

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) –

Addendum zum Projekt A22-81
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A22-127

Version: 1.0

Stand: 13.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1498

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) – Addendum zum Projekt A22-81

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.12.2022 und 23.12.2022

Interne Projektnummer

A22-127

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Moritz Felsch
- Michaela Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Katrin Nink

Schlagwörter

Trastuzumab, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03523585

Keywords

Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03523585

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie DESTINY-Breast02	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	15
2.2.2 Verzerrungspotenzial	18
2.2.3 Ergebnisse.....	20
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	28
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	35
2.4 Zusammenfassung.....	38
3 Literatur	39
Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	42
A.1 Mortalität.....	42
A.2 Morbidität.....	43
A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	43
A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23).....	47
A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	48
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	49
A.3.1 EORTC QLQ-C30.....	49
A.3.2 EORTC QLQ-BR23.....	52
A.4 Nebenwirkungen.....	53
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	3
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	4
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	5
Tabelle 5: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	9
Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	12
Tabelle 8: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	13
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	14
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	16
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	19
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	21
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	30
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe	36
Tabelle 15: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	63
Tabelle 17: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	67
Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	68

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	69
---	----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben	42
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	43
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	44
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	45
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	45
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	46
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	46
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	47
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	47
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	48
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	49
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	50

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	51
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	51
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	52
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	52
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	53
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs.....	53
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	54
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	54
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs)	55
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT, schwere UEs)	55
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Asthenie (PT, schwere UEs)	56
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs).....	56
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	57
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UEs).....	57
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)	58
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erbrechen (PT, UEs)	58
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (PT, UEs).....	59
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Stomatitis (PT, UEs).....	59
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Alopezie (PT, UEs)	60
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Hautausschlag (PT, UEs).....	60
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs).....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.12.2022 und am 23.12.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-81 (Trastuzumab-Deruxtecan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag vom 06.12.2022 umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [3] der Studie DESTINY-Breast02, deren Ergebnisse zur Einreichung des Dossiers [4] nicht vorlagen.

Zusätzlich hat der G-BA in einem Folgeauftrag vom 23.12.2022 das IQWiG mit der Bewertung der Auswertungen zu den Messinstrumenten European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) mit dem Responsekriterium 10 Punkte aus der Studie DESTINY-Breast02 beauftragt. Diese wurden vom pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 19.12.2022 vorgelegt.

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

2 Bewertung der Studie DESTINY-Breast02

Die Fragestellung der Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

Studienpool und vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legte im Dossier [4] für diese Fragestellung Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien vor. Diese waren für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine ausführliche Begründung dazu kann der Dossierbewertung A22-81 [1] entnommen werden.

Außerdem hat der pU aus seiner Informationsbeschaffung die von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Breast02 identifiziert. Die Ergebnisse zur Studie DESTINY-Breast02 lagen jedoch zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers [4] nicht vor und konnten somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren [2] die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast02 [3] vom 30.06.2022 zusammen mit der aktuellsten Version des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans vorgelegt. Ein Studienbericht zur Studie wurde vom pU nicht vorgelegt (siehe Tabelle 2). Die Bewertung der Studie DESTINY-Breast02 erfolgt auf Basis der vom pU vorgelegten Analysen und der Informationen im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan.

Die Studie DESTINY-Breast02 ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und wird in die Bewertung eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
DESTINY-Breast02	ja	ja	nein	nein ^d	ja [5-7]	ja [3]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. durch den pU im Rahmen der Stellungnahme und im Nachgang zur Anhörung vorgelegte Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast02
d. Der pU hat die aktuellste Version des Studienprotokolls [8] und des statistischen Analyseplans [9], aber keinen Studienbericht vorgelegt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.1 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DESTINY-Breast02	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre ^b) mit pathologisch bestätigtem Mammakarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht resezierbar oder metastasiert ▪ HER2-positiv^c ▪ bereits mit Trastuzumab Emtansin behandelt ▪ Progress während oder nach letzter Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Behandlung^d ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 406) Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e (N = 202) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab + Capecitabin (n = 91) ▪ Lapatinib + Capecitabin (n = 111) 	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Tod, UEs, Rückzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Studienende Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienabbruch jeglicher Ursache oder Studienende ^g	187 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Republik Korea, Spanien, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 09/2018–laufend Datenschnitt: 30.06.2022 ^h	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. in Ländern, in denen das Alter für das Einverständnis zur Studienteilnahme > 18 Jahre ist, ist den lokalen regulatorischen Anforderungen zu folgen</p> <p>c. evaluiert durch ein Zentrallabor gemäß der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists (ASCO-CAP) [10]</p> <p>d. Vorliegen einer dokumentierten radiologischen Progression</p> <p>e. Die Wahl der Therapie musste vor der Randomisierung festgelegt werden.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 5 beschrieben.</p> <p>g. Finale Analyse soll nach Erreichen von ca. 434 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen.</p> <p>h. Primäre Analyse nach Erreichen von ca. 372 Ereignissen für den Endpunkt PFS gemäß BICR oder 18 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten, je nachdem welches zuerst eintreffen sollte.</p> <p>BICR: verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DESTINY-Breast02	Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg KG ^{a, b} i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	Trastuzumab 8 mg/kg KG i. v. an Tag 1 gefolgt von 6 mg/kg KG i. v. alle 21 Tage + Capecitabin 1250 mg/m ² KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus oder Lapatinib 1250 mg oral an den Tagen 1–21 eines 21-Tage-Zyklus + Capecitabin 1000 mg/m ² KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus
	Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage^c ▪ Dosisreduktion bei Toxizität waren wie folgt erlaubt^d: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 3,2 mg/kg KG 	Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage^c ▪ Dosisanpassungen gemäß lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel ▪ Abbruch: die Behandlungskomponenten konnten jeweils einzeln abgebrochen werden
	Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mussten mit Trastuzumab Emtansin vorbehandelt sein. Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin ▪ jegliche Behandlung, die in der jeweiligen Fachinformation von Capecitabin, Trastuzumab und Lapatinib als Begleitbehandlung nicht erlaubt ist ▪ therapeutische Strahlentherapie oder größere Operation innerhalb von 4 Wochen oder palliative stereotaktische Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische Behandlung mit Krebsmedikamenten (nicht Antikörper-basierte Immuntherapie, Retinoidtherapie oder Hormonbehandlung) innerhalb von 3 Wochen; antikörperbasierte Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen 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 Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Trastuzumab-Deruxtecan Antiemetika wie 5-Hydroxytryptaminrezeptor-Antagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und / oder Steroide ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Prophylaxe oder Behandlung ▪ Bisphosphonate oder RANKL Signalweg-Inhibitoren zur Prävention oder Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen 	

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapie ▪ Behandlung mit (Hydro-)Chloroquin ▪ chronische systemische Kortikosteroide (i. v. oder oral) oder andere Immunsuppressiva (ausgenommen zur Behandlung von UEs) ▪ andere experimentelle Therapie ▪ Strahlentherapie (Ausnahme: palliative Strahlentherapie von Metastasen) ▪ im Vergleichsarm: gemäß lokaler Zulassung nicht erlaubte Begleitbehandlung 	
	<p>a. Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um $\geq \pm 10\%$ des Ausgangsgewichtes im Vergleich zur Baseline wird die Dosis der Patientin bzw. des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet.</p> <p>b. Die Initialdosis von Trastuzumab-Deruxtecan sollte über 90 Minuten infundiert werden. Bei Ausbleiben von Infusionsreaktionen konnte die Dauer der Infusion ab Zyklus 2 bis auf 30 Minuten herabgesetzt werden.</p> <p>c. Bei Unterbrechung ≥ 28 Tage (beider Komponenten im Vergleichsarm) wurde die Behandlung permanent abgebrochen.</p> <p>d. Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden. Besteht die Toxizität nach 2 Dosisreduktionen fort, sollte die Studienbehandlung abgesetzt werden.</p> <p>i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Studie DESTINY-Breast02 ist eine offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der Randomisierung getroffen werden muss.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und vorangegangener Trastuzumab-Emtansin-Behandlung eingeschlossen. Für die Patientinnen und Patienten muss gemäß Einschlusskriterien eine radiologische Progression dokumentiert worden sein, die entweder während oder nach der letzten Vorbehandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten ist. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit nicht mit Capecitabin behandelt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 608 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs. nein). Die Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan sowie Trastuzumab

in Kombination mit Capecitabin bzw. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin entspricht der jeweiligen Fachinformation [11-14].

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Tod oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise unerwünschte Ereignisse [UEs] oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast02

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und führt in seinem Hinweis folgende Kombinationstherapien als Behandlungsoptionen auf:

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

In der vom pU vorgelegten Studie DESTINY-Breast02 wurde im Komparatorarm Trastuzumab + Capecitabin oder Lapatinib + Capecitabin eingesetzt. Ein Vergleich gegenüber Trastuzumab + Lapatinib liegt nicht vor.

Den aktuellen Leitlinien lassen sich keine klaren Empfehlungen für die Therapie der vorliegenden Indikation ab der 3. Behandlungslinie entnehmen [15-17]. Insgesamt stellen die in der Studie DESTINY-Breast02 eingesetzten Vergleichstherapien relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Datenschnitte

Bei der Studie DESTINY-Breast02 handelt es sich um eine noch laufende Studie, für die derzeit der primäre Datenschnitt vom 30.06.2022 vorliegt. Dabei handelt es sich laut Studienprotokoll um die nach 372 PFS-Ereignissen oder 18 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten, je nachdem welches zuerst eintritt, geplante primäre Analyse.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 5 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 5: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
DESTINY-Breast02	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^a
a. SUEs, die nach Beurteilung der Prüffürztin / des Prüffürztes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 47 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auftraten.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie DESTINY-Breast02 wird lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage erhoben wurden. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt jeweils noch eine Erhebung nach weiteren 3 Monaten hinzu. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab- Deruxtecan N ^a = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N ^a = 202
DESTINY-Breast02		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (12)	55 (11)
Geschlecht [w / m], %	> 99 / < 1	99 / 1
Region, n (%)		
Asien	112 (28)	52 (26)
Nordamerika	41 (10)	23 (11)
Europa	152 (37)	78 (39)
Rest der Welt	101 (25)	49 (24)
Abstammung, n (%)		
weiß	257 (63)	127 (63)
schwarz oder afroamerikanisch	10 (2)	7 (3)
asiatisch	122 (30)	56 (28)
sonstige	17 (4) ^b	12 (6) ^b
ECOG-PS, n (%)		
0	228 (56)	121 (60)
1	177 (44)	81 (40)
2	1 (< 1)	0 (0)
Zeit von der ersten, histologischen Diagnose bis zur Studienbehandlung [Monate]		
MW (SD)	69,5 (57,5)	70,4 (54,9)
Median [Min; Max]	53,7 [6; 381]	54,9 [7; 326]
Hormonrezeptorstatus (EDC), n (%)		
positiv	229 (59)	116 (57)
negativ	177 (44)	86 (43)
viszerale Erkrankung zur Baseline, n (%)		
ja	316 (78)	160 (79)
nein	90 (22)	42 (21)
ZNS-Metastasen zur Baseline, n (%)		
ja	74 (18)	36 (18)
nein	332 (82)	166 (82)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab- Deruxtecan N^a = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N^a = 202
HER2 Expression (IHC) ^c , n (%)		
1+	0 (0)	1 (< 1)
2+	80 (20)	42 (21)
3+	326 (80)	159 (79)
HER2 Genamplifikation (ISH) ^c , n (%)		
amplifiziert	79 (19)	42 (21)
nicht amplifiziert	1 (< 1)	0 (0)
nicht auswertbar	0 (0)	1 (< 1)
fehlend	326 (80)	159 (79)
Linien der vorherigen Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium n (%)		
≤ 1	k. A.	k. A.
≥ 2	k. A.	k. A.
Linien der bisherigen systemischen Therapie in der metastatischen/lokal fortgeschrittenen Situation (keine Hormontherapien), n (%)		
0	2 (< 1)	0 (0)
1	18 (4)	12 (6)
2	192 (47)	92 (46)
3	123 (30)	63 (31)
4	42 (10)	13 (6)
≥5	29 (7)	22 (11)
Bisherige systemische Krebstherapien, n (%)		
Trastuzumab	404 (100)	202 (100)
Trastuzumab Emtansin	404 (100)	202 (100)
Taxane	386 (95)	197 (98)
Pertuzumab	318 (78)	156 (77)
andere systemische Therapie	289 (71)	157 (78)
Hormone	164 (40)	87 (43)
HER2 TKI	26 (6)	17 (8)
andere HER2 (ohne TKI)	11 (3)	6 (3)
Anthrazykline	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^d	310 (77)	190 (97)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab- Deruxtecan N ^a = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N ^a = 202
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Gemäß Fachinformation wird ein HER2-positiver Tumorstatus entweder durch einen IHC-Wert von 3+ oder durch Bestätigung mittels ISH oder FISH bestimmt [11,12].</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (49 % vs. 80 %), UEs (18 % vs. 7 %), Widerruf der Einverständniserklärung (7 % vs. 9 %); die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (404 vs. 195)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EDC: Electronic Data Capture; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie DESTINY-Breast02 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 55 Jahre alt. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wiesen zu 56 % und im Vergleichsarm zu 60 % einen ECOG-PS von 0 auf. Etwa 79 % der Patientinnen und Patienten in der Studie wiesen eine viszerale Erkrankung zur Baseline auf. Fast alle Patientinnen und Patienten haben ≥ 2 systemische Therapien im metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Stadium erhalten und wurden mit den HER2-Antikörperpräparaten Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin behandelt. Somit haben alle Patientinnen und Patienten ≥ 2 gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten. Im Interventionsarm hatten 95 % und im Vergleichsarm 98 % der Patientinnen und Patienten ein Taxan in ihrer Vorbehandlung erhalten. Etwa 78 % der Patientinnen und Patienten wurden mit Pertuzumab vorbehandelt.

