeführt werden sollen. • Aktualisierung, dass die pharmakokinetische Blutabnahme direkt nach der Infusion bis spätestens 15 Minuten nach Infusion durchgeführt werden soll und die Zeitspanne der Abnahme dokumentiert werden soll. • Klärung der Zeitspanne für Echokardiographie. • Ergänzung eines Tests auf Troponin zur Messung der Erhöhung von Troponin. • Ergänzung eines Schwangerschaftstests zur 40-Tage Follow-up Visite. • Klarstellung, dass sekundäre Analysen zum Zeitpunkt der primären PFS Analysen durchgeführt werden. • Änderung der Bezeichnung pharmakogenomisch zu pharmakogenetisch. • Ergänzung weiterer Details zur Datenerhebung für verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktionen (LVEF). • Aktualisierung zur Erhebung von Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mittels Fragebögen. • Hervorhebung des Kreatinin-Clearance Blutchemietests. **Amendment 3 (26.04.2019):** • Verlagerung von Ausschlusskriterium Nr. 1 ans Ende der Liste. • Klarstellung, dass Biomarker der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) (wie KL-6 oder SP-D) nicht zur Analyse oder zur Kontrolle von medikamenteninduzierter ILD verwendet werden. • Spezifikation, dass zum Zeitpunkt einer ILD Blutproben genommen werden, wenn dies möglich ist (für Pharmakokinetik und Analyse der Biomarker). • Änderung des ILD Monitoring Plans: Lungenfunktionstest, Pulsoxymetrie und arterielle Blutgasanalyse sollen durchgeführt werden, wenn sie klinisch induziert sind. • Klarstellung, dass die Behandlung unterbrochen werden muss, wenn ein ILD Ereignis auftritt (unabhängig vom CTCAE Schweregrad) und die Behandlung auch nicht fortgesetzt wird, wenn sich eine Toxizität des Schweregrades 2 oder höher zeigt. • Ergänzung, dass ILD Ereignisse unabhängig von der Schwere nachverfolgt werden, auch wenn der Patient die Behandlung nicht fortsetzt. **Amendment 4 (23.04.2020):**

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung weiterer Analysen für Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) um die Studie aufgrund von sehr guter Wirksamkeit frühzeitig zu beenden. • Klarstellung, dass OS eine Schlüsselfunktion als sekundäres Ziel/Endpunkt hat und weitere statistische Ergänzungen. • Aktualisierung der Anzahl an erwarteten Studienorten. • Die explorativen Endpunkte wurden aktualisiert, um Dauer der stabilen Erkrankung (SD) und Zeit bis zur Hospitalisierung. Die Dauer der SD wird standardmäßig nicht berichtet und korreliert nur begrenzt mit OS und PFS. Die Dauer der Hospitalisierung wird in die hospitalisierungsbezogenen Endpunkte inkludiert. • Aktualisierung der Bedingungen für Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsmeldung nach der letzten Dosis T-DXd. • Klarstellung, dass das ITT Analysis Set dem FAS (engl. full analysis set) entspricht. • Ergänzung einer Erklärung zur kürzlichen Zulassung von T-DXd in den United States und in Japan. • Aktualisierung der Sektionen zur klinischen Sachkenntnis und Risiken und Vorteilen für die Patienten mit den aktuellen Daten der IB (engl. investigators brochure). • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 6: Hirnläsionen werden als nicht-Zielläsionen berücksichtigt. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 11 und des Koagulationstests um zwischen partiellem Thromboplastin und aktiviertem partiellem Thromboplastin zu spezifizieren. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 13: Verbot für männliche Patienten zum Einfrieren oder Spenden von Sperma, innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis T-DM1. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 15: Verbot der Verwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin während der Behandlung, sowie Ergänzung einer Auswaschperiode, aufgrund möglicher Interaktionen der Substanzen mit den Studienmedikamenten. • Ergänzung eines Anhangs mit Anweisungen in Bezug auf COVID-19. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 10: Klarstellung, dass Patienten, die positiv auf Hepatitis C (HCV) Antikörper getestet wurden, nur geeignet sind, wenn ihr PCR (engl. polymerase chain reaction) Ergebnis negativ auf HCV RNA war. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 14: Ergänzung einer Immuntherapie und Spezifikation einer