Angaben zum Studienabbruch und zu den Gründen, die zum Studienabbruch führten, liefert der pU nicht.

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Tabelle 7 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Trastuzumab-Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195 ^a
DESTINY-Breast02		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	11,3 [0,7; 45,1]	Capecitabin: 4,6 [0,1; 42,3] Lapatinib: 4,5 [0,2; 28,7] Trastuzumab: 4,4 [0,1; 43,0]
Mittelwert (SD)	14,1 (9,8)	Capecitabin: 6,7 (6,4) Lapatinib: 7,3 (6,5) Trastuzumab: 6,2 (6,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	26,5 [k. A.]	25,2 [k. A.]
Morbidity		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Capecitabin: N = 195; Lapatinib: N = 108; Trastuzumab: N = 87		
b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 11,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie im Kontrollarm (zwischen 4,4 Monate für Trastuzumab und 4,6 Monate für Capecitabin).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 26,5 Monate und im Kontrollarm 25,2 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt ist (siehe Tabelle 5), sind die Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben insbesondere im Vergleichsarm deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Behandlung (zuzüglich 40 Tage für Nebenwirkungen und für Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzüglich

weiterer 3 Monate) treffen. Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschieden in den Behandlungsdauern auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 8 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 8: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 202
DESTINY-Breast02		
Gesamt	220 (54,2)	140 (69,3)
systemisch	220 (54,2)	140 (69,3)
Trastuzumab	126 (31,0)	94 (46,5)
HER2 TKI	124 (30,5)	42 (20,8)
Taxan	30 (7,4)	20 (9,9)
Pertuzumab	20 (4,9)	18 (8,9)
Trastuzumab-Deruxtecan	18 (4,4)	52 (25,7)
Trastuzumab Emtansin	3 (0,7)	5 (2,5)
andere HER2-Therapien (außer HER2 TKI)	2 (0,5)	8 (4,0)
Hormontherapie	37 (9,1)	14 (6,9)
andere systemische Therapie ^b	188 (46,3)	107 (53,0)
Strahlentherapie	29 (7,1)	20 (9,9)
chirurgische Eingriffe	8 (2,0)	5 (2,5)
a. Patientinnen und Patienten wurden möglicherweise mit mehr als 1 Folgetherapie behandelt. b. Es sind keine Informationen verfügbar, um welche anderen systemischen Therapien es sich handelt. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

In der Studie DESTINY-Breast02 erhielten 54,2 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 69,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ≥ 1 antineoplastische Folgetherapie. Im Interventionsarm waren Trastuzumab mit 31,0 % und – Anti-HER2 Tyrosinkinase-Inhibitoren mit 30,5 % die am häufigsten eingesetzten systemischen Folgetherapien. Im Vergleichsarm wurden Trastuzumab und Trastuzumab-Deruxtecan mit

jeweils 46,5 % bzw. 25,7 % am häufigsten, gefolgt von Anti-HER2 Tyrosinkinase-Inhibitoren mit 20,8 %, eingesetzt. Damit haben rund ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gewechselt. Weiterhin wurde in beiden Behandlungsarmen Pertuzumab als Folgetherapie eingesetzt (4,9 % vs. 8,9 %). Entsprechend der Zulassung für Pertuzumab darf dieser Wirkstoff nur eingesetzt werden, sofern zuvor keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie verwendet wurde [18]. Dementsprechend wurde Pertuzumab als Folgetherapie nicht zulassungskonform verwendet. Zudem erhielt etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten andere systemische Therapien (46,3 % vs. 53,0 %), zu denen aber keine detaillierteren Informationen vorliegen.

Den aktuellen Leitlinien lassen sich keine klaren Empfehlungen für die Therapie der vorliegenden Indikation ab der 3. Behandlungslinie entnehmen [15-17]. Zudem zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Folgetherapien der Interventions- und Vergleichspopulation. Die oben beschriebenen Aspekte haben bis auf den Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan als Folgetherapie im Vergleichsarm keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast02	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast02 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der internationalen Studie DESTINY-Breast02 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Herkunft der

Patientinnen und Patienten keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf habe. Darüber hinaus sei das durchschnittliche Alter der Studienpopulation mit 54,8 Jahren sowie die Geschlechterverteilung mit 0,8 % Männern vergleichbar mit der entsprechenden deutschen Patientenpopulation. Der weitaus überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten habe eine Vorbehandlung gemäß deutschen Leitlinien erhalten und der Versorgungskontext in den zertifizierten Studienzentren könne als ausreichend einheitlich betrachtet werden. Außerdem sei Trastuzumab-Deruxtecan in der Studie DESTINY-Breast02 gemäß der gültigen Fachinformation eingesetzt worden und die Diagnostik sowie die Medikation der Patientinnen und Patienten in den Studienzentren gemäß internationalen Standards erfolgt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik erhoben anhand des EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a,b}	Abbruch wegen UEs ^a	Diarrhö (PT, schwere UEs ^a)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^c
DESTINY-Breast02	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja

a. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Asthenie (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Obstipation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Hautausschlag (PT, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs).
 d. keine verwertbaren Ergebnisse; der pU legt keine Effektschätzung bzw. keine Ereigniszeitanalysen vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind als Zeit bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ oder bis zur „bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 oder ≥ 15 Punkte operationalisiert.

Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Der pU legt in Rahmen seiner Stellungnahme bzw. im Nachgang der Anhörung für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um jeweils ≥ 10 oder ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [19] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten Minimal important Difference (MID) von 10 Punkten im Dossier darzustellen. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Operationalisierung der Verschlechterung

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vor. Eine Bestätigung ist in der Studie DESTINY-Breast02 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

Grundsätzlich sind beide Operationalisierungen patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Angaben zur tatsächlich in der Studie vorliegenden Beobachtungsdauer vor. Die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte ist jedoch an die Behandlungsdauer geknüpft und damit zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 5 und Tabelle 7). Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den

Behandlungsdauern abschätzen – im Interventionsarm ist sie mehr als doppelt so lang wie im Kontrollarm (siehe Abschnitt 2.1). Auch fielen in der Studie DESTINY-Breast02 die Rückläufe der Fragebogen im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Ebenfalls problematisch ist, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt. Deswegen werden für die Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage [20] sind in den Auswertungen der Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs neben therapiebezogenen UEs auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein können. Im Addendum zu Modul 4 B begründet der pU dies durch das Fehlen einer vollständigen und validen Definition erkrankungsbezogener Ereignisse in der vorliegenden Indikation zur klaren Abgrenzung erkrankungsbezogener zu anderen unerwünschten Ereignissen. Dies ist nicht sachgerecht. Da in den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie DESTINY-Breast02 jeweils nur wenige Ereignisse enthalten sind, die potenziell einer Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können, werden die vorliegenden Daten zu den Nebenwirkungen jedoch ohne Einschränkungen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. In der vorliegenden Situation sind Ereigniszeitanalysen für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich. Diese liegen für den Endpunkt nicht vor.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Diarrhö (PT, schwere UEs ^a)	Herzkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
DESTINY-Breast02	N	H ^{c, d}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^f	H ^f	H ^g	H ^f	–	H ^f	H ^{f, h}

a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Asthenie (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Obstipation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Hautausschlag (PT, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs).

c. Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die frühzeitig zensiert wurden. Zusätzlich besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen zwischen den Behandlungsarmen.

d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Sinne eines Treatment Switchings Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben; keine Angaben zu den Zeitpunkten und zu den Gründen des Wechsels

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

h. Für nicht schwere UEs gilt außerdem: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch bewertet. Grund dafür ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden (siehe Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abschnitt A.1). Dabei wird davon ausgegangen, dass die Gründe für die meisten frühen Zensierungen der Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch (Lost to Follow-up) sind, weil die Studie für die letzte eingeschlossene Patientin / den letzten eingeschlossenen Patienten bereits seit mindestens 1,5 Jahren läuft (Randomisierung der letzten Patientin / des letzten

eingeschlossenen Patienten: 31.12.2020; Datum des Datenschnitts: 30.06.2022) und Zensierungen aufgrund des Datenschnitts erst später zu erwarten sind. Zusätzlich besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen aufgrund des Rückzugs der Einwilligung bzw. Kontaktabbruchs (Lost to Follow-up) zwischen den Behandlungsarmen (11,8 % vs. 19,3 %). Darüber hinaus erhielten circa 26 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms im Sinne eines Treatment Switchings Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie. Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie Angaben zu den Gründen liegen nicht vor.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustands wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für nicht schwere Nebenwirkungen führt zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassend können auf Basis der Studie DESTINY-Breast02 für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab- Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
DESTINY-Breast02					
Mortalität					
Gesamtüberleben	406	39,2 [32,7; n. b.] 143 (35,2)	202	26,5 [21,0; n. b.] 86 (42,6)	0,66 [0,50; 0,86]; 0,002
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^b					
Fatigue	406	2,9 [2,8; 4,2] 279 (68,7)	202	1,9 [1,5; 2,9] 129 (63,9)	0,82 [0,66; 1,01]; 0,060
Übelkeit und Erbrechen	406	1,5 [1,5; 1,8] 296 (72,9)	202	3,0 [1,7; 4,4] 111 (55,0)	1,30 [1,04; 1,62]; 0,022
Schmerzen	406	8,5 [6,0; 11,2] 222 (54,7)	202	2,8 [1,9; 3,5] 117 (57,9)	0,58 [0,46; 0,73]; < 0,001
Dyspnoe	406	15,6 [12,6; 21,7] 180 (44,3)	202	11,6 [8,0; n. b.] 74 (36,6)	0,86 [0,65; 1,13]; 0,286
Schlaflosigkeit	406	13,4 [9,9; 16,7] 193 (47,5)	202	5,8 [4,3; 9,2] 91 (45,0)	0,68 [0,52; 0,87]; 0,003
Appetitverlust	406	5,5 [3,0; 7,3] 252 (62,1)	202	2,9 [1,7; 4,4] 108 (53,5)	0,83 [0,66; 1,04]; 0,107
Verstopfung	406	5,5 [4,3; 6,3] 251 (61,8)	202	18,7 [8,1; n. b.] 69 (34,2)	1,62 [1,24; 2,13]; < 0,001
Diarrhö	406	9,7 [7,8; 13,0] 218 (53,7)	202	1,5 [1,5; 1,8] 128 (63,4)	0,40 [0,32; 0,51]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^b					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	406	5,1 [4,2; 6,9] 239 (58,9)	202	5,8 [3,3; 1,26] 90 (44,6)	1,07 [0,84; 1,37]; 0,613
Symptome im Brustbereich	406	n. e. [27,8; n. b.] 109 (26,8)	202	18,4 [12,5; n. b.] 60 (29,7)	0,58 [0,42; 0,81]; 0,001
Symptome im Armbereich	406	10,0 [6,9; 13,9] 206 (50,7)	202	4,4 [2,8; 6,1] 102 (50,5)	0,62 [0,48; 0,79]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab- Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^d	406	19,4 [17,1; 24,9] 158 (38,9)	202	7,3 [5,6; 11,3] 85 (42,1)	0,56 [0,43; 0,74]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30^e					
globaler Gesundheitsstatus	406	7,0 [5,0; 10,0] 232 (57,1)	202	2,9 [1,9; 4,2] 123 (60,9)	0,58 [0,46; 0,72]; < 0,001
körperliche Funktion	406	11,4 [8,6; 15,4] 211 (52,0)	202	4,3 [3,1; 6,0] 109 (54,0)	0,61 [0,48; 0,79]; < 0,001
Rollenfunktion	406	5,6 [4,3; 8,6] 240 (59,1)	202	2,9 [1,8; 4,2] 116 (57,4)	0,68 [0,54; 0,86]; < 0,001
emotionale Funktion	406	10,2 [7,9; 13,9] 206 (50,7)	202	7,2 [5,5; 10,6] 86 (42,6)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,453
kognitive Funktion	406	6,9 [5,5; 9,7] 229 (56,4)	202	3,3 [2,8; 5,7] 111 (55,0)	0,71 [0,56; 0,898]; 0,004
soziale Funktion	406	7,2 [5,6; 10,4] 225 (55,4)	202	3,3 [1,9; 6,1] 109 (54,0)	0,72 [0,57; 0,91]; 0,005
EORTC QLQ-BR23^e					
Körperbild	406	13,5 [8,1; 22,9] 187 (46,1)	202	10,6 [5,5; 17,1] 75 (37,1)	0,91 [0,69; 1,20]; 0,507
sexuelle Aktivität	406	n. e. 110 (27,1)	202	n. e. 44 (21,8)	1,07 [0,75; 1,53]; 0,700
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten ^c				
Zukunftsperspektive	406	32,5 [20,7; n. b.] 158 (38,9)	202	12,5 [6,9; n. b.] 71 (35,1)	0,82 [0,62; 1,09]; 0,170
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	404	0,1 [0,1; 0,1] 403 (99,8)	195	0,2 [0,2; 0,3] 185 (94,9)	–

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab- Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs ^f	404	n. e. [35,4; n. b.] 103 (25,5)	195	n. e. [15,7; n. b.] 46 (23,6)	0,70 [0,49; 0,9994]; 0,049
schwere UEs ^{f, g}	404	11,0 [7,0; 16,3] 213 (52,7)	195	9,9 [5,1; 15,7] 86 (44,1)	0,92 [0,71; 1,18]; 0,493
Abbruch wegen UEs ^f	404	n. e. 80 (19,8)	195	n. e. 19 (9,7)	1,08 [0,65; 1,81]; 0,757
Diarrhö (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 11 (2,7)	195	n. e. 14 (7,2)	0,23 [0,10; 0,54]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	404	k. A. 2 (0,5)	195	k. A. 4 (2,1)	– ^h
palmar-plantares Erythrodyssästhesie- Syndrom (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 1 (0,2)	195	n. e. 20 (10,3)	0,02 [0,003; 0,14]; < 0,001
weitere spezifische UEs					
Asthenie (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 20 (5,0)	195	n. e. 1 (0,5)	7,92 [1,06; 59,23]; 0,017
Ermüdung (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 16 (4,0)	195	n. e. 1 (0,5)	6,48 [0,86; 49,03]; 0,038
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 21 (5,2)	195	n. e. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,007
verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UEs ^g)	404	n. e. 43 (10,6)	195	n. e. 4 (2,1)	3,93 [1,40; 11,02]; 0,005
Übelkeit (PT, UEs)	404	0,2 [0,2; 0,4] 293 (72,5)	195	n. e. [12,1; n. b.] 73 (37,4)	2,70 [2,09; 3,50]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	404	n. e. [24,0; n. b.] 152 (37,6)	195	n. e. 25 (12,8)	2,89 [1,89; 4,42]; < 0,001
Obstipation (PT, UEs)	404	n. e. [22,8; n. b.] 142 (35,1)	195	n. e. 21 (10,8)	2,93 [1,85; 4,64]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Stomatitis (PT, UEs)	404	n. e. 45 (11,1)	195	n. e. 36 (18,5)	0,36 [0,23; 0,58]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	404	n. e. 150 (37,1)	195	n. e. 8 (4,1)	9,72 [4,77; 19,81]; < 0,001
Hautausschlag (PT, UEs)	404	n. e. 27 (6,7)	195	n. e. 22 (11,3)	0,45 [0,25; 0,798]; 0,005
Kopfschmerzen (PT, UEs)	404	n. e. [38,9; n. b.] 80 (19,8)	195	n. e. 12 (6,2)	2,55 [1,38; 4,71]; 0,002

a. Cox-Proportional-Hazards-Modell (HR, 95 %-KI) und Log-Rank-Test (p-Wert) stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv/negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja/nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja/nein)

b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

c. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf

d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

f. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.

g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

h. Der pU legt keine Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen.

Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust und Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Freude an Sex

Für den Endpunkt Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Weitere Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Endpunkte emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

schwere UEs (CTCAE \geq 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE \geq 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Spezifische UEs***Diarrhö (schwere UEs), palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (schwere UEs)***

Für die Endpunkte Diarrhö (schwere UEs) und palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (schwere UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für diesen Endpunkt legt der pU keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie p-Wert vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Asthenie (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs), verminderte Neutrophilenzahl (schwere UEs)

Für die Endpunkte Asthenie (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) und verminderte Neutrophilenzahl (schwere UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Stomatitis (UEs), Hautausschlag (UEs)

Für die Endpunkte Stomatitis (UEs) und Hautausschlag (UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Obstipation (UEs), Alopezie (UEs), Kopfschmerzen (UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Obstipation (UEs), Alopezie (UEs) und Kopfschmerzen (UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- viszerale Erkrankung zu Studienbeginn (ja / nein)

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

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

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	39,2 vs. 26,5 HR: 0,66 [0,50; 0,86] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^c		
Fatigue	2,9 vs. 1,9 HR: 0,82 [0,66; 1,01] p = 0,060	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,5 vs. 3,0 HR: 1,30 [1,04; 1,62] HR: 0,77 [0,62; 0,96] ^d p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schmerzen	8,5 vs. 2,8 HR: 0,58 [0,46; 0,73] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	15,6 vs. 11,6 HR: 0,86 [0,65; 1,13] p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	13,4 vs. 5,8 HR: 0,68 [0,52; 0,87] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Appetitverlust	5,5 vs. 2,9 HR: 0,83 [0,66; 1,04] p = 0,107	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	5,5 vs. 18,7 HR: 1,62 [1,24; 2,13] HR: 0,62 [0,47; 0,81] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	9,7 vs. 1,5 HR: 0,40 [0,32; 0,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^c		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	5,1 vs. 5,8 HR: 1,07 [0,84; 1,37] p = 0,613	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. 18,4 HR: 0,58 [0,42; 0,81] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Symptome im Armbereich	10,0 vs. 4,4 HR: 0,62 [0,48; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS ^f	19,4 vs. 7,3 HR: 0,56 [0,43; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30^g		
globaler Gesundheitsstatus	7,0 vs. 2,9 HR: 0,58 [0,46; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
körperliche Funktion	11,4 vs. 4,3 HR: 0,61 [0,48; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion	5,6 vs. 2,9 HR: 0,68 [0,54; 0,86] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
emotionale Funktion	10,2 vs. 7,2 HR: 0,91 [0,70; 1,17] p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	6,9 vs. 3,3 HR: 0,71 [0,56; 0,898] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	7,2 vs. 3,3 HR: 0,72 [0,57; 0,91] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-BR23⁸		
Körperbild	13,5 vs. 10,6 HR: 0,91 [0,69; 1,20] p = 0,507	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,75; 1,53] p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	32,5 vs. 12,5 HR: 0,82 [0,62; 1,09] p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,49; 0,9994] p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	11,0 vs. 9,9 HR: 0,92 [0,71; 1,18] p = 0,493	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,08 [0,65; 1,81] p = 0,757	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,10; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Herzerkrankungen (schweres UE)	k. A. HR: – ^h p: – ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,02 [0,003; 0,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Asthenie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 7,92 [1,06; 59,23] HR: 0,13 [0,17; 0,94] ^d p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Ermüdung (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 6,48 [0,86; 49,03] HR: 0,15 [0,02; 1,16] ^d p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ⁱ
Leukozytenzahl erniedrigt (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. [0,00; n. b.] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^j , Ausmaß: gering ^k
verminderte Neutrophilenzahl (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 3,93 [1,40; 11,02] HR: 0,25 [0,09; 0,71] ^d p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Übelkeit (UE)	0,2 vs. n. e. HR: 2,70 [2,09; 3,50] HR: 0,37 [0,29; 0,48] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 2,89 [1,89; 4,42] HR: 0,35 [0,23; 0,53] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 2,93 [1,85; 4,64] HR: 0,34 [0,22; 0,54] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,23; 0,58] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alopezie (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 9,72 [4,77; 19,81] HR: 0,10 [0,05; 0,21] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hautausschlag (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,25; 0,798] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kopfschmerzen (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 2,55 [1,38; 4,71] HR: 0,39 [0,21; 0,72] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. Der pU legt keine Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert vor.</p> <p>i. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>j. Höherer Schaden ergibt sich aus 21 vs. 0 Ereignissen.</p> <p>k. Es wird davon ausgegangen, dass das KI des HR den Nulleffekt einschließt. Somit ergibt sich eine Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome im Brustbereich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Symptome im Armbereich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> ▪ EQ-5D VAS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verstopfung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (jeweils schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthenie, Ermüdung, Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ verminderte Neutrophilenzahl (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Stomatitis, Hautausschlag (jeweils UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Kopfschmerzen (jeweils UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Auf der Seite der positiven Effekte ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festzustellen.

Für die weiteren Endpunktkategorien der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Für die Endpunktkategorie der Symptomatik stehen positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering bis beträchtlich einem negativen Effekt im Endpunkt Verstopfung mit geringem Ausmaß gegenüber. Ebenso ist für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, ein beträchtlicher Zusatznutzen festzustellen. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering (soziale Funktion) bis erheblich (globaler Gesundheitsstatus) vor. In der Kategorie Nebenwirkungen sind positive Effekte bei der Gesamtrate der SUE mit Ausmaß gering und einzelnen schweren und nicht schweren spezifischen UEs mit Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich zu beobachten. Diesen stehen negative Effekte bei mehreren schweren spezifischen UEs mit Ausmaß gering oder erheblich sowie bei nicht schweren spezifischen UEs mit Ausmaß beträchtlich gegenüber. Insgesamt stellen die negativen Effekte das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage. Zudem unterstützen die Ergebnisse der verkürzt beobachteten Endpunkte zu patientenberichteten Endpunkten, insbesondere bei mehreren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete

Vorbehandlungen erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan aus der Dossierbewertung A22-81. Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-81 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 15: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>c. In der Studie DESTINY-Breast02 wurden ausschließlich die Therapieoptionen Lapatinib in Kombination Capecitabin und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin eingesetzt. Gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib liegen keine Daten vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-81_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Daiichi Sankyo. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1445: Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Daiichi Sankyo. Ergänzende Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1445: Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Daiichi Sankyo. Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/#dossier>.
5. Daiichi Sankyo. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523585>.
6. Daiichi Sankyo. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31.
7. Daiichi Sankyo. 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 [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184017>.

8. Daiichi Sankyo. A phase 3, multicenter, randomized, openlabel, 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 (DESTINY-Breast02); Study DS8201-A-U301; Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 2022.
9. Daiichi Sankyo. A phase 3, multicenter, randomized, openlabel, 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 (DESTINY-Breast02); Study DS8201-A-U301; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2022.
10. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG 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. J Clin Oncol 2013; 31(31): 3997-4013. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>.
11. Daiichi Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Novartis Pharma. Tyverb 250 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Roche. Xeloda 150/500 mg [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
14. Roche. Herceptin i. v [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_11-2022D_19_Chemotherapie_beim_met._MaCa_MASTER_schwarz.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.
18. Roche. Perjeta [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

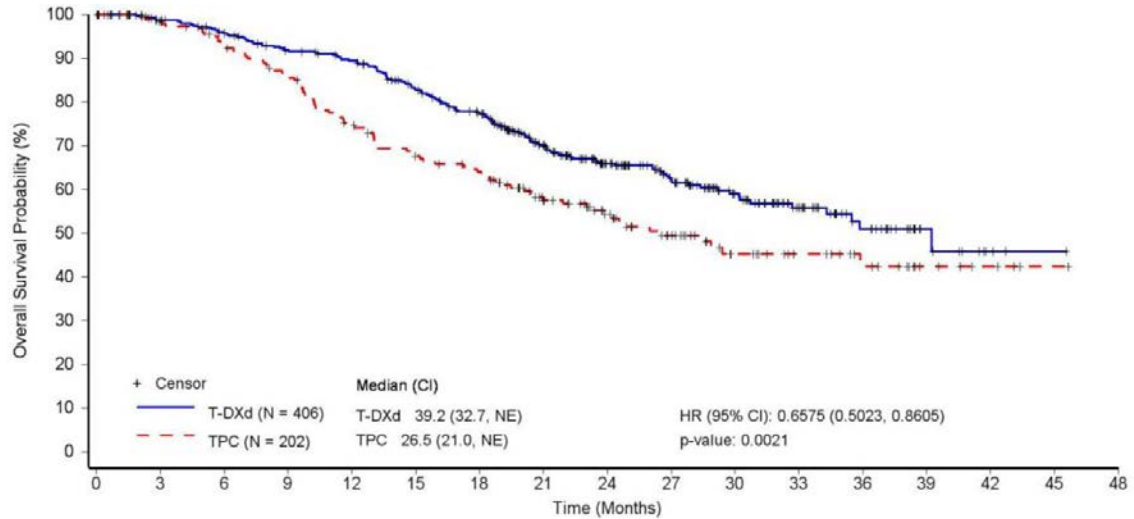
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

A.1 Mortalität



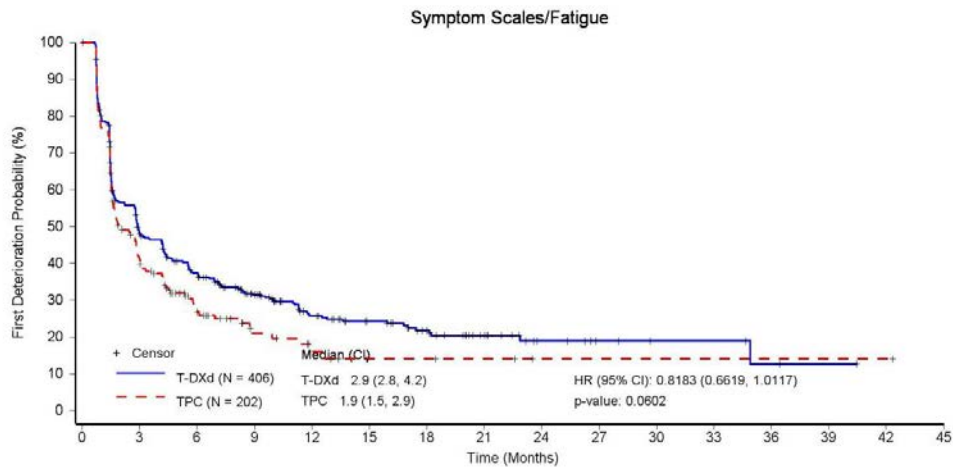
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 406)	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
TPC (N = 202)	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

A.2 Morbidität

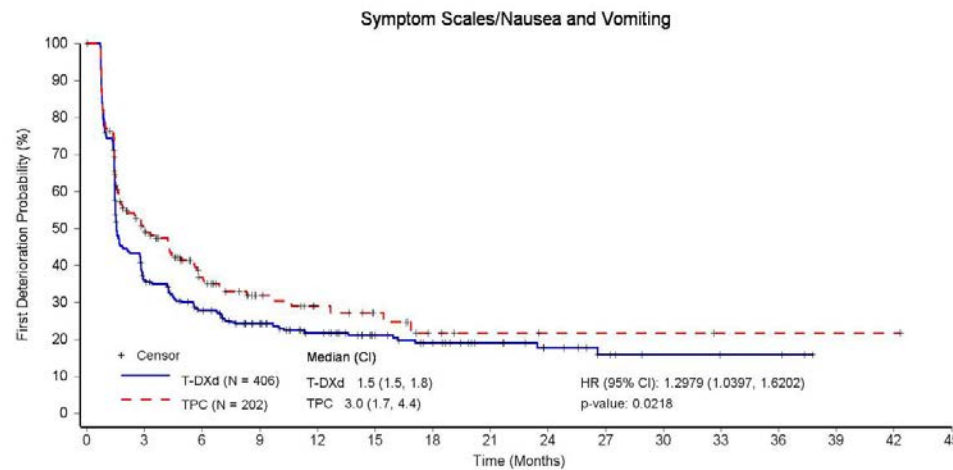
A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	174	129	91	57	43	32	20	10	6	4	4	2	1	0	0
TPC (N = 202)	202	66	33	15	9	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0

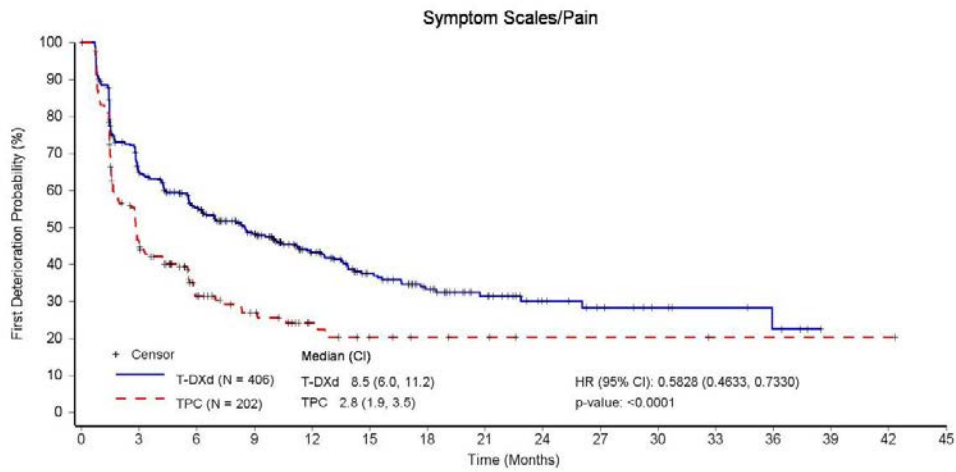
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	132	94	70	49	34	26	18	12	7	4	3	3	0	0	0
TPC (N = 202)	202	74	40	23	16	11	5	3	2	2	2	1	1	1	1	0

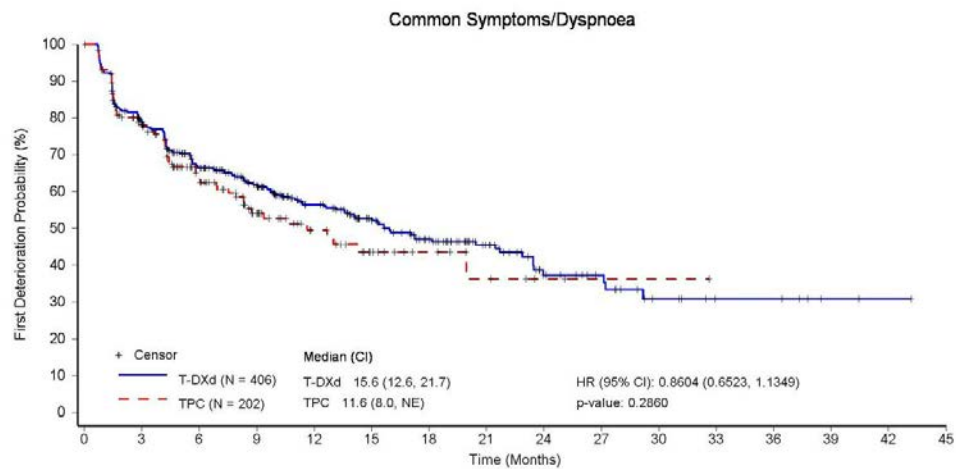
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	234	185	137	92	64	47	31	18	13	9	6	4	0	0	0
TPC (N = 202)	202	72	34	22	12	7	5	4	2	2	2	1	1	1	1	0

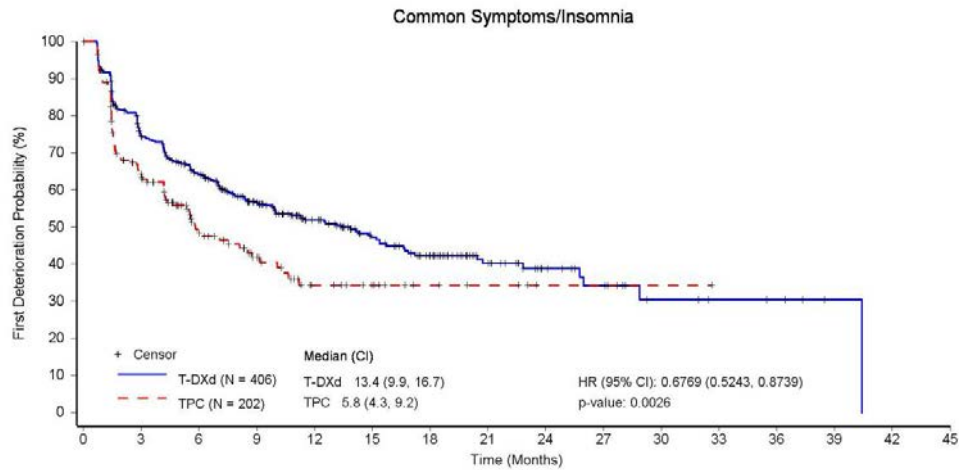
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	282	217	177	128	99	74	48	26	19	10	6	6	2	1	0
TPC (N = 202)	202	123	74	44	27	15	9	5	2	1	1	0	0	0	0	0

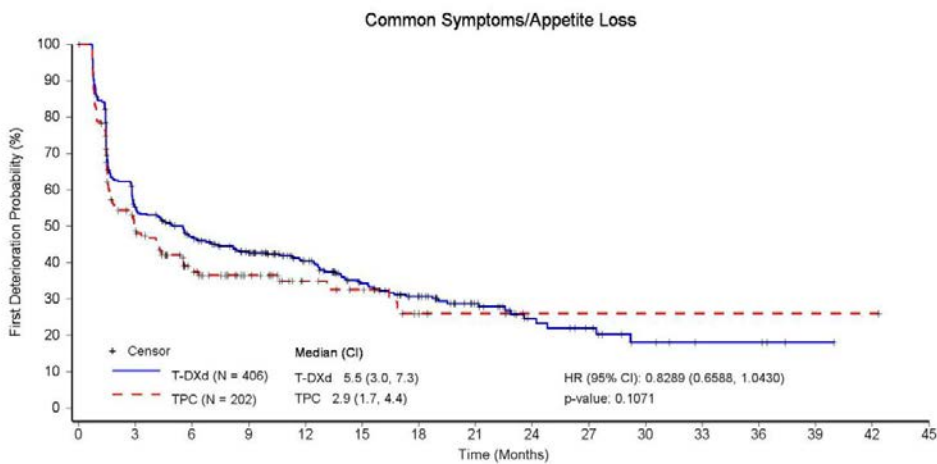
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	271	217	162	114	81	63	38	21	15	7	5	4	1	0	0
TPC (N = 202)	202	99	51	32	16	11	6	4	1	1	1	0	0	0	0	0

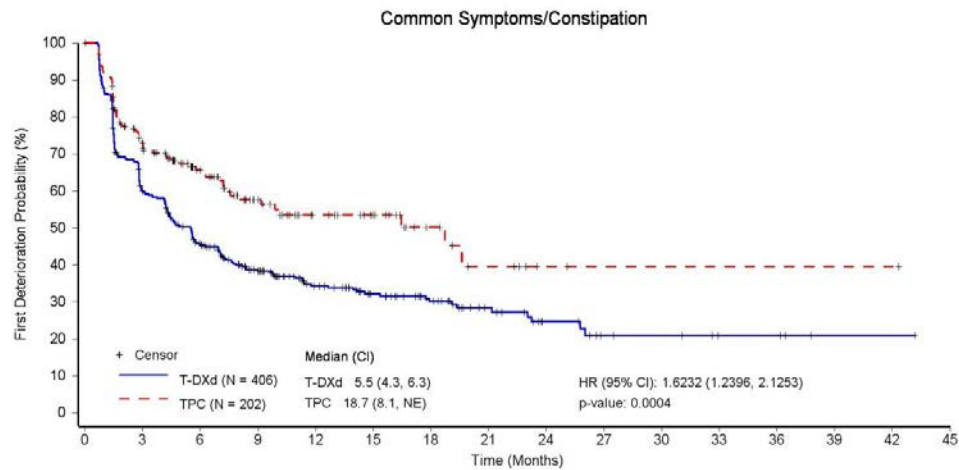
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	202	164	135	99	70	54	34	19	14	7	4	4	1	0	0
TPC (N = 202)	202	79	46	29	16	12	6	4	1	1	1	1	1	1	1	0

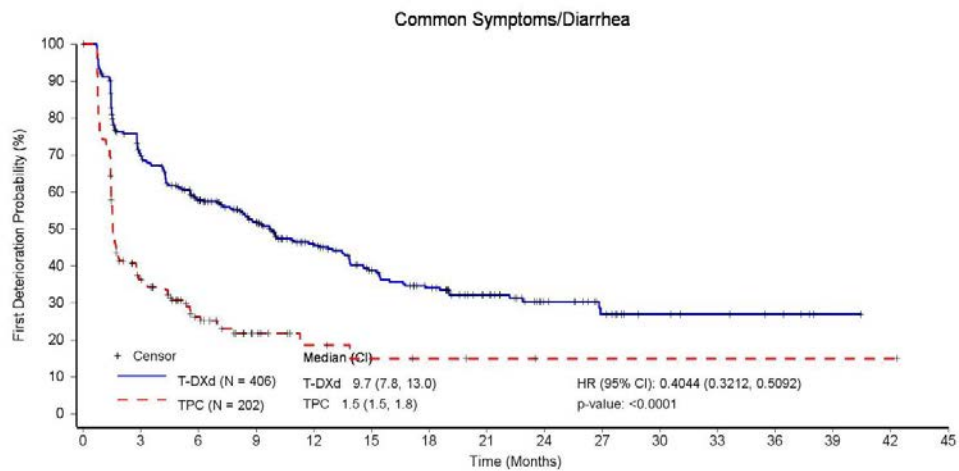
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	219	158	114	76	55	40	25	14	8	7	4	4	1	1	0
TPC (N = 202)	202	111	72	45	29	21	11	6	2	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

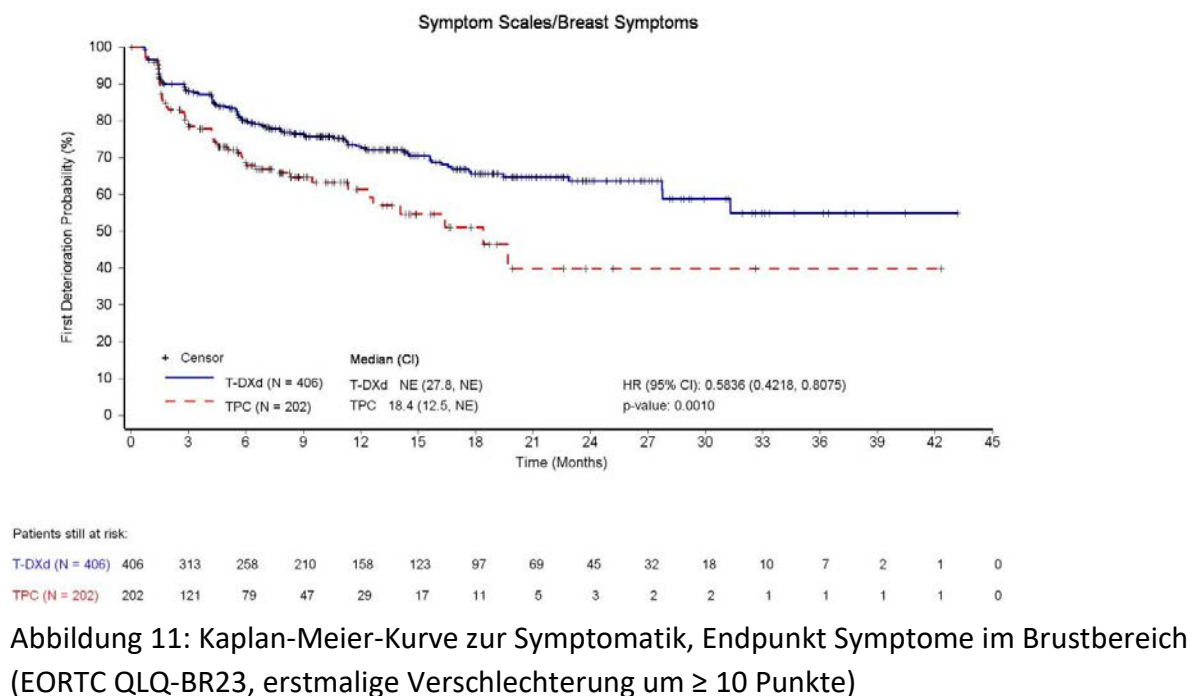
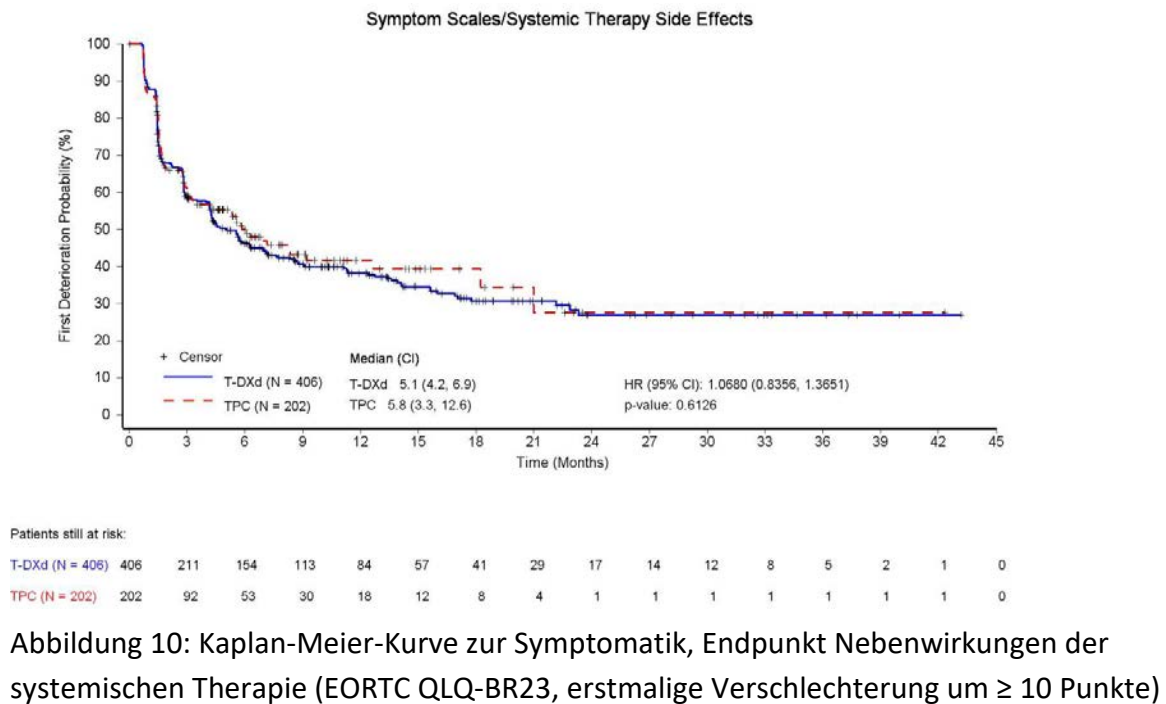