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-Antikörper basierten Therapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. • Streichung von CYP3A4 (Zytochrom P450), OATP (engl. organic anion transporting polypeptide) und Nahrungsmitteln, die Grapefruit enthalten von der Liste der verbotenen Medikationen (Ausschlusskriterium Nr. 15), aufgrund neuer Studienerkenntnisse, die keinen klinischen Einfluss dieser Substanzen zeigen. • Hinzufügen von Ausschlusskriterium Nr. 21: Zum Ausschluss von Patienten mit klinisch schweren pulmonalen Erkrankungen aufgrund von interkurrenten pulmonalen Erkrankungen einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jede zugrunde liegende Lungenerkrankung und jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder entzündliche Erkrankung mit pulmonaler Beteiligung oder vorheriger Pneumonektomie. • Aktualisierung, dass die Studiendosierung neu berechnet wird, wenn sich während der Behandlung das Gewicht eines Patienten um ≥ ± 10 % zur Baseline verändert. • Klarstellung, dass die Kriterien für Unterbrechung, Wiedereinführung, Dosisreduktion und/oder Absetzen von T-DXd nur auf TEAEs (engl. treatment emergent adverse events, Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten) anwendbar sind, die im Zusammenhang mit der Anwendung von T-DXd durch den Prüfarzt festgelegt wurden. • Aktualisierung der Länge einer Dosisverzögerung in Abhängigkeit von der letzten Infusion. • Aktualisierung der verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) Modifikations-Richtlinie. • Aktualisierung der Richtlinien zur Kontrolle und zum Management von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). • Klarstellung, dass Strahlungsanwendungen nicht studienspezifisch sind und auch als Teil einer Standard-Patientenversorgung eingesetzt werden können. • Empfehlung einer prophylaktischen Gabe einer Antiemese vor Infusion mit T-DXd. • Ergänzung, dass vom Gebrauch von E-Zigaretten und Vaping dringend abgeraten wird, ein Verbot besteht nicht. • Klarstellung, dass die Verwendung von Bisphosphonaten oder RANKL (engl. receptor activator of nF-κB ligand) Signalweg-Inhibitoren zur Prävention oder Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen zulässig ist. Medikamente in Entwicklung und die Verwendung von Hormonen für nicht krebsbedingte Erkrankungen ist ebenfalls zulässig.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verschiebung der Sammlung von zusätzlichen Objektträgern für optionale explorative Biomarkerbewertung vom Gewebescreening in das Hauptscreening-Verfahren. • Klarstellung, dass Screeningverfahren, die innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung während der Standardbehandlung der Patienten durchgeführt wurden für die Studie genutzt werden können, auch wenn dies vor der Zustimmung erfolgte, da das Screening während der normalen Behandlung der Patienten erfolgte. • Klarstellung, dass Elektrokardiogramme (EKG) zum Screening in dreifacher Ausführung in enger Folge zueinander durchgeführt werden sollen. Nachfolgende EKGs werden dreifach durchgeführt, wenn Abnormalitäten festgestellt wurden. Bisherige Ergebnisse deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls während der Behandlung hin. • Aktualisierte HEOR (engl. health economic and outcomes research) Ergebnisbewertung: keine Bewertung in Zyklus 4 an Tag 1, dafür in Zyklus 1 an Tag 1, Zyklus 2 an Tag 1, Zyklus 3 an Tag 1 und nachfolgend in jedem weiteren 2. Zyklus (5,7,9 usw.), um festzulegen, wann der entsprechende Fragebogen fertiggestellt sein muss. • Festlegung, dass der pharmakokinetische 5-Stunden-Zeitpunkt nach Beginn der Infusion des Studienmedikaments liegt und Klarstellung der Verwendung eines Zentrallabors. • Es wurde klargestellt, dass die Tumoruntersuchungen alle 6 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt werden sollten und dass sie so lange durchgeführt werden sollten, wie der Proband an der Studie teilnimmt, bis zu einem Progress der Erkrankung, die Einwilligung zurückgezogen wird, der Proband stirbt oder nicht mehr weiter beobachtet werden kann. Die Untersuchungstermine sollten nicht aufgrund von Dosisunterbrechungen jeglicher Art angepasst oder verschoben werden. Wenn ein Proband die Behandlung aus anderen Gründen als dem Progress der Erkrankung oder dem Tod abbricht, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Tumorbeurteilungen bis zum Fortschreiten der Krankheit zu sammeln, und die Scans sollten zum zentralen Review gesandt werden, auch wenn der Proband eine andere antineoplastische Therapie begonnen hat. • Festlegung des Zeitpunkts der Bewertung zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT). • Klarstellung wie die Wirksamkeitsbewertungen der Indices patientenberichteter Ergebnisse (engl. patient reported outcomes, PRO) verwendet werden sollen.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Spezifizierung der Analyse von neutralisierenden Antikörpertests für Proben, die positiv auf Antikörper gegen die Medikation getestet wurden. • Entfernung der Verlängerung des QT-Intervalls als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, da bisherige Daten kein wichtiges potenzielles Risiko aufzeigen. • Festlegung der Preferred Terms (PT), die dem ILD Ajudication Committee übermittelt werden. • Entfernung der infusionsbedingten Reaktion (IRR) als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, da bisherige Daten kein wichtiges potenzielles Risiko aufzeigen. • Ergänzung zur Meldung von Überdosierungen. • Entfernung des Response Evaluable Analysis Set. • Klarstellung der explorativen Wirksamkeitsanalysen in Subgruppen. • Aktualisierung der Definition eines Unerwünschten Ereignisses, dass während der Behandlung auftritt. **Amendment 5 (25.09.2020):** • Hinzufügen der DESTINY-Nummerierung. • Aktualisierung der explorativen Ziele. • Hinzufügen des explorativen Endpunktes Progression in der nächsten Behandlungslinie (PFS2) basierend auf der Bewertung des Prüferarztes zur Untersuchung neuer PFS-Daten. • Aktualisierung der Wirksamkeitsgrenze für Zwischenanalysen. • Serologische Tests auf COVID-19 werden zugefügt. • Aktualisierung zur Terminierung der Vervollständigung von HEOR (engl. health economics and outcomes research) Fragebögen. • Festlegung von Bedingungen zur Sammlung von pharmakokinetischen Proben bei Patienten, die mit Chloroquin oder Hydrochloroquin behandelt wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Patienten mussten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Fähig und in der Lage, vor Studienbeginn eine Aufklärungs- und Einwilligungserklärung zu verstehen, zu datieren und zu unterschreiben. 2. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 20 Jahren in Japan und Korea bzw. ≥ 18 Jahren in den anderen Ländern. 3. Pathologisch nachgewiesener Brustkrebs, der • nicht resezierbar oder metastasiert ist,