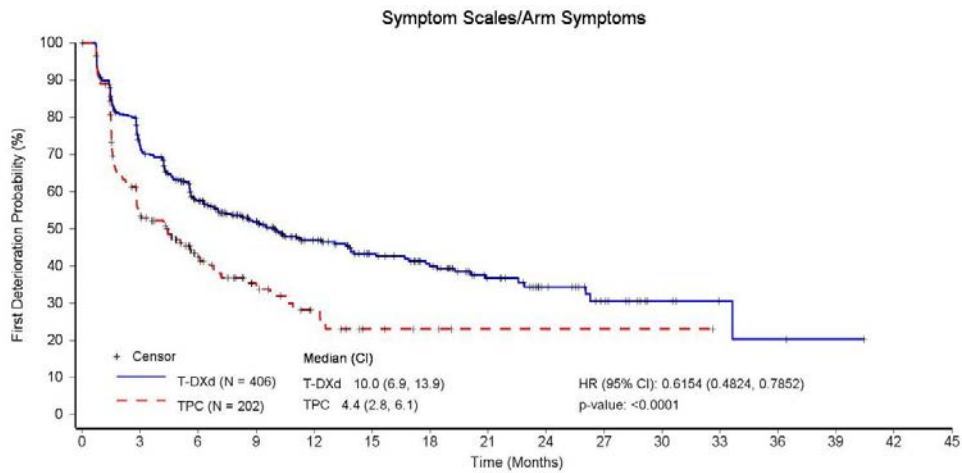
Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	249	188	145	100	76	59	42	25	16	9	7	5	1	0	0
TPC (N = 202)	202	56	27	12	6	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)



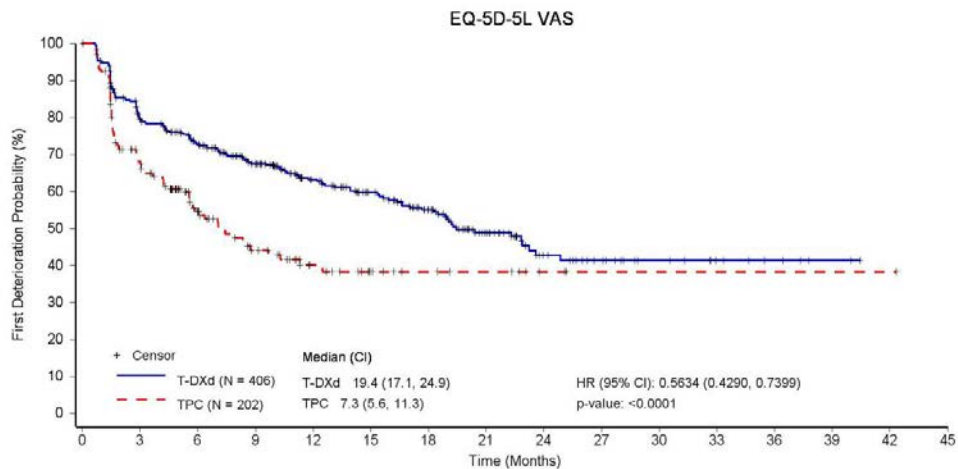


Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	261	189	141	98	73	58	37	23	14	6	3	2	1	0	0
TPC (N = 202)	202	83	41	22	11	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)



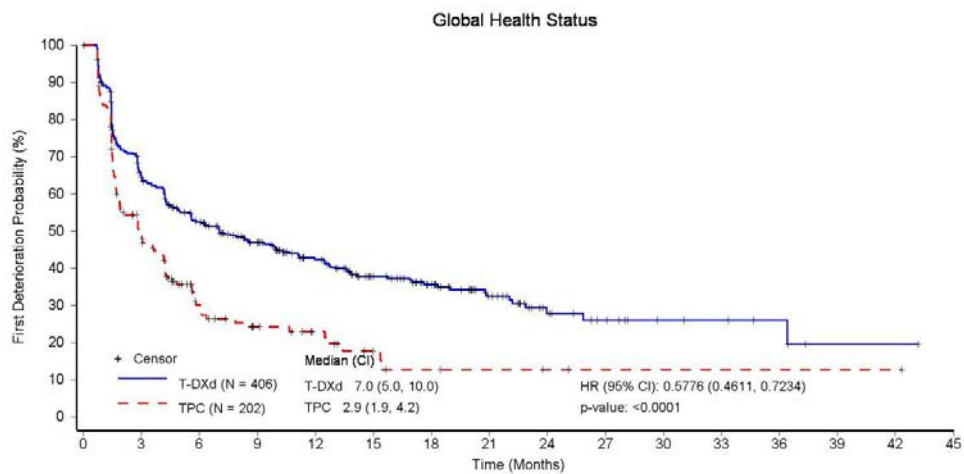
Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	282	240	195	149	121	93	55	30	22	14	9	6	2	0	0
TPC (N = 202)	202	105	59	38	23	13	9	7	3	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

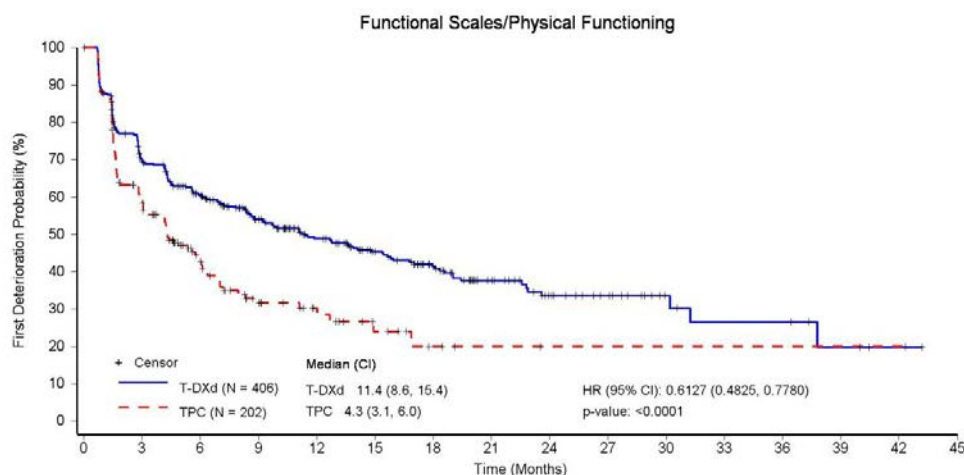
A.3.1 EORTC QLQ-C30



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	234	181	140	105	76	58	37	18	12	7	6	4	1	1	0
TPC (N = 202)	202	76	32	20	14	7	4	3	2	1	1	1	1	1	1	0

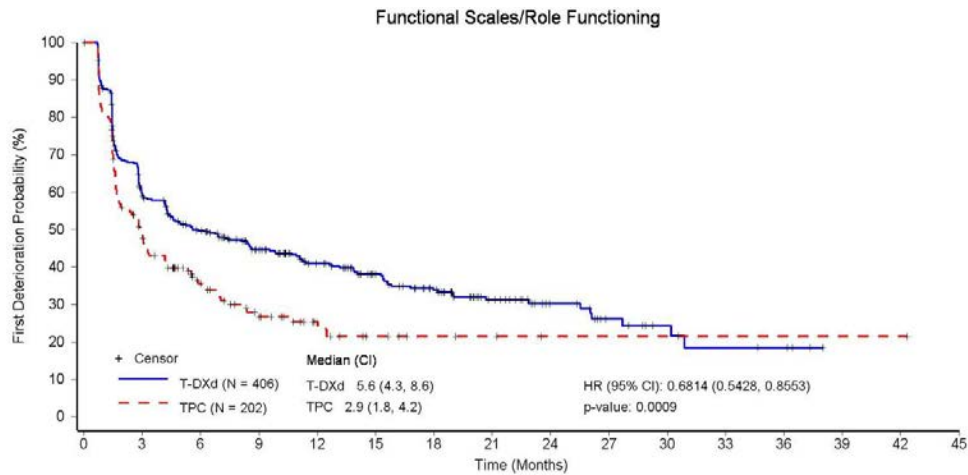
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	254	206	160	122	94	72	45	27	20	10	7	7	3	1	0
TPC (N = 202)	202	96	47	28	17	9	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0

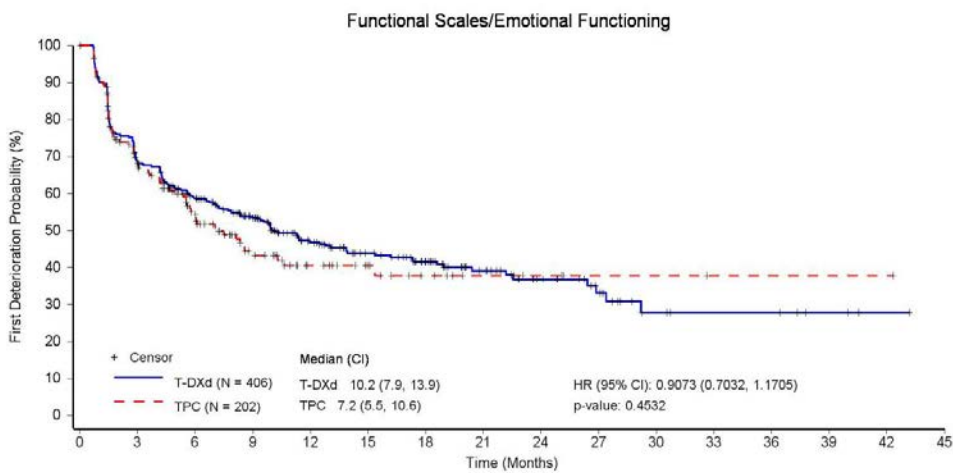
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 406)	406	215	171	134	106	83	62	41	24	14	9	6	5	0	0	0
TPC (N = 202)	202	76	41	24	13	7	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0

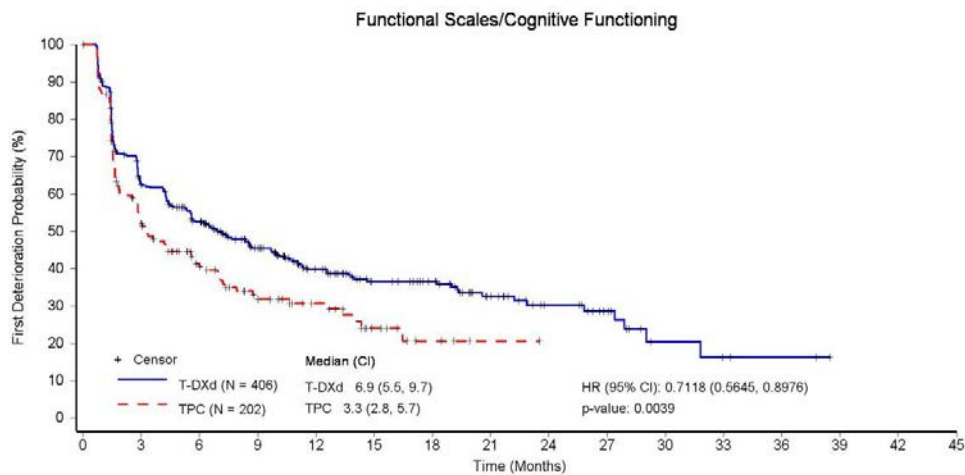
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 406)	406	249	199	156	105	80	62	41	26	17	8	6	6	3	1	0
TPC (N = 202)	202	104	64	37	23	16	10	6	4	2	2	1	1	1	1	0

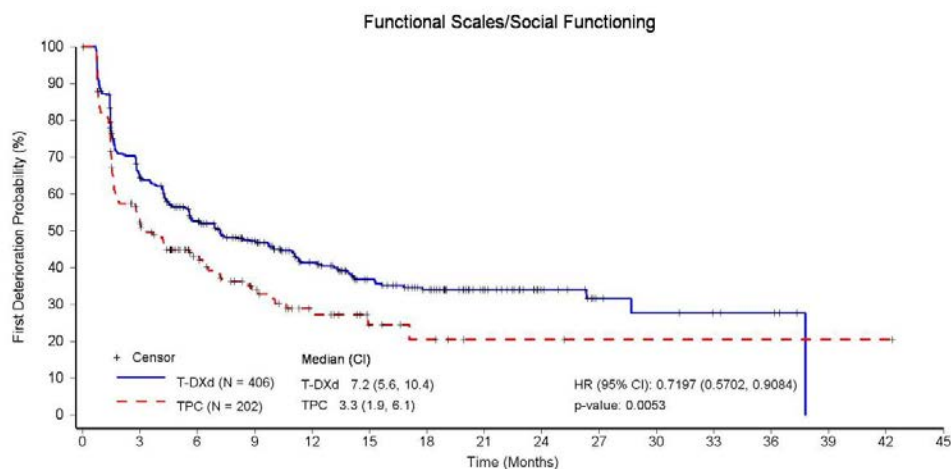
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	225	175	125	85	62	54	33	21	14	5	3	2	0	0	0
TPC (N = 202)	202	82	47	30	21	10	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