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 Patienten dürfen eingeschlossen werden, wenn sie HER2-positiv sind, und • zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium behandelt wurde oder innerhalb von sechs Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime, einen Progress erfuhr. 4. Vorliegen einer dokumentierten radiologischen Progression (während oder nach der letzten Behandlung oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie). 5. HER2-positiver Tumor, der durch eine zentrale Laboruntersuchung der letzten verfügbaren Tumorgewebeprobe bestätigt wurde. Wenn kein archiviertes Gewebe verfügbar war, war eine neue Biopsie erforderlich. 6. Vorhandensein von mindestens einer messbaren Läsion gemäß RECIST (engl. response evaluation criteria in solid tumors) Kriterien v1.1 (Hinweise: ab Protokoll Version 5.0 (23. April 2020). Zudem galt: Hirnläsionen wurden nur als Nicht-Zielläsionen betrachtet. 7. Eastern Cooperative Oncology Group Performanzstatus (ECOG PS) von 0 oder 1. 8. Adäquate Knochenmarksfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als: • absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 × 109/L (Granulozyten-Kolonie- stimulierender-Faktor [G-CSF] Verabreichung ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt), • Thrombozytenzahl ≥ 100 × 109/L (eine Thrombozytentransfusion ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt), • Hämoglobinwert ≥ 9,0 g/dL (eine Erythrozytentransfusion ist innerhalb einer Woche vor dem Screening nicht erlaubt). 9. Adäquate Nierenfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als: • Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min berechnet nach der modifizierten Cockcroft-Gault-Gleichung: [(140 - Alter (Jahre)) × Gewicht (kg)] / [72 × Serumkreatinin (mg/dL)] * (× 0,85 für Frauen). 10. Adäquate Leberfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesamtbilirubin ≤ 1,5 des oberen Normwertes (Upper Limit of Normal; ULN) wenn keine Lebermetastasen vorhanden sind oder < 3 × ULN bei dokumentiertem Gilbert's Syndrome oder Lebermetastasen zu Baseline, und • Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransferase (AST/ALT) ≤ 5 × ULN. 11. Adäquate Blutgerinnungsfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als: • Internationales normalisertes Verhältnis (engl. international normalized ratio, INR)/Prothrombinzeit (PT) ≤ 1,5 × ULN und entweder partielles Thromboplastin oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ≤ 1,5 × ULN. 12. Zeugungsfähige weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen zusagen, während der Studie und für mindestens sieben Monate nach der letzten Dosis von T-DXd und sieben Monate nach der letzten Dosis von T-DM1 eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr zu vermeiden. Männliche Patienten müssen alle weiblichen Partnerinnen darüber informieren, dass sie an einer Studie mit einem Medikament teilnehmen, das Geburtsfehler hervorrufen kann. Sie müssen zusagen, während der Studie und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Dosis von T-DXd und mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von T-DM1 eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr zu vermeiden. Als hochwirksame Verhütungsmethoden galten folgende Methoden: • Kombinierte (estrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung in Verbindung mit Hemmung des Eisprungs: oral, intravaginal oder transdermal; • Hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagenen, verbunden mit einer Hemmung des Eisprungs: oral, injizierbar oder implantierbar; • Intrauterinpessar; • Intrauterines Hormonfreisetzungssystem; • Beidseitiger Eileiterverschluß; • Vasektomierter Partner. Vollständige sexuelle Abstinenz, definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während und nach Abschluss der Studie und für mindestens 7 Monate bei weiblichen Probanden (4,5 Monate bei männlichen Probanden) nach der letzten Dosis von T-DXd oder 7 Monate (4 Monate bei männlichen Probanden) nach der letzten Dosis von T-DM1. Die tatsächliche Abstinenz entsprach dem der bevorzugten und üblichen Lebensweise

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Probanden. Periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale, postovulatorische Methoden) war keine akzeptable Methode der Verhütungsmethode. 13. Männliche Probanden durften während des gesamten Studienzeitraums keine Spermien einfrieren oder spenden beginnend am Tag des Zyklus 1 und mindestens 4,5 Monate nach der letzten Dosis von T-DXd oder 4 Monate nach der letzten Dosis von T-DM1. Die Konservierung von Spermien war vor der Teilnahme an dieser Studie zu berücksichtigen. 14. Weibliche Patienten dürfen ab dem ersten Behandlungszyklus bis mindestens sieben Monate nach der letzten Dosis von T-DXd oder T-DM1 keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch gewinnen. 15. Weibliche Probanden durften ab dem Zeitpunkt des Screenings und während der gesamten Studie bis mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments keine Eizellen spenden oder für den Eigengebrauch entnehmen. 16. Studienteilnehmer hatten vor der Randomisierung/Rekrutierung eine angemessene Behandlungspause, definiert als Chloroquin/Hydroxychloroquin > 14 Tage. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen: 1. Vorherige Behandlung mit einem anti-HER2 gerichteten ADC (wie z.B. T-DM1) im metastasierten Setting. Vorherige Behandlung in der adjuvanten/neoadjuvanten Phase war zulässig, wenn die Krankheit nicht innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten war. 2. Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der Folgenden: • Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten vor Randomisierung; • Vorgeschichte einer symptomatischen 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; • Korrigierte QT-Zeit-Intervall auf > 470 ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer) basierend auf dem Durchschnitt der dreifachen 12-Kanal-EKG des Screenings; • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 % innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis mit Kortikosteroidbedarf oder Verdacht auf eine solche angesichts der bildgebenden Untersuchungen in der Screening-Periode. 4. Rückenmarkkompression oder klinisch aktive ZNS-Metastasen, definiert als unbehandelt und symptomatisch, oder behandlungsbedürftig mittels Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva, um die zugehörigen Symptome zu kontrollieren. • Patienten mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen dürfen in die Studie eingeschlossen werden. • Patienten mit behandelten. Hirnmetastasen, die nicht länger symptomatisch sind und welche keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva benötigen, dürfen in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie sich von den akut-toxischen Wirkungen der Radiotherapie erholt haben. Ein Minimum von 2 Wochen muss zwischen dem Ende der Ganzhirnbestrahlung und dem Studieneinschluss verstrichen sein (1 Woche bei einer stereotaktischen Radiotherapie). 5. Vorgeschichte einer schweren Hypersensitivitätsreaktionen auf entweder die Arzneimittelsubstanzen oder inaktiven Inhaltsstoffe im Arzneimittel. 6. Vorgeschichte von schweren Hypersensitivitätsreaktionen auf andere monoklonale Antikörper. 7. Drogenmissbrauch oder medizinische Zustände wie klinisch bedeutsame Herz- oder Lungenerkrankungen, Erkrankungen oder psychische Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Probanden an der klinischen Studie oder die Auswertung der Ergebnisse der klinischen Studie beeinträchtigen könnten. 8. Soziale, familiäre oder geografische Faktoren, die die Studienteilnahme oder die Nachbeobachtung beeinflussen würden. 9. Unkontrollierte Infektionen, die Antibiotika i.v., Virostatika oder Antimykotika erfordern. 10. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Hepatitis B oder C Infektion. Probanden, die positiv auf Hepatitis-C-Antikörper (HCV) reagieren, waren nur teilnahmeberechtigt, wenn vor der Randomisierung auf HIV getestet wurde, falls dies von den örtlichen Vorschriften oder dem IRB/EG verlangt wurde. 11. Multiple primäre maligne Erkrankungen innerhalb von 3 Jahren, außer adäquat reseziertem, nicht-