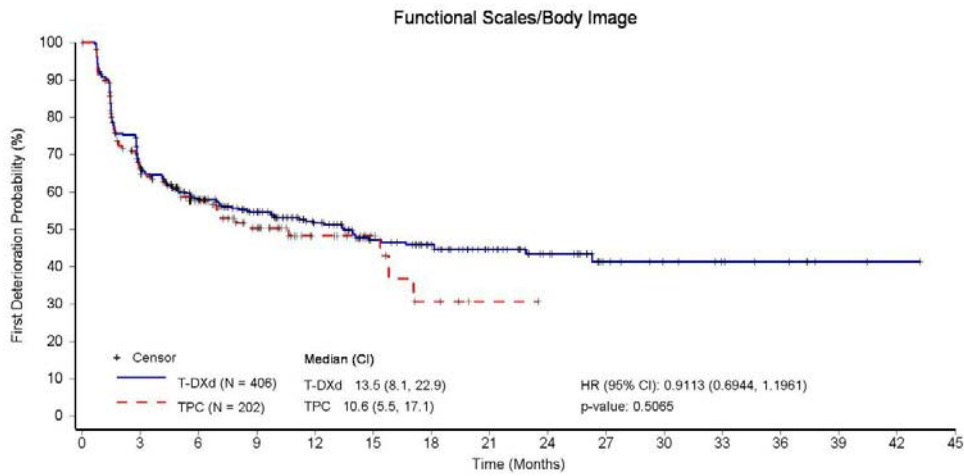


Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	235	176	136	98	70	55	34	19	9	7	5	4	0	0	0
TPC (N = 202)	202	81	46	29	17	8	5	2	2	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

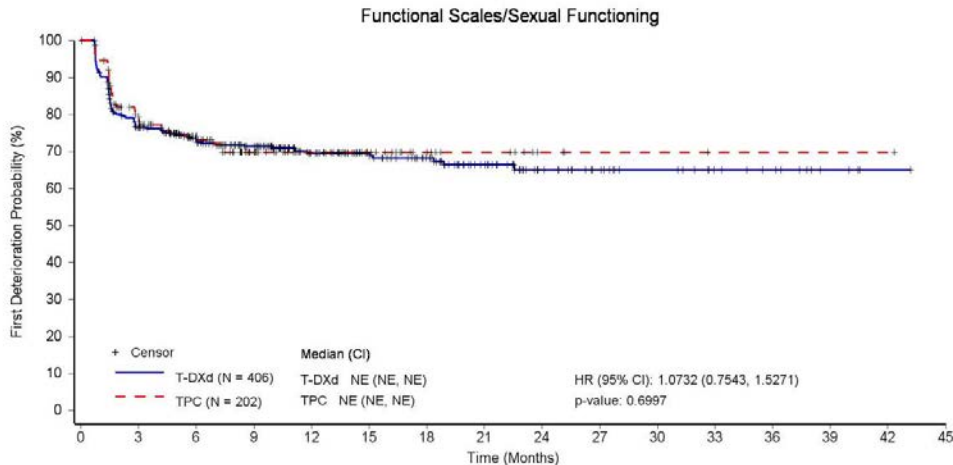
A.3.2 EORTC QLQ-BR23



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	238	189	151	113	82	69	47	30	16	11	8	6	2	1	0
TPC (N = 202)	202	96	56	35	17	10	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0

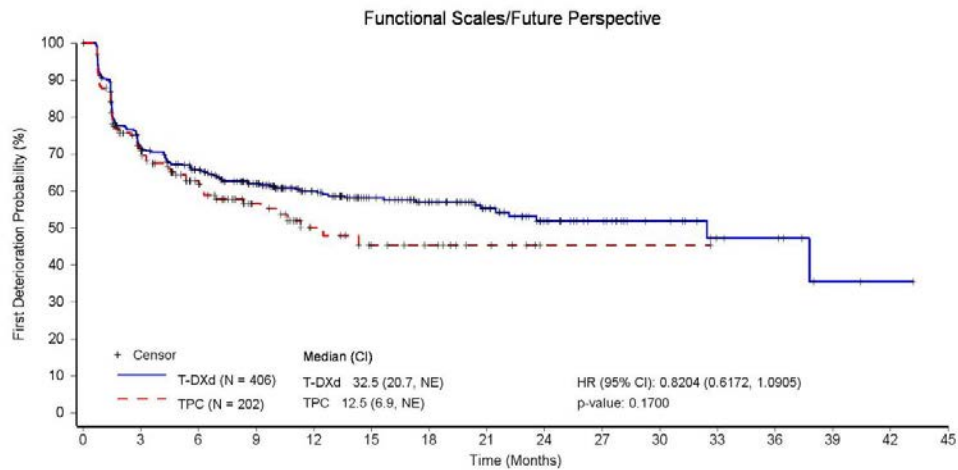
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	261	221	186	136	104	83	57	34	25	19	13	10	4	1	0
TPC (N = 202)	202	116	75	49	32	22	13	9	4	2	2	1	1	1	1	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

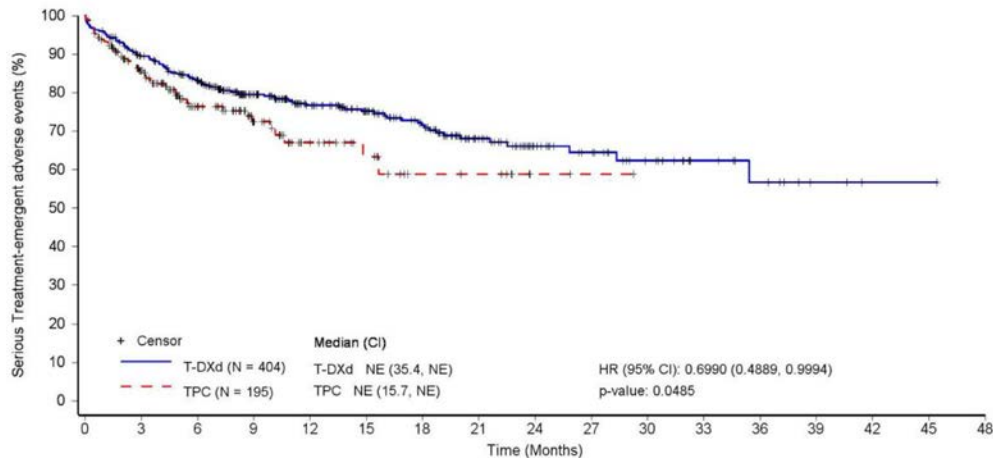


Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	258	221	177	135	105	84	58	37	26	16	8	7	2	1	0
TPC (N = 202)	202	104	66	39	22	14	11	6	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

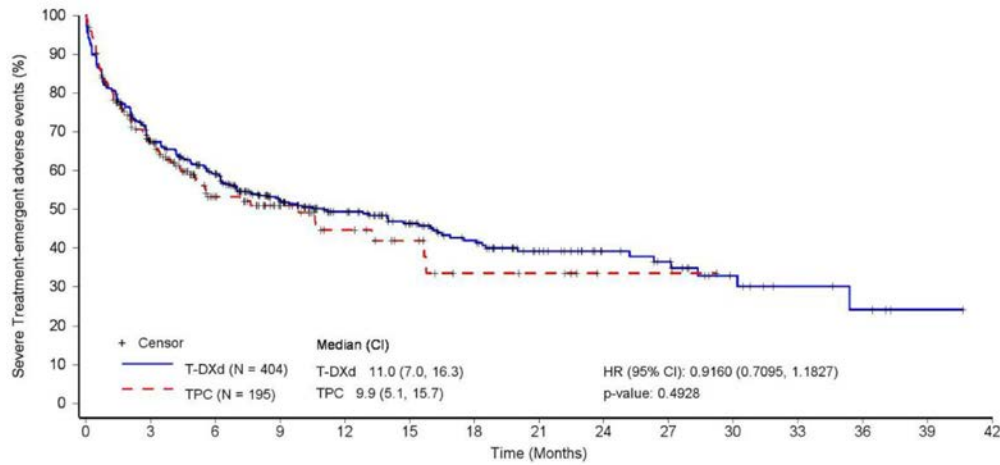
A.4 Nebenwirkungen



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	341	291	216	172	139	112	75	49	38	24	15	10	3	1	1	0
TPC (N = 195)	195	130	75	47	25	17	9	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0

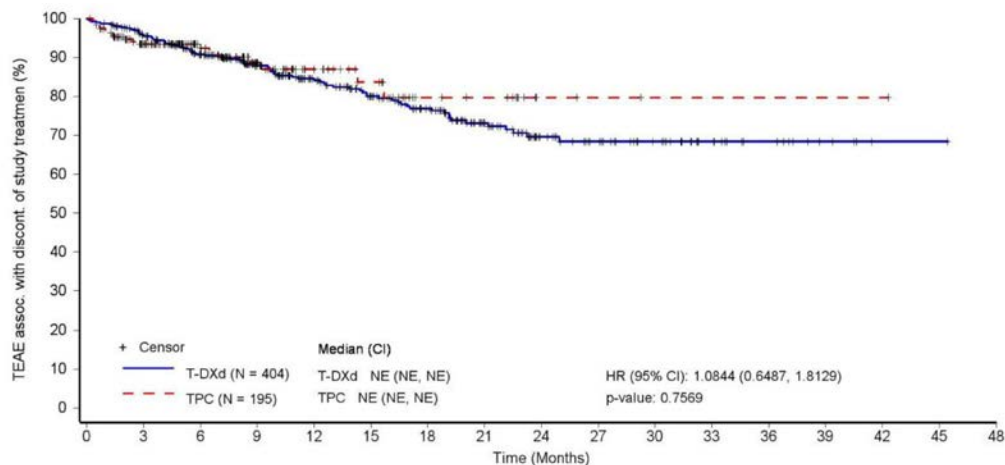
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	255	202	144	111	85	64	43	30	24	12	7	4	1	0
TPC (N = 195)	195	102	50	32	18	12	6	5	1	1	0	0	0	0	0

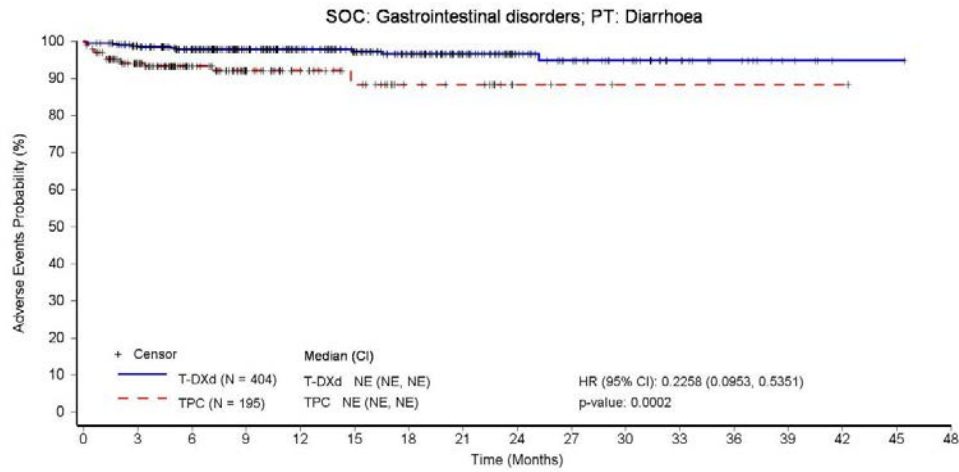
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	363	318	248	201	164	136	93	61	48	33	21	13	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	138	84	55	33	24	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

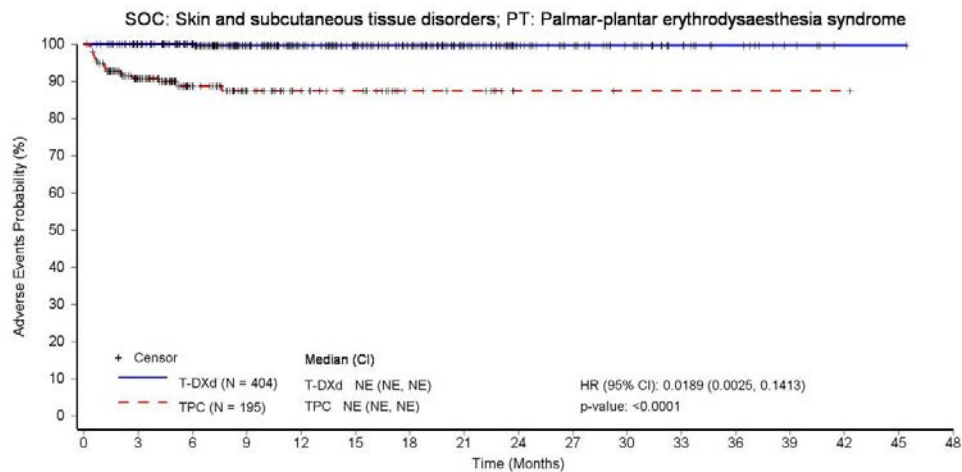
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	367	319	251	201	164	135	94	62	47	32	20	13	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	136	81	52	32	23	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