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Melanom/Hautkrebs, kurativ behandelte In situ Erkrankung oder kontralateraler Brustkrebs. 12. Ungelöste Toxizität einer vorangegangenen Krebstherapie, definiert als Toxizität (mit Ausnahme von Alopezie), die noch nicht auf einen Grad ≤ 1 abgeklungen oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind. Probanden mit chronischer Toxizität des Grades 2 (z.B. Chemotherapie-induzierte Neuropathie des Grades 2) waren nach dem Ermessen des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitoring des Sponsors oder einem Beauftragten erlaubt. 13. Therapeutische Strahlentherapie oder größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder palliative stereotaktische Strahlentherapie (ohne Abdomen) innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung. 14. Systemische Behandlung mit Krebsmedikamenten (Immuntherapie [nicht-Antikörper-basierten Therapie]), Retinoidtherapie oder Hormonbehandlung innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung; Antikörper-basierte Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Behandlung mit Nitrosoharnstoffverbindungen oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung; oder Behandlung mit kleinmolekularen zielgerichteten Therapien innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlung mit der Studienmedikation, je nachdem, was länger war. 15. Gegenwärtige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (eine Wash-out-Phase von ≥ 3 Eliminationshalbwertszeiten des Inhibitors ist notwendig). 16. Teilnahme an einer klinisch-therapeutischen Studie innerhalb von 3 Wochen vor Behandlung mit der Studienmedikation (für kleinmolekulare zielgerichtete Therapien 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war) oder gegenwärtige Teilnahme an einer anderen investigativen Studie. 17. Schwangere oder stillende Frauen, oder eine Schwangerschaft planend. 18. Der Patient durfte kein Familienmitglied des Studienpersonals oder des Personals des Sponsors sein. 19. Die Versuchsperson wurde vom Prüfarzt aus anderen Gründen als ungeeignet für die Studie erachtet. 20. Vorherige Teilnahme an einer Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Studie, die durch Daiichi Sankyo gesponsort wurde. 21. Klinisch schwerwiegende Beeinträchtigung der Lunge aufgrund von gleichzeitig bestehenden Lungenkrankheiten einschließlich, aber nicht beschränkt

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf eine zugrunde liegende Lungenerkrankung (z.B. Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studie, schweres Asthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], restriktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss) und jede Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankungen mit Lungenbeteiligung (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose) oder eine frühere Pneumonektomie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Prüfarztleiter:** Javier Cortés, 2ª planta, Oncología Médica, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spanien **Teilnehmende Länder:** 524 Patienten wurden an 118 Studienorten in 14 Ländern randomisiert: Australien (6), Belgien (6), Brasilien (8), Kanada (3), China/Taiwan (17), Frankreich (22), Deutschland (8), Hong Kong (2), Italien (16), Japan (17), Republik Korea (7), Spanien (17), Vereinigtes Königreich (10), Vereinigte Staaten (33)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Prüfintervention:** • Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) besteht aus einer Antikörper-Komponente (humanisierter IgG1), MAAL-9001, kovalent konjugiert über einen Maleimid-Tetrapeptid-Linker mit der Wirkstoffkomponente MAAA-1181a (Exatecanderivat, Topoisomerase I Inhibitor)/Trastuzumab Deruxtecan. MAAL-9001 weist die gleiche Aminosäurensequenz auf wie Trastuzumab. Jedes Vial enthält 100 mg des Wirkstoffes. • T-DXd wird alle drei Wochen (± 2 Tage) intravenös über 30–90 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 verabreicht. • Die Anzahl an Behandlungszyklen unter T-DXD ist nicht begrenzt. • Die Dosierung wird anhand des Körpergewichtes berechnet, die Startdosis beträgt basierend auf den Ergebnissen der Phase II-Studie DESTINY Breast01 5,4 mg/kg. • Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um ≥ ± 10 % des Ausgangsgewichtes im Vergleich zur Baseline wird die Dosis des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet. • Zwei Dosisreduktionen sind während der Studie erlaubt, abhängig von der initialen Startdosis:

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Startdosis</th><th>1. Dosisreduktion</th><th>2. Dosisreduktion</th></tr>
<tr><td>5,4 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td><td>3,2 mg/kg</td></tr>
</table>
• Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollen mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden.
• Dosiserhöhungen der Studienmedikamente sind nicht erlaubt.
• Die Patienten dürfen aus den folgenden Gründen von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen werden:
- Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1;
- Klinische Progression (definiert als Anzeichen einer Krankheitsprogression, aber eine kürzlich durchgeführte radiographische Beurteilung entspricht nicht den Kriterien gemäß RECIST Version 1.1);
- Unerwünschte Ereignisse (UE);
- Tod;
- Schwangerschaft;
- Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten;
- Entscheidung des Prüfarztes;
- Beendigung der Studie durch den Sponsor;
- Sonstige.
Liegt Evidenz vor, dass der Patient, trotz Vorliegen einer der Kriterien für den Abbruch, von der Studienmedikation profitiert, darf der Patient nach Rücksprache mit dem Sponsor Medical Monitor auf der Studienbehandlung bleiben.
• Therapiepausen sind bis zu einer Dauer von 28 Tagen ab dem geplanten Anwendungszeitpunkt möglich. Benötigt der Patient eine längere Verzögerung der nächsten Dosierung als 28 Tage (48 Tage seit der letzten Infusion), wird der Patient die Behandlung mit der Studienmedikation permanent abbrechen und wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet.

Vergleichsintervention:
• Die Dosierung und Art der Anwendung von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) muss dem lokal zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (engl. summary of product characteristics, SmPC) entsprechen.
• Jedes Vial enthält 100 mg.
• Die Startdosis beträgt 3,6 mg/kg.
• Zwei Dosisreduktionen sind während der Studie gemäß nachfolgender Tabelle erlaubt:</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Startdosis</th><th>1. Dosisreduktion</th><th>2. Dosisreduktion</th></tr>
<tr><td>3,6 mg/kg</td><td>3,0 mg/kg</td><td>2,4 mg/kg</td></tr>
</table>

Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollen mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden.
Dosiserhöhungen der Studienmedikamente sind nicht erlaubt.
Die Patienten dürfen aus den folgenden Gründen von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen werden:

Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1;
Klinische Progression (definiert als Anzeichen einer Krankheitsprogression, aber eine kürzlich durchgeführte radiographische Beurteilung entspricht nicht den Kriterien gemäß RECIST Version 1.1);
Unerwünschte Ereignisse (UE);
Tod;
Schwangerschaft;
Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten;
Entscheidung des Prüfarztes;
Beendigung der Studie durch den Sponsor;
Sonstige.

Liegt Evidenz vor, dass der Patient trotz Vorliegen einer der Kriterien für den Abbruch, von der Studienmedikation profitiert, darf der Patient nach Rücksprache mit dem Sponsor Medical Monitor auf der Studienbehandlung bleiben.
Therapiepausen sind bis zu einer Dauer von 28 Tagen ab dem geplanten Anwendungszeitpunkt möglich. Benötigt der Patient eine längere Verzögerung der nächsten Dosierung als 28 Tage (48 Tage seit der letzten Infusion), wird der Patient die Behandlung mit der Studienmedikation permanent abbrechen und wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet.

</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Primärer Endpunkt:

Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival, PFS) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) gemäß RECIST (engl. response evaluation criteria in solid tumors) Version 1.1 oder Tod des Probanden aus beliebiger

</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursache. Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. **Wichtigster sekundärer Endpunkt:** • Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) ist definiert als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache eines Patienten. Der Überlebensstatus wurde kontinuierlich für die Studienteilnehmer des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 erfasst. **Weitere sekundäre Endpunkte:** • Die bestätigte Gesamtansprechrate (engl. objective response rate, ORR) ist definiert als der Anteil an Probanden in den Kategorien des besten Gesamtansprechens (engl. best overall response, BOR) bestätigtes „vollständiges Ansprechen“ (engl. complete response, CR) oder „partielles Ansprechen“ (engl. partial response, PR). BOR ist das beste bestätigte Ansprechen, das vom Beginn der Studienmedikation bis zum Auftreten von Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch BICR auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.1., Tod oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, festgestellt wurde. Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. • Die Dauer des Tumoransprechens (engl. duration of response, DoR) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch BICR auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.1. oder dem Tod des Patienten aus beliebiger Ursache. Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. **Explorative Endpunkte:** • Die Zeit bis zum Tumoransprechen (engl. time to response, TTR) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) gemäß Beurteilung durch BICR auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.1. Die Erhebung der

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. • Es wurde die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (engl. best percentage change of sum of the diameter of measurable tumors, BPC) als minimaler post-Baseline-Wert des Tumordurchmessers relativ zur Baseline je Behandlungsgruppe bestimmt. Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. • PFS2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder Tod des Probanden aus beliebiger Ursache in der nächsten Behandlungslinie. Die Erhebung der Tumorprogression erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, bzw. alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. **Sicherheitsbezogene Endpunkte:** • Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (UE) kodiert nach Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0). • 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). • UE die zum Therapieabbruch führten. • UE nach Schweregrad definiert gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0. • UE die zum Tod führten. • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI): medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung/ Lungenentzündung (ILD) und Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF). - Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des Safety Analysis Sets (SAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, durchgeführt. Die Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt hinsichtlich der

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kodierung der UE gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. • Laborparameter. • Vitalparameter. • Elektrokardiogramm (EKG)-Parameter. • Befunde aus der körperlichen Untersuchung (ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performanzstatus). • Echokardiogramm/Radionuklid-Ventrikulographie. • Immunogenität (engl. anti-drug antibodies, ADA)/ neutralisierende ADA. **Biomarker:** • Serum Biomarker. **Gesundheitsökonomische und Lebensqualitätsendpunkte:** • Krebsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires). • Brustkrebsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-BR45. • EQ-ED-5L (European Quality of Life 5 Dimension 5 Level). - Die Erhebung der Instrumente EORTC QLQ-C30, QLQ-BR45 und EQ-ED-5L basierte auf dem Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, und wurde planmäßig zum Zyklus 1/Tag 1 (C1D1, Baseline-Wert), Zyklus 2/Tag 1 (C2D1), Zyklus 3/Tag 1 (C3D1) und danach alle zwei Zyklen, d.h. Zyklus 5 (C5D1), 7 (C7D1) und 9 (C9D1) usw. bis zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT), einschließlich der 40-tägigen Follow-up-Phase (+ 7 Tage) sowie der ersten Langzeit-/ Überlebenskontrolle 3 Monate (± 14 Tage) nach der Follow-up-Phase erhoben. Die Studienteilnehmer des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 bewerteten die Instrumente am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Verfahren.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hospitalisierungsbezogene Endpunkte. - Der Hospitalisierungsstatus wurde kontinuierlich für die Studienteilnehmer des Verumarms mit T-DXd und des Kontrollarms mit T-DM1 erfasst. Der Hospitalisierungsstauts erfolgte anhand der Komponenten Zeitpunkt der Aufnahme, Zeitpunkt der Entlassung, Hauptgrund für den Aufenthalt und Entlassungsstatus.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Protokoll-Amendments Nr. 2 wurden die sekundären Ziele der Studie aktualisiert und im Zuge dessen die Rate der Krankheitskontrolle (CBR), die Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) und die beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC) in die explorativen Endpunkte inkludiert. Im Rahmen des Protokoll-Amendments Nr. 4 wurde die Dauer der stabilen Erkrankung (SD) und die Zeit bis zur Hospitalisierung als explorative Endpunkte herausgenommen. Die Dauer der SD wird standardmäßig nicht berichtet und korreliert nur begrenzt mit OS und PFS. Die Dauer der Hospitalisierung wird in die hospitalisierungsbezogenen Endpunkte inkludiert. Weiterhin wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments Nr. 5 der explorativen Endpunkt Progression in der nächsten Behandlungslinie (PFS2) basierend auf der Bewertung des Prüferarztes hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS von etwa 9,6 Monaten im Kontrollarm. Es wird angenommen, dass das Risiko für eine Krankheitsprogression oder den Tod unter der Therapie mit T-DXd um 30 % reduziert werden kann. Dies entspricht einem Hazard Ratio von 0,7 und einer Verlängerung um 43 % des medianen PFS von 9,6 Monaten auf 13,7 Monate. Es sind 500 Patienten eingeplant, die 1:1 auf zwei Behandlungsgruppen (Verumarm und Kontrollarm) randomisiert werden. Zur zweiten geplanten Interimsanalyse von PFS (bei 335 PFS-Ereignissen) ergibt sich damit eine Aussagesicherheit von 90,4 %, um ein Hazard Ratio von 0,7 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 unter Verwendung eines Log-Rank-Tests und der Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalysen:** Für Progressionsfreies Überleben (PFS) ist eine Interimsanalyse nach 234 durch BICR beurteilten PFS-Ereignissen vorgesehen, was einem Informationsanteil von 70 % entspricht. Wenn die Studie zu diesem Zeitpunkt nicht