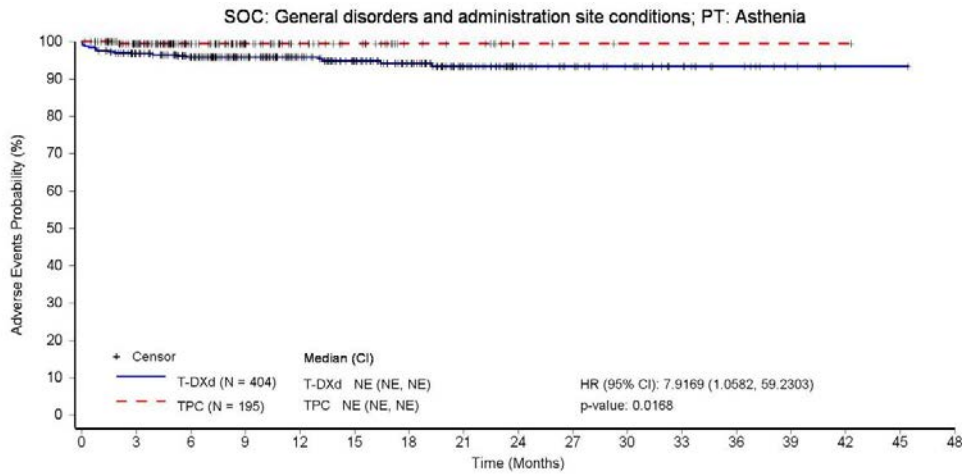
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	371	325	252	202	166	138	94	62	48	33	21	13	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	127	71	46	28	22	11	9	2	2	1	1	1	1	1	0	0

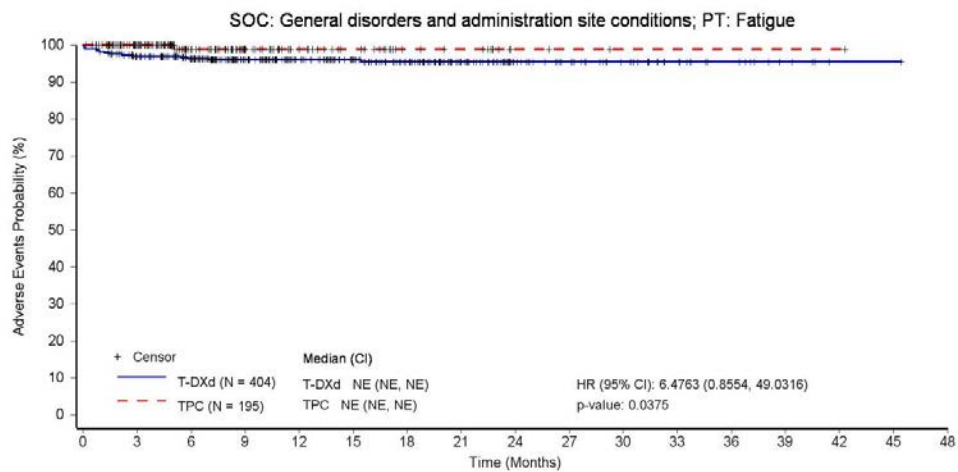
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	360	313	246	197	162	133	90	58	44	31	21	13	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	141	84	54	32	24	12	10	3	2	1	1	1	1	1	0	0

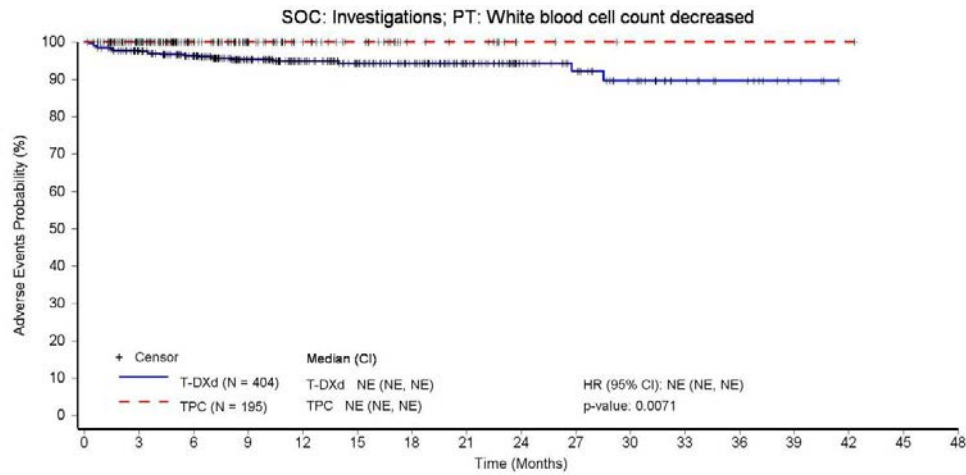
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Asthenie (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	361	315	243	195	159	132	92	59	46	32	21	13	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	142	84	54	32	24	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

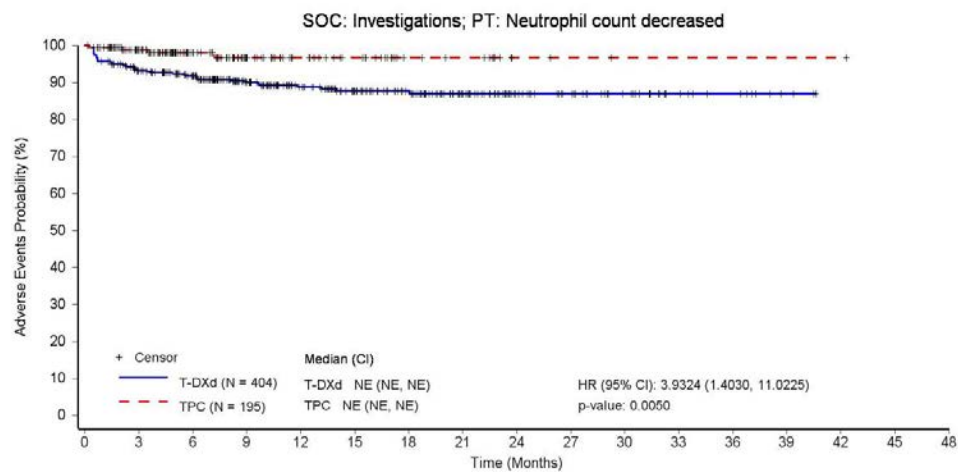
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 404)	404	363	314	244	193	159	132	92	60	45	29	18	12	4	0	0	0
TPC (N = 195)	195	142	85	55	33	25	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

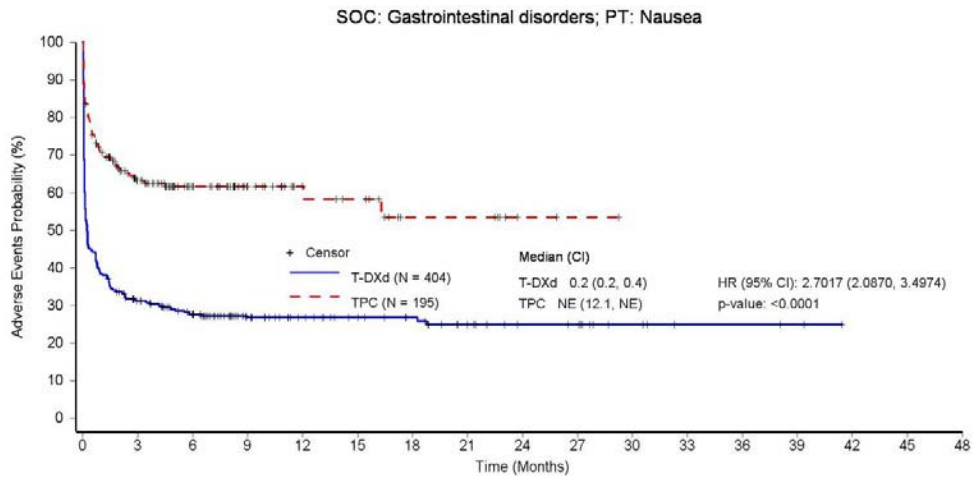
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 404)	404	347	301	229	181	146	121	84	54	41	27	15	10	3	0	0	0
TPC (N = 195)	195	140	84	53	33	25	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

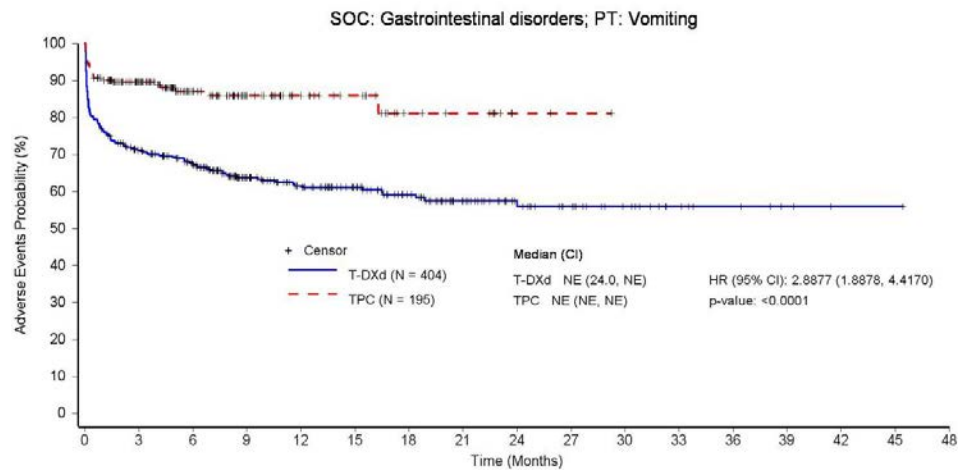
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 404)	404	112	83	55	42	35	30	20	14	13	6	3	3	2	0	0	0
TPC (N = 195)	195	90	53	33	18	15	7	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0

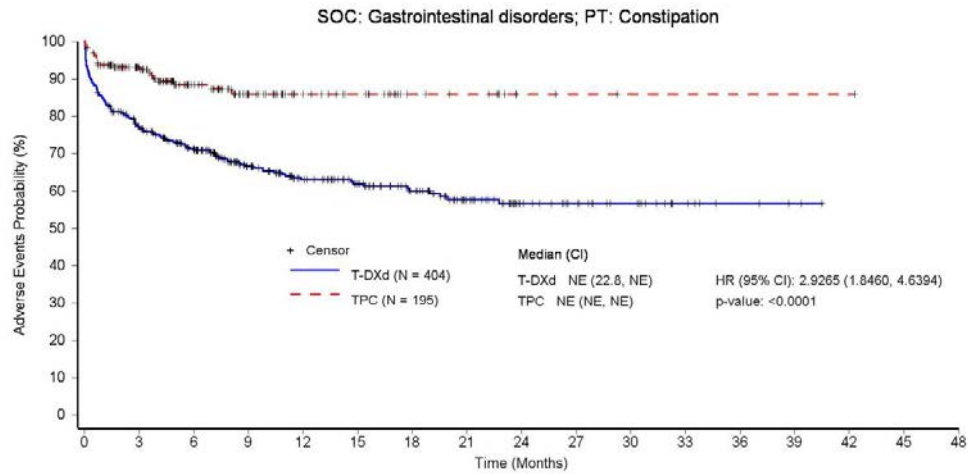
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 404)	404	267	221	157	125	101	80	56	38	28	17	10	7	3	1	1	0
TPC (N = 195)	195	132	76	47	28	22	11	9	2	1	0	0	0	0	0	0	0

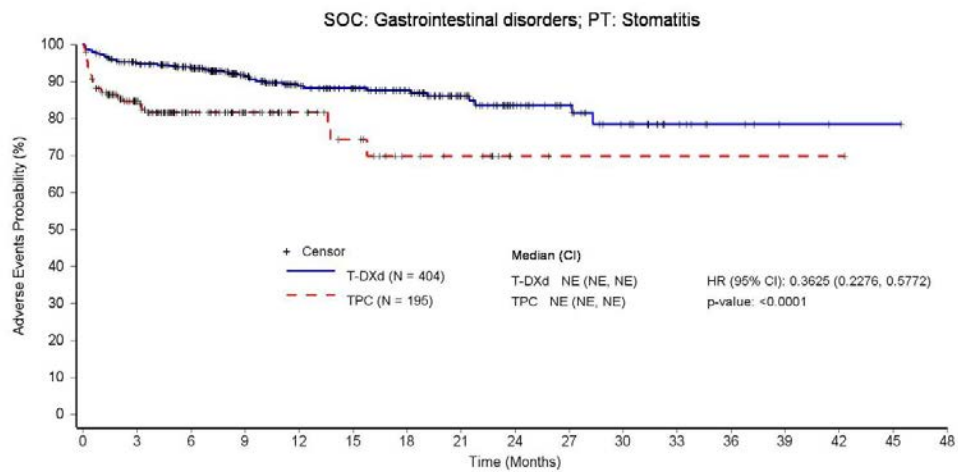
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erbrechen (PT, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	288	232	165	130	109	88	61	35	26	17	8	4	2	0	0	0
TPC (N = 195)	195	132	79	50	29	23	12	10	3	2	1	1	1	1	1	0	0