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		statistisch signifikant ist, erfolgt die Auswertung nach 335 durch BICR beurteilten PFS-Ereignissen. Für Gesamtüberleben (OS) sind zwei Interimsanalysen (nach 96 und 153 OS-Ereignissen) und eine finale Analyse vorgesehen. Die finale Auswertung erfolgt, wenn etwa 250 OS-Ereignisse dokumentiert wurden. Wenn die Interimsanalyse für PFS statistisch signifikant ist, wird zu diesem Zeitpunkt auch eine Analyse für OS durchgeführt. **Abbruchkriterien:** • Tod des Patienten; • Rückzug des Patienten aus der Studie; • Lost-to-follow-up.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung aller Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, erfolgt mittels einem Interactive Web/Voice Response System (IxRS), das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	524 Patienten werden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen T-DXd (261 Patienten) und T-DM1 (263 Patienten) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgt anhand der folgenden Kriterien: - Hormonrezeptorstatus (positive vs. negativ) - Vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein), - Viszerale Erkrankung in der Anamnese (ja vs. nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das interaktive Web/Voice Response System (engl. interactive web/response system, IxRS) verwendet, das jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd vs. T-DM1) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung aller Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, erfolgt mittels einem Interactive Web/Voice Response System (IxRS), das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studie im Parallelgruppendesign. Weder die Studienteilnehmer noch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich einerseits auf den Unterschieden der Verabreichungsprotokolle. Andererseits begründet sich die Wahl eines offenen Labels aufgrund der unterschiedlichen Richtlinien für das Toxizitätsmanagement und des Schemas zur Dosisreduzierung der Studienmedikamente. Um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, wurde der Sponsor für die aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet. Darüber hinaus wird dem Sponsor auch kein Zugang zu Daten des primären Endpunktes Überleben aus der Langzeit-Nachbeobachtung auf Basis individueller Patienten, welche 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung in jedem Arm beginnt, gewährt. Ein unabhängiger Biostatistiker, der nicht anderweitig Bestandteil des Studienteams des Sponsors ist, generiert das Randomisierungsschema. Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Tumoransprechen durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) anhand der international akzeptierten und standardisierten Kriterien für die Bewertung des Ansprechens einer Behandlung bei soliden Tumoren (engl. response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), Version 1.1 ausgewertet. Alle während der Studie erhobenen Daten dieser Endpunkte wurden hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligte Gutachter an eine zentrale Stelle übermittelt. Insgesamt kann für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen (gemäß BICR-Beurteilung) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und ausgegangen werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Die Zeit bis zur Krankheitsprogression der Studienteilnehmer wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse). Das Hazard Ratio (HR) des Behandlungseffekts von Probanden mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das PFS beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interactive Voice/Web Response Systems (IxRS), zur Randomisierung der Probanden waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Das mediane PFS für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Darüber hinaus sind Kaplan-Meier-Schätzer des PFS zu den festgelegten Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten mit dem zweiseitigen 95 %-KI angegeben. **Sekundäre Endpunkte:** <u>Gesamtüberleben (OS)</u> Die Überlebensverteilung der Studienteilnehmer wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse). Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das OS beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS), zur Randomisierung der Probanden waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Darüber hinaus sind Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensrate zu den festgelegten Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten mit dem zweiseitigen 95 %-KI angegeben. <u>Gesamtansprechrate (ORR)</u> Die ORR (CR + PR) mit dem zweiseitigen 95 %-KI, berechnet anhand der Clopper-Pearson-Methode für einzelne Anteile, ist dargestellt. Das Odds Ratio (OR) und das entsprechende 95 %-KI wurden anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodels bestimmt. Das Relative Risiko (RR) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Absolute Risikoreduktion (ARR) wurde von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. Der p-Wert wurde anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. <u>Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers (BPC)</u> Die deskriptive Statistik sowie ein entsprechendes Wasserfalldiagramm sind je Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wurden der Regressionskoeffizient, das 95 %-KI und

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der p-Wert anhand eines linearen Models bestimmt, welches für Behandlung und Baseline-Wert adjustiert. Zeit bis zum Ansprechen (TTR) Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse zur TTR sind nach Behandlungsgruppen dargestellt (Ereigniszeitanalyse). Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Probanden mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test angewendet. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitigen 95 %-KI wurde mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Dauer des Ansprechens (DoR) Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse zur DoR sind nach Behandlungsgruppen dargestellt (Ereigniszeitanalyse). Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Ereignis („progressive Erkrankung“, Tod“) wurden zusammengefasst. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Probanden mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test angewendet. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitigen 95 %-KI wurde mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Gesamthospitalisierung Es wurden Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode post-hoc durchgeführt, um die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung festzustellen. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts wurde anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt und das hierzu gehörige 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurden die Hospitalisierungsereignisse beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Gesundheitszustand EQ-5D VAS Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im Skalenwert der EQ-5D VAS post-hoc analysiert. Die Zeit bis zur erstmaligen

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet (Ereigniszeitanalyse). Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Probanden mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. <u>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</u> Es wurden die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) des EORTC QLQ-C30 und EORTC-BR23 (jeweils für die entsprechenden Symptom- und Funktionsskalen) post-hoc analysiert. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Ereigniszeitanalyse) und die Ergebnisse sind nach Behandlungsgruppen dargestellt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts von Probanden mit Ereignis wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet und das hierzu gehörige 95 %-KI wurde mittels Wald-Test determiniert. Zur Bestimmung des p-Wertes wurde die erstmalige bzw. bestätigte Verschlechterung beider Studienarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. <u>Sicherheit</u> Für die Analysen der Sicherheit wurden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl und der Anteil an Patienten mit entsprechendem UE angegeben. Weiterhin sind zum Vergleich der UE in beiden Behandlungsarmen die post-hoc berechneten Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben. Die ORR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die RR und ARR wurden mit ihrem jeweiligen 95 %-KI nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode abgeleitet, wobei das ARR auf einer Risikoskala präsentiert ist. Es wurden zudem post-hoc Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des betreffenden UE berücksichtigen. Das Hazard Ratio (HR) des

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungseffekts wurde anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt und das hierzu gehörige 95 %-KI nach Wald determiniert. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden Analysen für folgende Subgruppen prä-spezifiziert: • Alter (<65/>65) • Alter (<75/>75) • Region (Asien/Nordamerika/Europa/andere) • Ethnizität (weiß/schwarz/aisatisch/andere) • ECOG Performancestatus (0/1) • Viszerale Erkrankung zur Baseline (ja/nein) • ZNS-Metastasen zur Baseline (ja/nein) • Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen (ja/nein) • Hormonrezeptorstatus (positiv/negativ/unbekannt) • Estrogenrezeptorstatus (positiv/negativ/unbekannt) • Progesteronrezeptorstatus (positiv/negativ/unbekannt) • Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormontherapie) (<3/≥3) • Vorbehandlung mit Pertuzumab (ja/nein) • Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumabbehandlung (<3/≥3) • Nierenschädigung zur Baseline (normal/leichte Insuffizienz/moderate Insuffizienz) • Leberschädigung zur Baseline (normal/leichte Insuffizienz)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: T-DXd: n = 261 T-DM1: n = 263 b) Tatsächlich behandelt wurden: T-DXd: n = 257 T-DM1: n = 261 c) In der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt wurden: T-DXd: n = 261 T-DM1: n = 263
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Randomisiert wurden: T-DXd: n = 261 T-DM1: n = 263 b) Nicht behandelt wurden: T-DXd: n = 4 (1,5 %)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		T-DM1: n = 2 (0,8 %) c) Abbruch der Behandlung: T-DXd: n = 125 (48,6 %) T-DM1: n = 214 (82,0 %) i. Progressive Erkrankung nach RECICT v 1.1 T-DXd: n = 66 (25,7 %) T-DM1: n = 158 (60,5 %) ii. Unerwünschtes Ereignis T-DXd: n = 35 (13,6 %) T-DM1: n = 17 (6,5 %) iii. Rückzug des Patienten aus der Studie T-DXd: n = 13 (5,1 %) T-DM1: n = 11 (4,2 %) iv. Klinische Progression nach Prüfarzt T-DXd: n = 4 (1,6 %) T-DM1: n = 12 (4,6 %) v. Tod T-DXd: n = 3 (1,2 %) T-DM1: n = 3 (1,1 %) vi. Ärztliche Entscheidung T-DXd: n = 2 (0,8 %) T-DM1: n = 8 (3,1 %) vii. Andere T-DXd: n = 2 (0,8%) T-DM1: n = 5 (1,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 09.08.2018 (erste schriftliche Einwilligung) Verfügbare Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 21.05.2021 Die mediane Studiendauer liegt für den 1. Datenschnitt bei 16,2 Monaten im Behandlungsarm mit T-DXd und 15,3 Monaten im Kontrollarm mit T-DM1.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

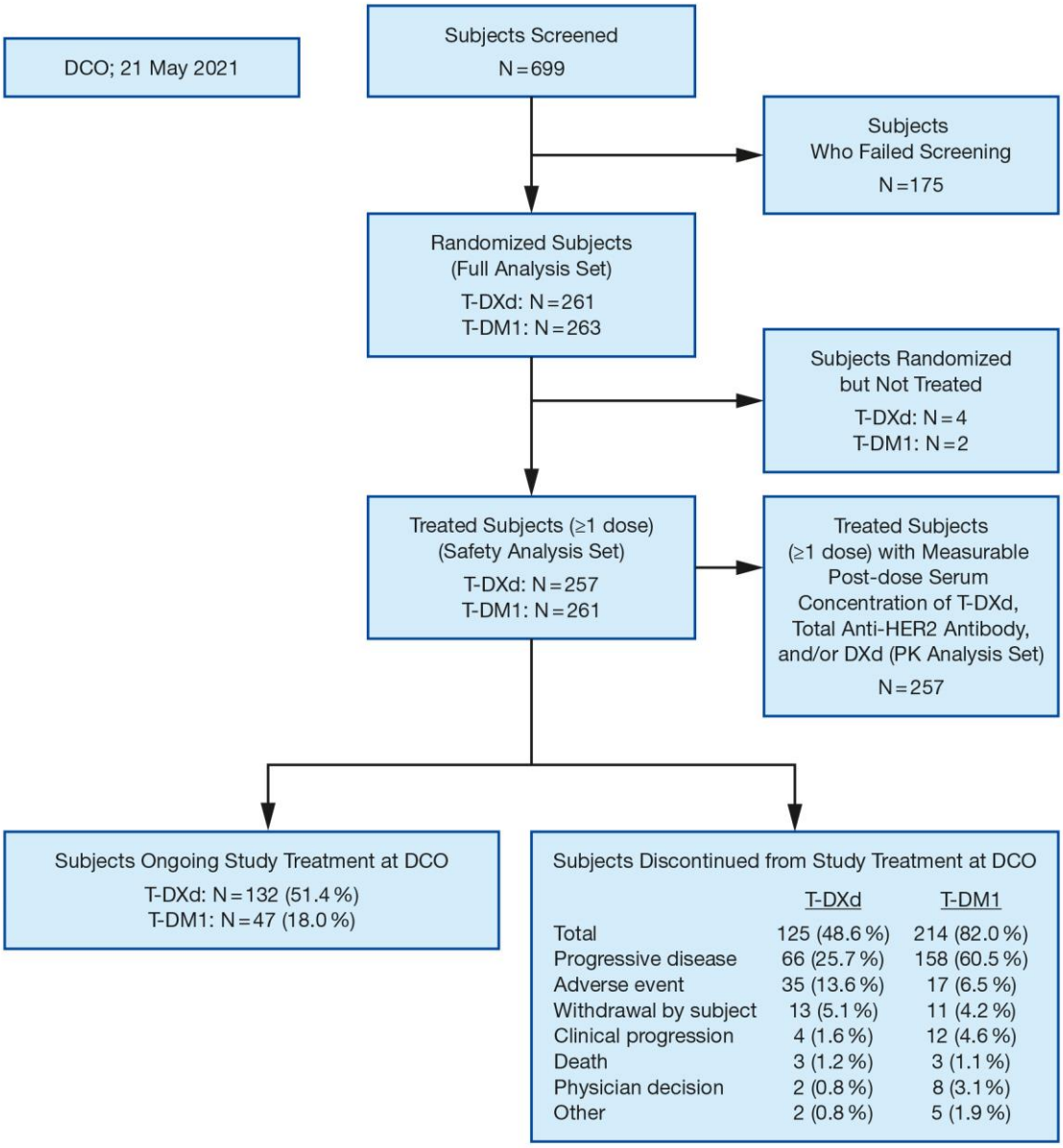


Abbildung 4-313: Patientenfluss der Studie DESTINY-Breast03 zum 1. Datenschnitt (21.05.2021). DCO: Datenschnitt (engl. data cut-off), N: Gesamtzahl Patient*innen im Analyseset.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast03