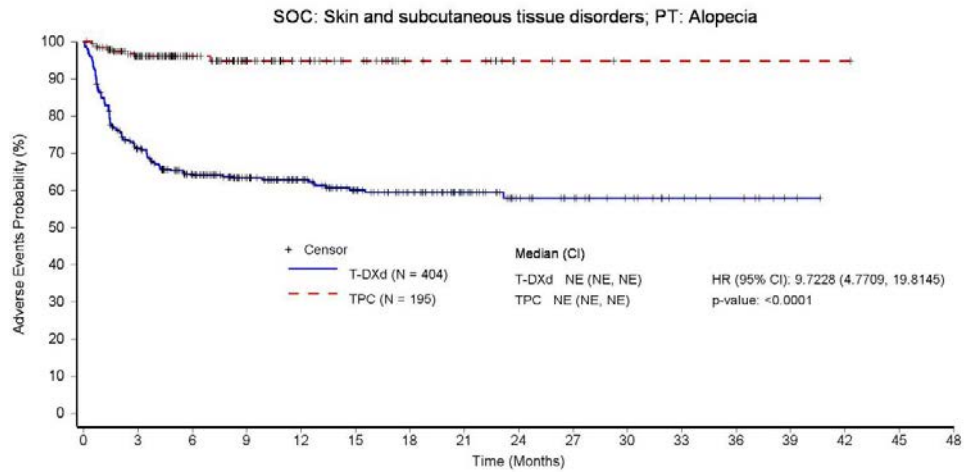
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (PT, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	354	305	230	177	145	121	81	51	38	23	12	6	2	1	1	0
TPC (N = 195)	195	118	66	44	26	19	11	9	2	1	1	1	1	1	1	0	0

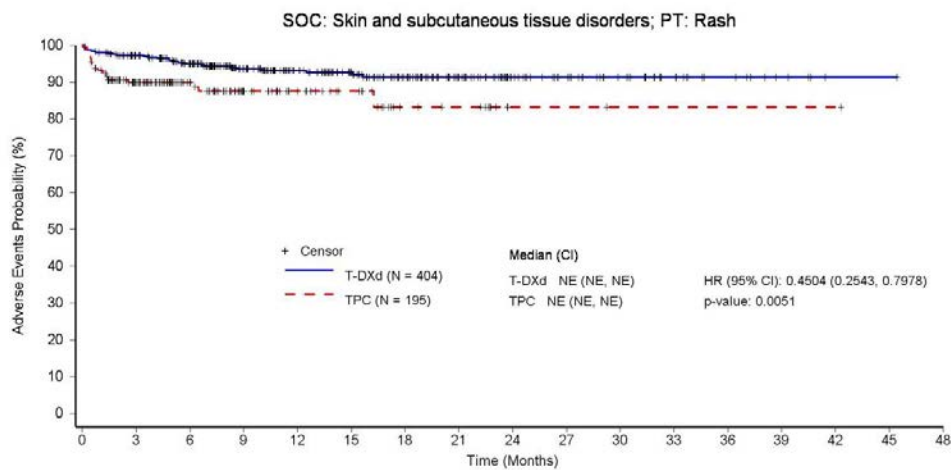
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	281	203	150	122	93	75	51	32	23	16	10	7	2	0	0	0
TPC (N = 195)	195	135	80	51	31	23	12	10	3	2	1	1	1	1	1	0	0

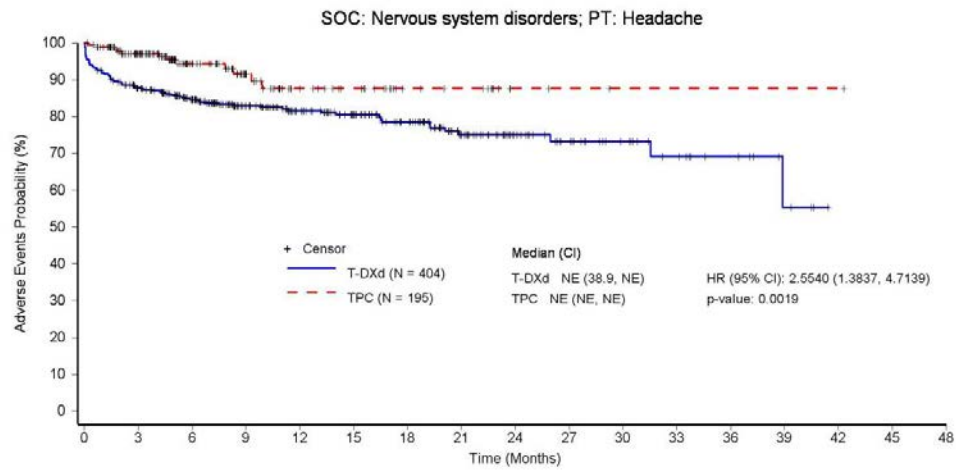
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Alopecie (PT, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 404)	404	360	310	238	189	155	126	90	59	46	31	20	12	5	1	1	0
TPC (N = 195)	195	126	79	51	32	24	12	10	2	2	1	1	1	1	1	0	0

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Hautausschlag (PT, UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 404)	404	329	275	203	162	135	112	73	50	35	23	16	11	4	0	0	0
TPC (N = 195)	195	137	79	51	30	24	13	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
SOC^b		
PT^b		
DESTINY-Breast02		
Gesamtrate UEs	403 (99,8)	185 (94,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	358 (88,6)	148 (75,9)
Übelkeit	293 (72,5)	73 (37,4)
Erbrechen	152 (37,6)	25 (12,8)
Obstipation	142 (35,1)	21 (10,8)
Diarrhö	109 (27,0)	105 (53,8)
Dyspepsie	48 (11,9)	18 (9,2)
abdominelle Schmerzen	47 (11,6)	19 (9,7)
Stomatitis	45 (11,1)	36 (18,5)
Schmerzen Oberbauch	38 (9,4)	18 (9,2)
Mundtrockenheit	16 (4,0)	8 (4,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	16 (4,0)	3 (1,5)
Gastritis	11 (2,7)	3 (1,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	283 (70,0)	98 (50,3)
Fatigue	147 (36,4)	52 (26,7)
Asthenie	99 (24,5)	19 (9,7)
Fieber	54 (13,4)	13 (6,7)
Oedem peripher	28 (6,9)	9 (4,6)
Unwohlsein	16 (4,0)	2 (1,0)
Schleimhautentzündung	15 (3,7)	15 (7,7)
Schuettelfrost	12 (3,0)	1 (0,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	12 (3,0)	3 (1,5)
grippeähnliche Erkrankung	10 (2,5)	3 (1,5)
Untersuchungen	240 (59,4)	75 (38,5)
Verminderte Neutrophilenzahl	79 (19,6)	14 (7,2)
Gewichtsabnahme	71 (17,6)	7 (3,6)
AST erhöht	66 (16,3)	23 (11,8)
ALT erhöht	61 (15,1)	20 (10,3)
Anzahl weißer Blutzellen vermindert	59 (14,6)	9 (4,6)
Thrombozyten vermindert	49 (12,1)	12 (6,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	30 (7,4)	4 (2,1)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	24 (5,9)	8 (4,1)
Bilirubin erhöht	20 (5,0)	21 (10,8)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	19 (4,7)	2 (1,0)
Gewicht erhöht	19 (4,7)	5 (2,6)
Auswurfraction verkleinert	17 (4,2)	1 (0,5)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	13 (3,2)	7 (3,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12 (3,0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	206 (51,0)	143 (73,3)
Alopezie	150 (37,1)	8 (4,1)
Hautausschlag	27 (6,7)	22 (11,3)
Pruritus	22 (5,4)	8 (4,1)
Hauthyperpigmentierung	14 (3,5)	6 (3,1)
trockene Haut	11 (2,7)	9 (4,6)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	7 (1,7)	100 (51,3)
Dermatitis akneiform	2 (0,5)	10 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	200 (49,5)	71 (36,4)
COVID-19	57 (14,1)	4 (2,1)
Harnwegsinfektion	36 (8,9)	6 (3,1)
Nasopharyngitis	21 (5,2)	5 (2,6)
Infektion der oberen Atemwege	21 (5,2)	6 (3,1)
Pneumonie	16 (4,0)	2 (1,0)
Zystitis	15 (3,7)	2 (1,0)
Grippe	10 (2,5)	2 (1,0)
Paronychie	10 (2,5)	14 (7,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	177 (43,8)	48 (24,6)
Anämie	115 (28,5)	27 (13,8)
Neutropenie	65 (16,1)	10 (5,1)
Thrombozytopenie	41 (10,1)	11 (5,6)
Leukopenie	23 (5,7)	4 (2,1)
Lymphopenie	21 (5,2)	2 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	176 (43,8)	55 (28,2)
verminderter Appetit	125 (30,9)	35 (17,9)
Hypokaliaemie	29 (7,2)	13 (6,7)
Hypomagnesiaemie	15 (3,7)	4 (2,1)
Dehydratation	11 (2,7)	3 (1,5)
Hypokalzaemie	11 (2,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	170 (42,1)	53 (27,2)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
Kopfschmerzen	80 (19,8)	12 (6,2)
Schwindelgefuehl	33 (8,2)	14 (7,2)
Dysgeusie	33 (8,2)	4 (2,1)
Periphere sensorische Neuropathie	15 (3,7)	5 (2,6)
Periphere Neuropathie	12 (3,0)	10 (5,1)
Paraesthesie	10 (2,5)	3 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	166 (41,1)	50 (25,6)
Husten	53 (13,1)	20 (10,3)
Dyspnoe	34 (8,4)	13 (6,7)
Pneumonitis	34 (8,4)	1 (0,5)
Epistaxis	33 (8,2)	12 (6,2)
Interstitielle Lungenerkrankung	20 (5,0)	0 (0)
Schmerzen im Oropharynx	13 (3,2)	2 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	137 (33,9)	48 (24,6)
Arthralgie	44 (10,9)	14 (7,2)
Rueckenschmerzen	36 (8,9)	8 (4,1)
Schmerz in einer Extremitaet	25 (6,2)	8 (4,1)
Myalgie	23 (5,7)	8 (4,1)
Muskelspasmen	13 (3,2)	11 (5,6)
Augenerkrankungen	67 (16,6)	22 (11,3)
trockenes Auge	23 (5,7)	9 (4,6)
Psychiatrische Erkrankungen	61 (15,1)	13 (6,7)
Schlaflosigkeit	25 (6,2)	11 (5,6)
Depression	15 (3,7)	1 (0,5)
Angst	13 (3,2)	2 (1,0)
Gefäßerkrankungen	55 (13,6)	19 (9,7)
Hitzewallung	18 (4,5)	0 (0)
Lymphoedem	11 (2,7)	1 (0,5)
Hypertonie	10 (2,5)	7 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (11,1)	16 (8,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	33 (8,2)	10 (5,1)
Brustschmerz	12 (3,0)	4 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	31 (7,7)	7 (3,6)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
Hyperbilirubinaemie	12 (3,0)	5 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (6,7)	10 (5,1)
Dysurie	10 (2,5)	5 (2,6)
Herzerkrankungen	19 (4,7)	11 (5,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (4,2)	1 (0,5)
gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,5)	4 (2,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
DESTINY-Breast02		
Gesamtrate SUEs	103 (25,5)	46 (23,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (7,4)	12 (6,2)
COVID-19	11 (2,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (5,7)	10 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (5,4)	7 (3,6)
Pneumonitis	10 (2,5)	1 (0,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,0)	6 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,7)	1 (0,5)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
DESTINY-Breast02		
Gesamtrate schwere UEs	213 (52,7)	86 (44,1)
Untersuchungen	78 (19,3)	16 (8,2)
verminderte Neutrophilenzahl	43 (10,6)	4 (2,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	21 (5,2)	0 (0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (2,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (17,1)	13 (6,7)
Anämie	32 (7,9)	6 (3,1)
Neutropenie	31 (7,7)	4 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (13,6)	24 (12,3)
Übelkeit	27 (6,7)	5 (2,6)
Erbrechen	15 (3,7)	2 (1,0)
Diarrhö	11 (2,7)	14 (7,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43 (10,6)	11 (5,6)
Asthenie	20 (5,0)	1 (0,5)
Ermuedung	16 (4,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (7,4)	12 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (5,7)	7 (3,6)
Hypokaliaemie	11 (2,7)	5 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3,5)	5 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,2)	7 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,5)	21 (10,8)
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	1 (0,2)	20 (10,3)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
DESTINY-Breast02		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	80 (19,8)	19 (9,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	45 (11,1)	1 (0,5)
Pneumonitis	25 (6,2)	1 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	15 (3,7)	0 (0)
Idiopathische interstitielle Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Lungenstörung	1 (0,2)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,2)	0 (0)
Lungenfibrose	1 (0,2)	0 (0)
Pulmonale Toxizität	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (2,7)	2 (1,0)
COVID-19	4 (1,0)	0 (0)
Pneumonie	3 (0,7)	0 (0)
Atypische Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
COVID-19 Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis B	1 (0,2)	0 (0)
Pneumocystis jirovecii Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
abdominale Sepsis	0 (0)	1 (0,5)
atypische Mykobakterien-Infektion	0 (0)	1 (0,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,0)	1 (0,5)
Asthenie	3 (0,7)	0 (0)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0)
Krankheitsprogression	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	4 (1,0)	3 (1,5)
Ejektionsfraktion reduziert	2 (0,5)	0 (0)
ALT erhöht	1 (0,2)	0 (0)
AST erhöht	1 (0,2)	0 (0)
EKG QT verlängert	1 (0,2)	0 (0)
Blut-Bilirubin-Wert erhöht	0 (0)	2 (1,0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,0)	0 (0)
Gehirn-Neoplasma	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
Maligner Pleuraerguss	1 (0,2)	0 (0)
Metastasen in den Meningen	1 (0,2)	0 (0)
Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,7)	0 (0)
Hämolyse	1 (0,2)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	1 (0,5)
periphere sensorische Neuropathie	1 (0,2)	0 (0)
vasogenes zerebrales Ödem	1 (0,2)	0 (0)
faziale Paralyse	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,5)	4 (2,1)
Hyperpigmentation der Haut	2 (0,5)	0 (0)
Arzneimittel-Eruption	0 (0)	1 (0,5)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	0 (0)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,2)	3 (1,5)
Aszites	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhö	0 (0)	2 (1,0)
Dysphagie	0 (0)	1 (0,5)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Leberzirrhose	1 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0)
Hyperkalzämie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0)
Blutung der Brust	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Blutung	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	3 (1,5)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,5)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,5)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,5)
Cranio-zerebrale Verletzung	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 404	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 195
SOC ^a PT ^a		
<p>a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		