Studie: DESTINY-Breast03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll mit Versionen DESTINY-Breast03	A
Statistischer Analyseplan DESTINY-Breast03	B
Studienbericht DESTINY-Breast03	C
Studienregisterpublikationen	D
Studienpublikation	E

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, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit T-DXd oder T-DM1 zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das interaktive Web/Voice Response System (engl. interactive web/response system, IxRS) verwendet, das jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd vs. T-DM1) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es wurde das Interactive Web/Voice Response System (IxRS) verwendet, das jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd vs. T-DM1) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch die Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine offene Phase III-Studie. Weder die Studienteilnehmer noch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich einerseits auf den Unterschieden der Verabreichungsprotokolle. So muss T-DXd in Dextrose rekonstituiert werden (Kochsalzlösung ist kontraindiziert) und T-DM1 muss in Kochsalzlösung rekonstituiert (Dextrose ist kontraindiziert) werden. Andererseits begründet sich die Wahl eines offenen Labels aufgrund der unterschiedlichen Richtlinien für das Toxizitätsmanagement und des Schemas zur Dosisreduzierung der Studienmedikamente. Um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, wurde der Sponsor für die aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Weder die Studienteilnehmer noch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet (siehe oben).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit T-DXd oder T-DM1 zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das interaktive Web/Voice Response System (engl. interactive web/response system, IxRS) verwendet, das jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (T-DXd vs. T-DM1) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Um das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, wurde der Sponsor für die aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet, obwohl die Studienteilnehmer und die behandelnden Personen wissen konnten, welches Studienmedikament verabreicht wurde.
Insgesamt ist für die Studie DESTINY-Breast03 von einer adäquaten Randomisierung mit angemessen erzeugter Randomisierungssequenz und zuverlässiger Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie DESTINY-Breast03 ist somit als niedrig anzusehen und geeignet, Ergebnisse mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit zu liefern.

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, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Das Versterben des Patienten, das als Ereignis dem Endpunkt Gesamtüberleben zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Da demnach beim Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkerheber eine untergeordnete Rolle und birgt ein geringes Verzerrungspotenzial.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamtüberleben adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden

unverblindet erhoben. Das Versterben des Patienten, das als Ereignis dem Endpunkt Gesamtüberleben zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Da demnach beim Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkerheber eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamtüberleben adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als niedrig anzusehen und daher mit einer hohen Ergebnissicherheit verbunden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **A: Verblindung der Endpunkterheber gemäß BICR**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt PFS wurde durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Die Feststellung der Tumorprogression wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet.

1. **B: Verblindung der Endpunkterheber gemäß Prüfarztbeurteilung (ergänzende Darstellung)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt PFS gemäß Prüfarztbeurteilung wurde unverblindet ergänzend zum BICR durch den behandelnden Prüfarzt erhoben, der aufgrund der unverblindeten Studie wissen konnte, welches Studienmedikament verabreicht wurde. Die Feststellung der Tumorprogression wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gemäß BICR und Prüfarztbeurteilung**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt PFS adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine, gemäß BICR und Prüfarztbeurteilung**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gemäß BICR und Prüfarztbeurteilung**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt PFS wurde durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Die Feststellung der Tumorprogression wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet. Das Fortschreiten des Tumors, das als Ereignis dem Endpunkt PFS zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung der Tumorprogression ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Für die ergänzende Darstellung des PFS gemäß Prüfarztbeurteilung kann ein gewisses Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt PFS wurde anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt PFS adäquat umgesetzt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS gemäß BICR ist als niedrig anzusehen und daher mit einer hohen Ergebnissicherheit verbunden.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber gemäß BICR

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Die Feststellung des Tumoransprechens wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt Tumoransprechen wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Tumoransprechen adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde durch ein verblindetes, unabhängiges und zentrales Komitee (engl. blinded independent central review, BICR) erhoben. Die Feststellung des Tumoransprechens wurde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 ausgewertet, sodass sich das Tumoransprechen eindeutig und objektiv feststellen lässt. Die Erhebung und Bewertung des Tumoransprechens ist daher gleichwohl unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten sowie der Interpretation des Endpunkerhebers und wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Operationalisierung des Endpunkts entsprach der regelhaften klinischen Erhebung. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten

Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Tumoransprechen adäquat umgesetzt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Tumoransprechen ist als niedrig anzusehen und daher mit einer hohen Ergebnissicherheit verbunden.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamthospitalisierung adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt Gesamthospitalisierung adäquat umgesetzt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung spielt das offene Studiendesign eine untergeordnete Rolle. Regionale Unterschiede im Versorgungskontext können allerdings ein gewisses Verzerrungspotenzial bergen. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden mit einer folglich mäßigen Sicherheit der Ergebnisse.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand wurde anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diesen Endpunkt

nicht ausgeschlossen werden und er ist daher mit einer folglich mäßigen Sicherheit der Ergebnisse verbunden.

Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurden anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurden anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das

ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diese Endpunkte nicht ausgeschlossen werden und sie sind ist daher mit einer folglich mäßigen Sicherheit der Ergebnisse verbunden.

Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 wurden unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 wurde anhand des Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 wurden anhand des FAS ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie zu der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das

ITT-Prinzip wurde somit für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-BR23 adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde das Erhebungsinstrument vor allen anderen geplanten Verfahren angewendet. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diese Endpunkte nicht ausgeschlossen werden und sie sind daher mit einer folglich mäßigen Sicherheit der Ergebnisse verbunden.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Sicherheit wurde durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dokumentiert. Die Terminologie und Graduierung der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 5.0 definiert. Die UE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee geprüft. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Endpunkt Sicherheit wurde anhand des Safety Analysis Set (SAS) ausgewertet, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten hatten. Die Abweichung zwischen dem Full Analysis Set (FAS) und dem SAS beträgt für den Behandlungsarm mit T-DXd 1,5 % (4/261 Patienten) und für den Behandlungsarm mit T-DM1 0,8 % (2/263 Patienten). Diese Abweichung liegt unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Demnach wurde auch für den Endpunkt Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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, D, E

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studienteilnehmer wurden nach der Behandlung zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten haben. Diese Abweichung liegt unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Demnach wurde für den Endpunkt Sicherheit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Möglichkeit einer Verzerrung kann für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden und folglich ist er mit einer mäßigen Sicherheit der Ergebnisse verbunden.

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 Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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: