

Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) –

Addendum zum Projekt A22-80
(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: A22-126

Version: 1.0

Stand: 11.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1489

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Addendum zum Projekt A22-80

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.12.2022 und 23.12.2022

Interne Projektnummer

A22-126

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

- Ulrike Mikulić
- Benjamin Becker
- Simone Johner
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

Trastuzumab, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03529110

Keywords

Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03529110

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der nachgereichten Daten	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse des 2. Datenschnitts	5
2.2.1 Verzerrungspotenzial	5
2.2.2 Ergebnisse.....	7
2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	15
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene.....	19
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.4 Zusammenfassung.....	26
3 Literatur	28
Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	29
A.1 Mortalität.....	29
A.2 Morbidität.....	30
A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	30
A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23).....	34
A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	35
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	36
A.3.1 EORTC QLQ-C30	36
A.3.2 EORTC QLQ-BR23.....	39
A.4 Nebenwirkungen	41
A.5 Subgruppenanalysen	49
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	3
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	8
Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	17
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	19
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.....	25
Tabelle 8: Trastuzumab Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	27
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	52
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	55
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	56
Tabelle 12: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben	29
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	30
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	31
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	33
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	34
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	34
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	35
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	35
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	36
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	36
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	37
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	37

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	38
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	38
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	39
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	39
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	40
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs.....	41
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	41
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	42
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs).....	42
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	43
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	43
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Nasenbluten (PT, UEs)	44
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Pyrexie (PT, UEs)	44
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs).....	45
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).....	45
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs).....	46
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	46
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs).....	47
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs).....	47
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs)	48
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“	49
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „ ≥ 65 Jahre“	49
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23), Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „ja“	50

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23), Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „nein“ 50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
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 23.12.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-80 (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 zu einem neuen Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast03 vom 25.07.2022, dessen Ergebnisse zur Einreichung des Dossiers [3] 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 Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23 (QLQ-BR23) mit dem Responsekriterium 10 Punkte aus der Studie DESTINY-Breast03 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 nachgereichten Daten

Für die Nutzenbewertung A22-80 [1] von Trastuzumab Deruxtecan bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, wurde die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossen. Die Studie DESTINY-Breast03 ist eine offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wurde.

Die Nutzenbewertung basierte auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast03 vom 21.05.2021. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Studie DESTINY-Breast03 Auswertungen zu einem 2. Datenschnitt (25.07.2022) vorgelegt [4], die im Folgenden bewertet werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie DESTINY-Breast03 findet sich in der Dossierbewertung A22-80 [1]. Im Folgenden werden lediglich solche Charakteristika beschrieben, für die sich aufgrund des 2. Datenschnitts Änderungen ergeben haben.

2. Datenschnitt vom 25.07.2022

Bei der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Die Nutzenbewertung A22-80 basiert auf dem 1. Datenschnitt vom 21.05.2021. Dieser war laut Studienprotokoll nach 234 Ereignissen im Endpunkt progressionsfreies Überleben geplant (1. Interimsanalyse).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zu einem 2. Datenschnitt vom 25.07.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die 2. geplante Interimsanalyse nach 153 Todesfällen.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 1 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Emtansin
Dauer Studienphase	N = 261	N = 263
Endpunktkategorie		
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 257	N = 261
Median [Min; Max]	18,23 [0,7; 44,0]	6,90 [0,7; 39,3]
Mittelwert (SD)	19,02 (11,16)	9,61 (9,03)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	30,9 [30,2; 31,4]	30,6 [29,5; 31,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	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. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.		
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 18,2 Monaten mehr als zweieinhalbmals so lang wie im Kontrollarm mit 6,9 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 30,9 Monate und im Kontrollarm 30,6 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt ist (siehe A22-80), 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. Dabei lassen sich die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte nur auf Basis der Behandlungsdauern abschätzen, da der pU auch für diesen Datenschnitt keine Angaben zu Beobachtungsdauern für die verkürzt beobachteten Endpunkte vorlegt.

Daraus ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschiede in den Behandlungsdauern auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte. Eine detaillierte Begründung findet sich in A22-80 [1].

Folgetherapien

Tabelle 2 zeigt welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 261	Trastuzumab Emtansin N = 263
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemisch ^a	130 (49,8)	191 (72,6)
Trastuzumab	43 (16,5)	90 (34,2)
Trastuzumab Deruxtecan	3 (1,1)	42 (16,0)
Trastuzumab Emtansin	64 (24,5)	24 (9,1)
Pertuzumab	15 (5,7)	28 (10,6)
Taxan	13 (5,0)	32 (12,2)
Taxan & Trastuzumab	7 (2,7)	28 (10,6)
andere anti-HER2 (inkl. Anti-HER2-TKI und andere Anti-HER2-Antikörper oder ADC)	39 (14,9)	88 (33,5)
Anti-HER2 TKI	38 (14,6)	87 (33,1)
andere Anti-HER2-Antikörper oder ADC	1 (0,4)	4 (1,5)
Hormontherapie	25 (9,6)	30 (11,4)
andere systemische Therapie ^b	75 (28,7)	147 (55,9)
Strahlentherapie	20 (7,7)	38 (14,4)
chirurgische Eingriffe	4 (1,5)	12 (4,6)
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. ADC: Antikörper-Wirkstoff Konjugat; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Grundsätzlich konnten Folgetherapien nach Rezidiv in der Studie DESTINY-Breast03 uneingeschränkt verabreicht werden. Bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts erhielten 49,8 % vs. 72,6 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine systemische

antineoplastische Folgetherapie. Diese bestand bei 24,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm aus Trastuzumab Emtansin. Dieser Wirkstoff wird in den Leitlinien allerdings für die Anwendung in der 2. Behandlungslinie empfohlen. Im Vergleichsarm wurden Trastuzumab (34,2 %), Anti-HER2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (33,1 %) und Trastuzumab Deruxtecan (16,0 %) am häufigsten als Folgetherapien eingesetzt. Weiterhin wurde in beiden Behandlungsarmen Pertuzumab als Folgetherapie eingesetzt (5,7 % vs. 10,6 %). Entsprechend der Zulassung für Pertuzumab darf dieser Wirkstoff nur eingesetzt werden, sofern zuvor keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie verwendet wurde. Damit wurde Pertuzumab als Folgetherapie nicht zulassungskonform verwendet. Zudem wurden auch andere nicht gegen HER2 gerichtete Therapien eingesetzt, zu denen aber keine detaillierteren Informationen vorliegen.

Insgesamt sind die eingesetzten Folgetherapien damit im Wesentlichen vergleichbar zum 1. Datenschnitt. Wie bereits in der Dossierbewertung A22-80 beschrieben, haben die oben beschriebenen Aspekte keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.

2.2 Ergebnisse des 2. Datenschnitts

2.2.1 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast03 als niedrig eingestuft (siehe A22-80 [1]).

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

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	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Thrombozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^b
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^d	H ^d	H ^e	H ^d	H ^d	H ^{d, f}

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

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pyrexie (PT, UEs), Unwohlsein (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Nasenbluten (PT, UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs) und Übelkeit (PT, schwere UEs).

c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle nicht schwerwiegender/ nicht schwerer UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für den vorliegenden 2. Datenschnitt ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wie bereits beim 1. Datenschnitt für die Ergebnisse aller Endpunkte außer Gesamtüberleben hoch. Dies ist – endpunktspezifisch – im offenen Studiendesign und / oder in unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen begründet.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der bereits in der Nutzenbewertung A22-80 [1] beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten reduziert. Daher können in der vorliegenden Datensituation für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der nachgereichten Daten zu Trastuzumab Deruxtecan unter Berücksichtigung des 2. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast03 zusammen. Der pU hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung für den 2. Datenschnitt für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten vorgelegt. Diese Analysen werden wie in der Dossierbewertung A22-80 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind sofern verfügbar in Anhang A abgebildet. Ergebnisse zu häufigen UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang B des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	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
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022					
Mortalität					
Gesamtüberleben	261	n. e. [40,5; n. b.] 72 (27,6)	263	n. e. [34,0; n. b.] 97 (36,9)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,004 ^a
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^b					
Fatigue	261	5,6 [3,0; 9,9] 162 (62,1)	263	3,6 [2,8; 5,5] 157 (59,7)	0,83 [0,67; 1,04]; 0,103 ^a
Übelkeit und Erbrechen	261	2,8 [1,6; 3,0] 196 (75,1)	263	9,7 [8,3; 13,9] 118 (44,9)	1,99 [1,58; 2,51]; < 0,001 ^a
Schmerzen	261	8,5 [5,6; 13,8] 153 (58,6)	263	6,9 [5,3; 9,8] 138 (52,5)	0,88 [0,70; 1,12]; 0,297 ^a
Dyspnoe	261	23,3 [16,6; n. b.] 116 (44,4)	263	15,2 [11,7; 31,8] 103 (39,2)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,237 ^a
Schlaflosigkeit	261	19,4 [10,7; 25,1] 129 (49,4)	263	12,7 [7,2; n. b.] 115 (43,7)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,367 ^a
Appetitverlust	261	4,2 [2,9; 5,6] 166 (63,6)	263	10,3 [6,6; 20,5] 119 (45,2)	1,41 [1,11; 1,79]; 0,006 ^a
Verstopfung	261	5,6 [4,2; 8,3] 160 (61,3)	263	8,5 [5,7; 12,9] 125 (47,5)	1,24 [0,98; 1,57]; 0,077 ^a
Diarrhö	261	27,6 [17,1; n. b.] 116 (44,4)	263	n. e. [22,4; n. b.] 67 (25,5)	1,69 [1,24; 2,29]; < 0,001 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^b					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	261	5,7 [4,3; 11,0] 153 (58,6)	263	11,7 [8,3; 17,0] 115 (43,7)	1,23 [0,97; 1,58]; 0,094 ^a
Symptome im Brustbereich	261	n. e. [36,8; n. b.] 67 (25,7)	263	30,9 [27,9; n. b.] 58 (22,1)	0,84 [0,59; 1,20]; 0,340 ^a
Symptome im Armbereich	261	10,3 [7,7; 16,7] 147 (56,3)	263	5,6 [4,2; 9,0] 139 (52,9)	0,78 [0,62; 0,99]; 0,037 ^a
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^c		

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	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
Gesundheitszustand^d (EQ-5D VAS)	261	31,5 [21,7; n. b.] 103 (39,5)	263	15,2 [12,0; n. b.] 96 (36,5)	0,79 [0,59; 1,05]; 0,105 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30^e					
globaler Gesundheitsstatus	261	6,9 [4,4; 10,4] 157 (60,2)	263	7,2 [5,7; 10,3] 137 (52,1)	1,00 [0,80; 1,27]; 0,993 ^a
körperliche Funktion	261	22,0 [14,5; 31,5] 122 (46,7)	263	17,2 [8,3; n.e.] 105 (39,9)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,487 ^a
Rollenfunktion	261	11,6 [6,2; 21,7] 144 (55,2)	263	6,3 [4,7; 8,9] 142 (54,0)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,019 ^a
emotionale Funktion	261	18,5 [13,0; 24,9] 127 (48,7)	263	11,1 [8,4; 17,9] 112 (42,6)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,064 ^a
kognitive Funktion	261	10,3 [8,6; 14,8] 152 (58,2)	263	8,3 [4,8; 10,3] 136 (51,7)	0,78 [0,62; 1,00]; 0,045 ^a
soziale Funktion	261	7,3 [5,6; 11,8] 156 (59,8)	263	8,4 [5,8; 11,7] 132 (50,2)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,893 ^a
EORTC QLQ-BR23^e					
Körperbild	261	16,6 [10,7; 32,2] 127 (48,7)	263	31,2 [13,6; n. b.] 83 (31,6)	1,34 [1,01; 1,78]; 0,040 ^a
sexuelle Aktivität	261	n. e. 62 (23,8)	263	n. e. 57 (21,7)	0,93 [0,65; 1,34]; 0,717 ^a
Freude an Sex			keine verwertbaren Daten ^c		
Zukunftsperspektive	261	32,5 [28,6; n. b.] 97 (37,2)	263	n. e. [21,2; n. b.] 74 (28,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,917 ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	257	0,1 [n. b.] 256 (99,6)	261	0,2 [0,1; 0,2] 249 (95,4)	–
SUEs ^f	257	n. e. 65 (25,3)	261	27,4 [22,7; n. b.] 58 (22,2)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,024 ^g
schwere UEs ^{f, h}	257	11,0 [7,0; 16,6] 145 (56,4)	261	8,0 [4,2; 13,1] 135 (51,7)	0,77 [0,61; 0,98]; 0,040 ^g

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	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
Abbruch wegen UEs ^f	257	n. e. [38,2; n. b.] 55 (21,4)	261	n. e. 24 (9,2)	1,19 [0,73; 1,94]; 0,493 ^g
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^h)	257	k. A. 0 (0)	261	k. A. 0 (0)	–
Thrombozytenzahl ver- mindert (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 20 (7,8)	261	n. e. 52 (19,9)	0,32 [0,19; 0,54]; < 0,001 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	257	0,1 [0,1; 0,1] 239 (93,0)	261	2,8 [1,4; 6,5] 152 (58,2)	2,87 [2,33; 3,54]; < 0,001 ^g
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	257	6,0 [2,9; 14,3] 155 (60,3)	261	15,1 [12,5; n. b.] 77 (29,5)	2,07 [1,57; 2,72]; < 0,001 ^g
Nasenbluten (PT, UEs)	257	n. e. 35 (13,6)	261	n. e. [21,8; n. b.] 46 (17,6)	0,42 [0,26; 0,66]; < 0,001 ^g
Pyrexie (PT, UEs)	257	n. e. 39 (15,2)	261	n. e. [28,4; n. b.] 42 (16,1)	0,46 [0,29; 0,74]; < 0,001 ^g
Unwohlsein (PT, UEs)	257	n. e. 30 (11,7)	261	n. e. 9 (3,4)	2,99 [1,41; 6,34]; 0,003 ^g
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^h)	257	n. e. 31 (12,1)	261	n. e. 5 (1,9)	4,23 [1,63; 11,03]; 0,001 ^g
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 41 (16,0)	261	n. e. 8 (3,1)	3,90 [1,82; 8,39]; < 0,001 ^g
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 16 (6,2)	261	n. e. 2 (0,8)	5,48 [1,25; 24,02]; 0,011 ^g
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 4 (1,6)	261	n. e. 12 (4,6)	0,31 [0,10; 0,96]; 0,031 ^g
Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 2 (0,8)	261	n. e. 14 (5,4)	0,12 [0,03; 0,55]; 0,001 ^g
Ermüdung (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 15 (5,8)	261	n. e. 2 (0,8)	5,28 [1,19; 23,48]; 0,015 ^g
Übelkeit (PT, schwere UEs ^h)	257	n. e. 18 (7,0)	261	n. e. 1 (0,4)	17,02 [2,27; 127,73]; < 0,001 ^g

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	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
<p>a. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen.</p> <p>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).</p> <p>c. Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt drastisch sinkender Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>f. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.</p> <p>g. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards- Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>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 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, SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das

Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.3). Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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 zeigen.

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Symptome im Armbereich

Für den Endpunkt Symptome im Armbereich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung zu Studienbeginn vor (siehe Abschnitt 2.2.3).

Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptome im Armbereich bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zu Studienbeginn kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf ist unklar; bereits bis zum 1. Erhebungszeitpunkt sinkt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung drastisch. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

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.

Rollenfunktion, kognitive Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion und kognitive Funktion zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Freude an Sex

Für den Endpunkt Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf ist unklar; bereits bis zum 1. Erhebungszeitpunkt sinkt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung drastisch. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Weitere Skalen zur gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, sexuelle Aktivität, und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Spezifische UEs

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), Übelkeit (schwere UEs)

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs) und Übelkeit (schwere UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs), Aspartataminotransferase erhöht (schwere UEs)

Für die Endpunkte Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs) und Aspartataminotransferase erhöht (schwere UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs), Unwohlsein (UEs)

Für die Endpunkte Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) und Unwohlsein (UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Nasenbluten (UEs), Pyrexie (UEs)

Für die Endpunkte Nasenbluten (UEs) und Pyrexie (UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Analog zur Nutzenbewertung werden im vorliegenden Addendum 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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	
	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] ^a	p- Wert ^b
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022						
Mortalität						
Alter						
< 65 Jahre	212	n. e. [40,5.; n. b.] 55 (25,9)	206	37,7 [30,7; n. b.] 81 (39,3)	0,54 [0,39; 0,77]	< 0,001
≥ 65 Jahre	49	n. e. [26,3; n. b.] 17 (34,7)	57	n. e. 16 (28,1)	1,29 [0,65; 2,56]	0,463
Gesamt					Interaktion:	0,026 ^c
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^d						
Symptome im Armbereich						
viszerale Erkrankung zu Studienbeginn						
ja	195	9,5 [7,0; 15,9] 114 (58,5)	189	6,9 [4,4; 13,8] 91 (48,1)	0,89 [0,68; 1,18]	0,430
nein	66	12,5 [7,2; n. e.] 33 (50,0)	74	4,2 [2,8; 6,7] 48 (64,9)	0,56 [0,36; 0,87]	0,009
Gesamt					Interaktion:	0,036 ^c
a. Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells per Subgruppe mit Behandlung als Faktor						
b. Unstratifizierter Logrank-Test						
c. Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe						
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

Symptome im Armbereich

Für den Endpunkt Symptome im Armbereich liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung zu Studienbeginn vor.

Bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptome im Armbereich bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zu Studienbeginn kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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 [5].

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 Zusatznutzes auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2 und Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 37,7 HR: 0,54 [0,39; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 1,29 [0,65; 2,56] p = 0,463	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^c		
Fatigue	5,6 vs. 3,6 HR: 0,83 [0,67; 1,04]; p = 0,103	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,8 vs. 9,7 HR: 1,99 [1,58; 2,51] HR: 0,50 [0,40; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	8,5 vs. 6,9 HR: 0,88 [0,70; 1,12] p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	23,3 vs. 15,2 HR: 0,85 [0,65; 1,12] p = 0,237	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schlaflosigkeit	19,4 vs. 12,7 HR: 0,89 [0,69; 1,15] p = 0,367	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,2 vs. 10,3 HR: 1,41 [1,11; 1,79] HR: 0,71 [0,56; 0,90] ^d p = 0,006	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Verstopfung	5,6 vs. 8,5 HR: 1,24 [0,98; 1,57] p = 0,077	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	27,6 vs. n. e. HR: 1,69 [1,24; 2,29] HR: 0,59 [0,44; 0,81] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^c		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	5,7 vs. 11,7 HR: 1,23 [0,97; 1,58] p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. 30,9 HR: 0,84 [0,59; 1,20] p = 0,340	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich viszerale Erkrankung zu Studienbeginn		
ja	9,5 vs. 6,9 HR: 0,89 [0,68; 1,18] p = 0,430	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	12,5 vs. 4,2 HR: 0,56 [0,36; 0,87] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS ^f	31,5 vs. 15,2 HR: 0,79 [0,59; 1,05] p = 0,105	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30^g		
globaler Gesundheitsstatus	6,9 vs. 7,2 HR: 1,00 [0,80; 1,27] p = 0,993	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	22,0 vs. 17,2 HR: 0,91 [0,70; 1,19] p = 0,487	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	11,6 vs. 6,3 HR: 0,75 [0,59; 0,96] p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	18,5 vs. 11,1 HR: 0,78 [0,60; 1,02] p = 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	10,3 vs. 8,3 HR: 0,78 [0,62; 1,00] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	7,3 vs. 8,4 HR: 0,99 [0,78; 1,25] p = 0,893	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23^g		
Körperbild	16,6 vs. 31,2 HR: 1,34 [1,01; 1,78] HR: 0,75 [0,56; 0,99] ^d p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,65; 1,34] p = 0,717	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	32,5 vs. n. e. HR: 1,02 [0,75; 1,38] p = 0,917	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. 27,4 HR: 0,65 [0,45; 0,95] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	11,0 vs. 8,0 HR: 0,77 [0,61; 0,98] p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,19 [0,73; 1,94] p = 0,493	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: n. b. p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Thrombozytenzahl ver- mindert (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,19; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,1 vs. 2,8 HR: 2,87 [2,33; 3,54] HR: 0,35 [0,28; 0,43] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	6,0 vs. 15,1 HR: 2,07 [1,57; 2,72] HR: 0,48 [0,37; 0,64] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nasenbluten (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,42 [0,26; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pyrexie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,46 [0,29; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Unwohlsein (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,99 [1,41; 6,34] HR: 0,33 [0,16; 0,71] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,23 [1,63; 11,03] HR: 0,24 [0,09; 0,61] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,90 [1,82; 8,39] HR: 0,26 [0,12; 0,55] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 5,48 [1,25; 24,02] HR: 0,18 [0,04; 0,80] ^d p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alaninaminotransferase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,10; 0,96] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Aspartataminotransferase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,03; 0,55] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Ermüdung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 5,28 [1,19; 23,48] HR: 0,19 [0,04; 0,84] ^d p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 17,02 [2,27; 127,73] HR: 0,06 [0,01; 0,44] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<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>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 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome im Armbereich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Viszerale Erkrankung zu Studienbeginn (nein): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion, kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-BR23 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperbild: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs, schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Thrombozytenzahl vermindert, Aspartataminotransferase erhöht (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Alaninaminotransferase erhöht (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Neutrophilenzahl erniedrigt, Übelkeit (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Leukozytenzahl erniedrigt, Ermüdung (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nasenbluten, Pyrexie (jeweils UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Unwohlsein (jeweils UEs): 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	

In der Gesamtschau zeigen sich im 2. Datenschnitt sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (jeweils Anhaltspunkte).

Auf Seiten der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist der Zusatznutzen nicht belegt. Aufgrund der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben wird der Zusatznutzen nach Alter getrennt abgeleitet.

Für die weiteren Endpunktkategorien zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab Deruxtecan mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem, Ausmaß (jeweils Anhaltspunkte). Insgesamt stellen die negativen Effekte das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan aus der Dossierbewertung A22-80: für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich auf Basis der Ergebnisse des 2. Datenschnitts ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist der Zusatznutzen weiterhin nicht belegt.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-80 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Trastuzumab Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben ^{b, c, d}	Trastuzumab Emtansin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie DESTINY-Breast03 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. In die Studie DESTINY-Breast03 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Vortherapie ein Taxan umfasste. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die kein Taxan erhalten haben, übertragen werden können.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine endokrine Therapie nicht in Frage kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

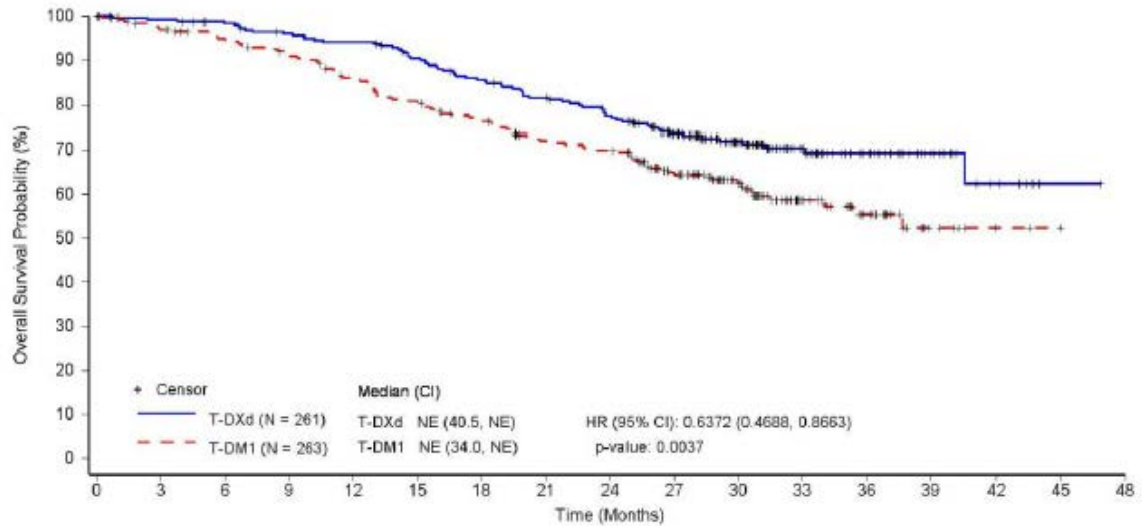
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-80_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Daiichi Sankyo Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1450: Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie). 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/864/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Daiichi Sankyo Deutschland. Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/864/#dossier>.
4. Daiichi Sankyo Deutschland. Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A; Stand: 21.11.2022; study DESTINY-Breast03; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
5. 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 = 261)	261	255	249	241	236	224	211	200	187	156	109	64	38	18	7	1	0
T-DM1 (N = 263)	263	248	237	227	211	197	183	169	164	129	90	45	27	8	3	1	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben

A.2 Morbidität

A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

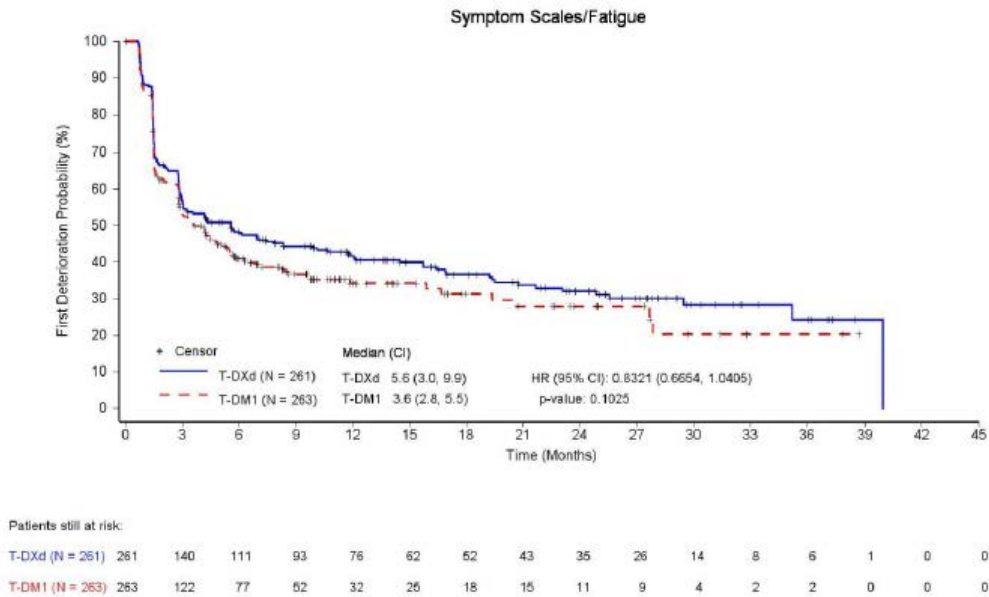


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

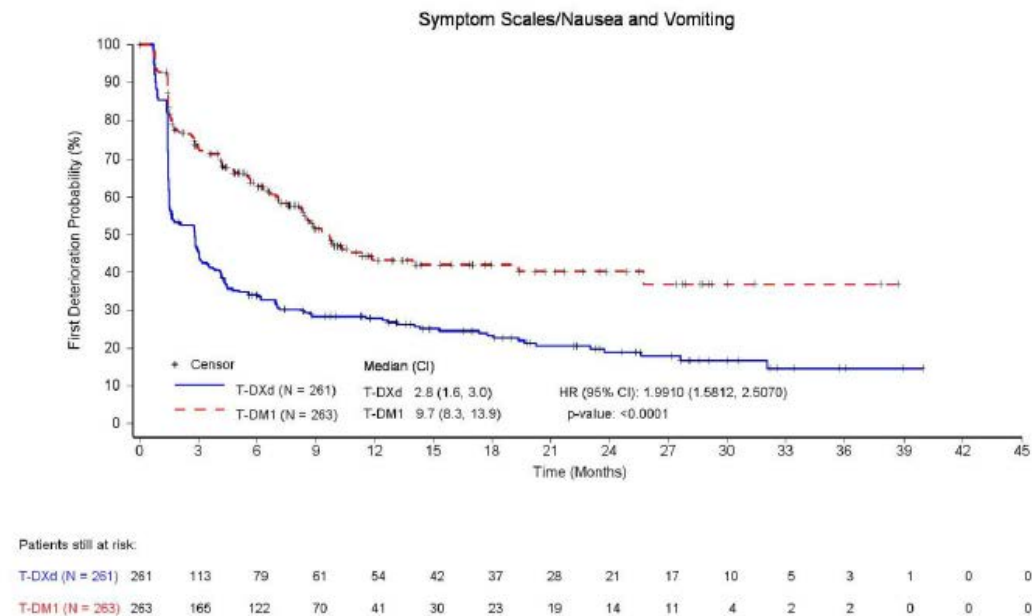


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

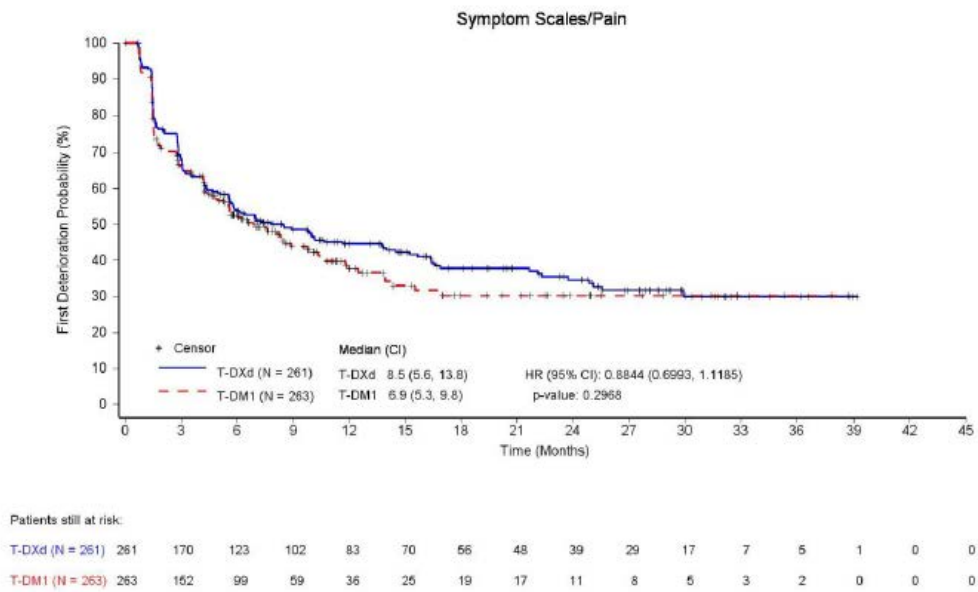


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

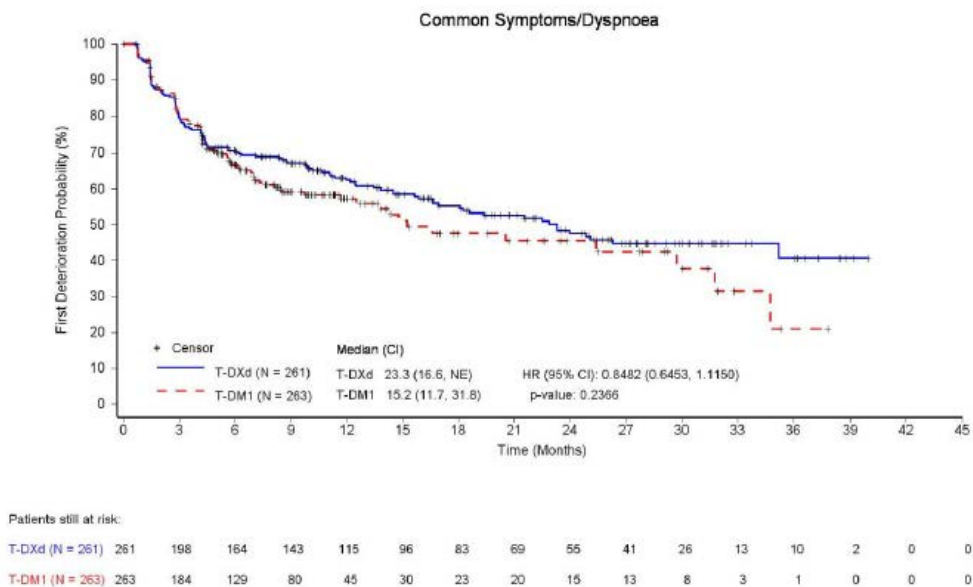
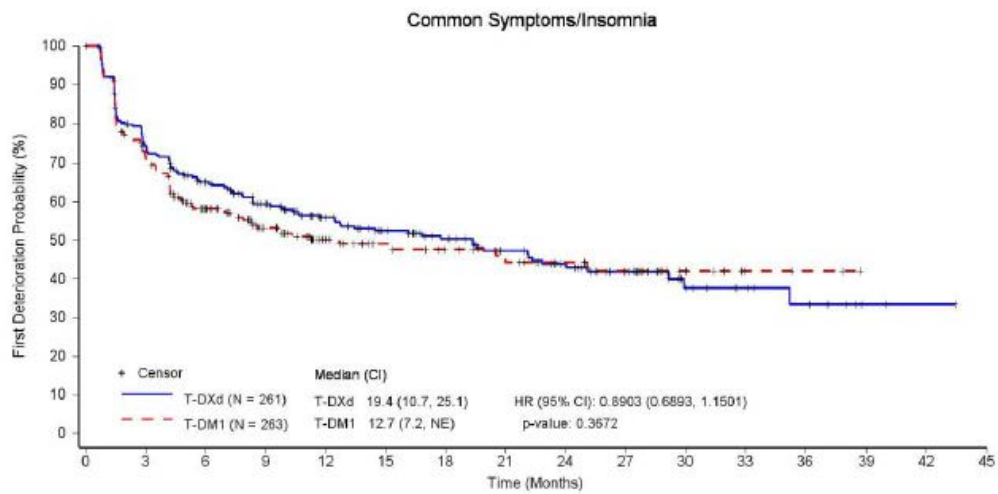


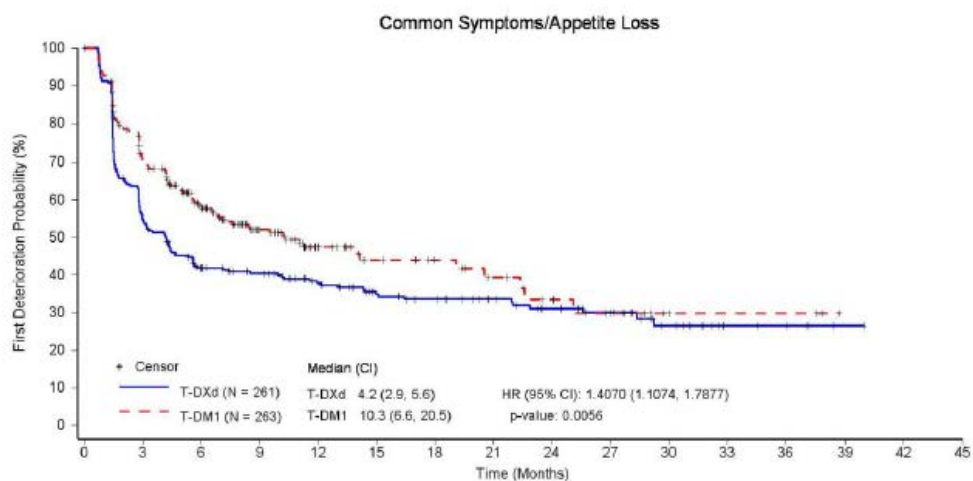
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 261)	261	185	153	128	102	83	70	57	46	34	16	11	8	2	1	0
T-DM1 (N = 263)	263	161	112	74	48	36	30	26	21	18	8	3	2	0	0	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (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 = 261)	261	136	96	84	69	54	49	41	32	26	13	5	4	1	0	0
T-DM1 (N = 263)	263	169	110	63	36	24	20	15	10	8	3	3	3	0	0	0

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

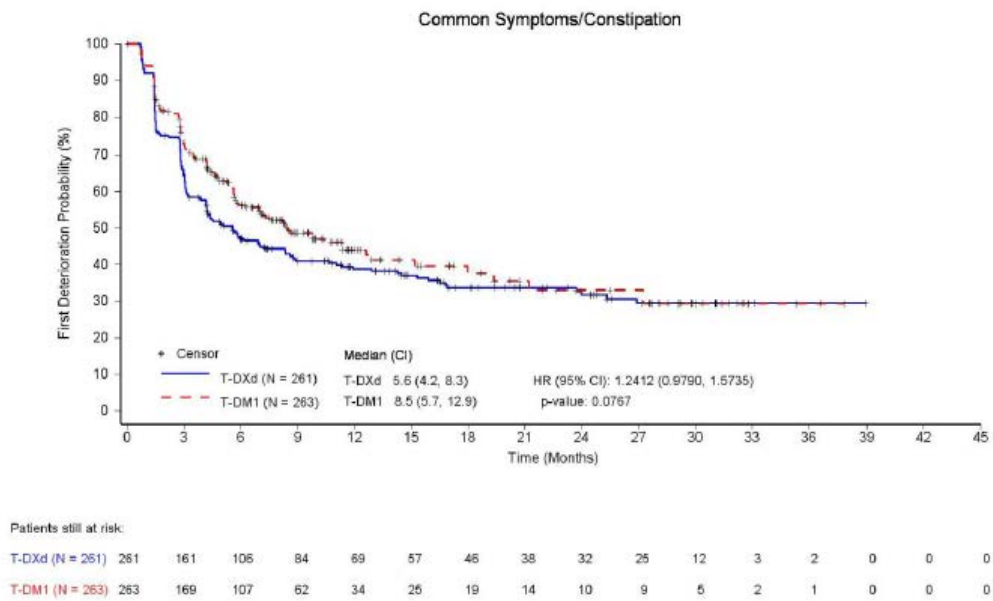


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

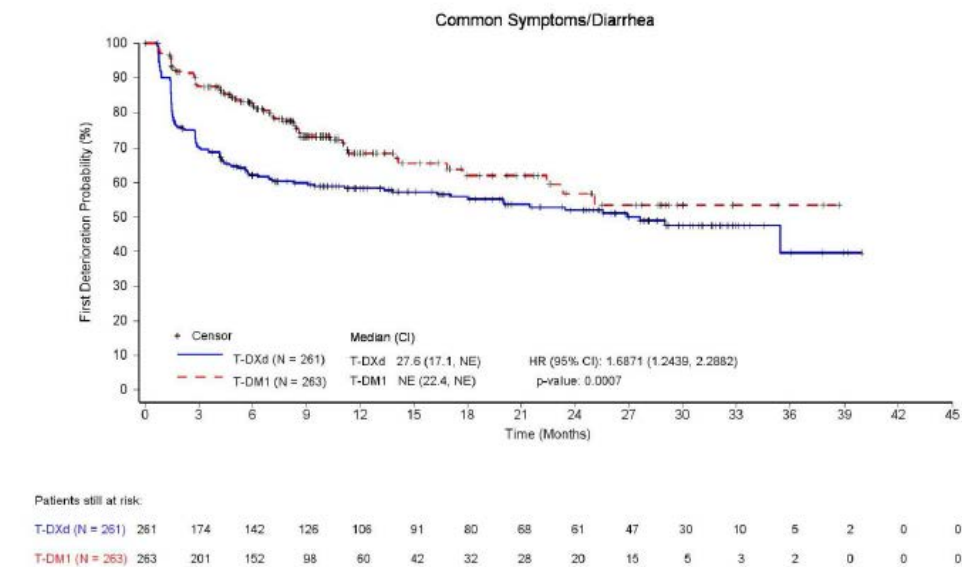


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

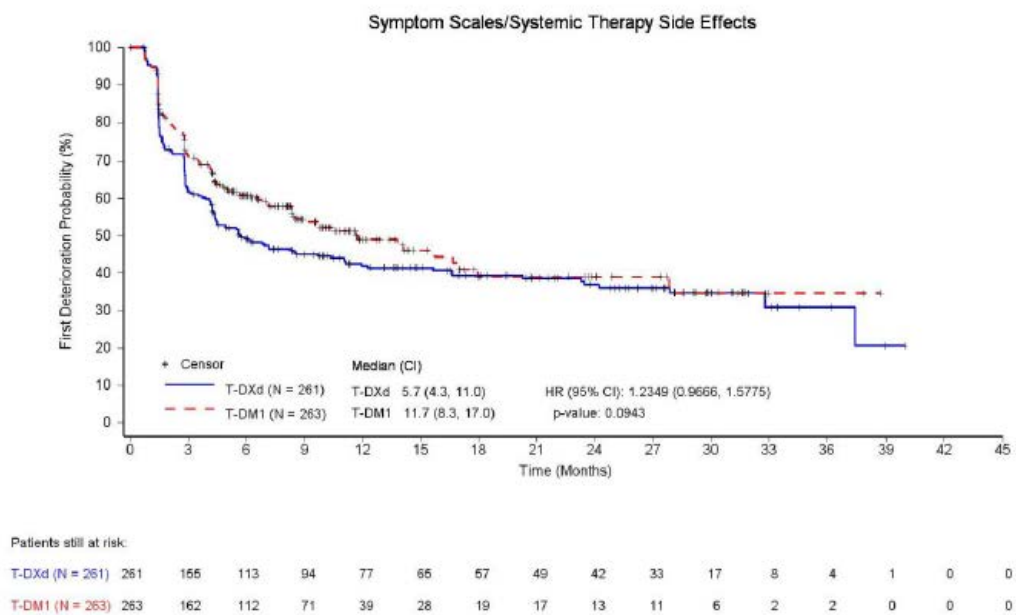


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

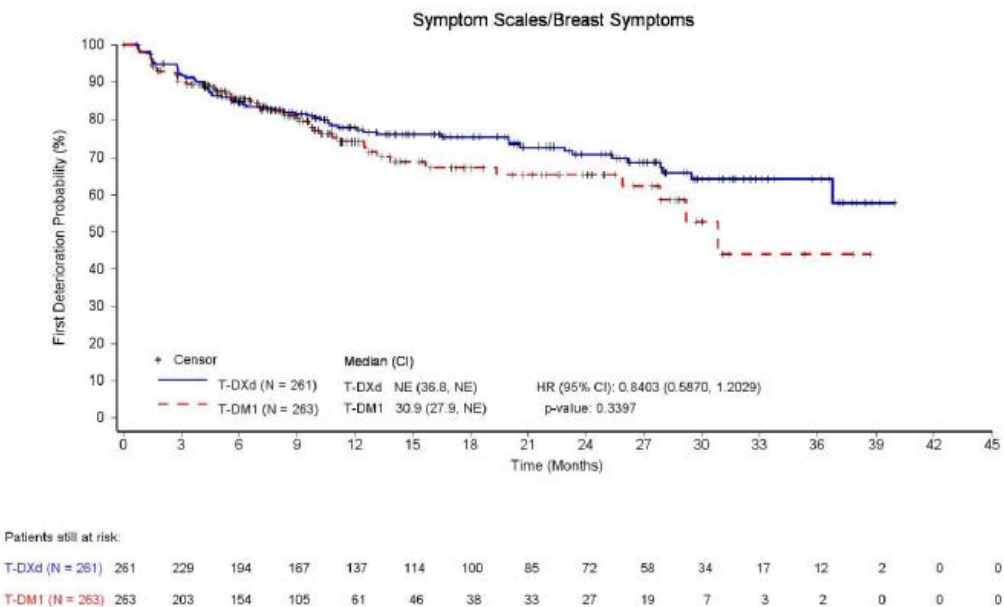
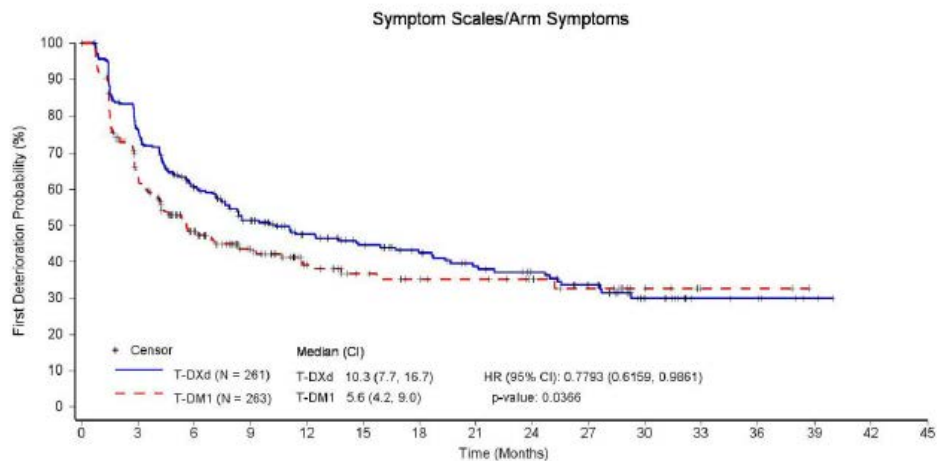


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

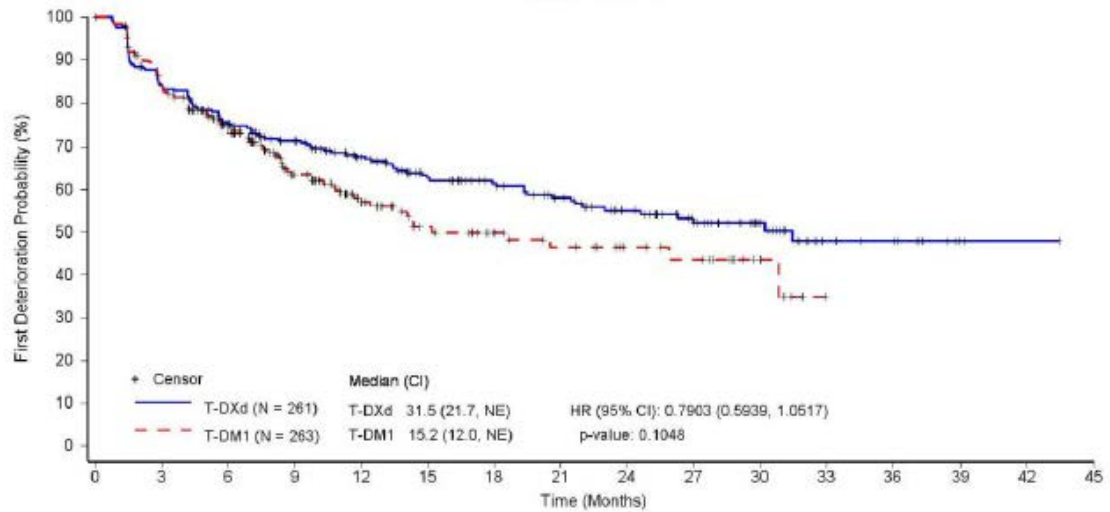


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 261)	261	190	139	106	84	70	59	49	43	34	18	7	6	2	0	0
T-DM1 (N = 263)	263	149	92	60	36	26	21	19	15	12	6	2	2	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:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 261)	261	208	177	156	132	107	94	81	65	49	30	12	9	2	1	0
T-DM1 (N = 263)	263	196	144	92	58	40	32	26	20	15	6	0	0	0	0	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

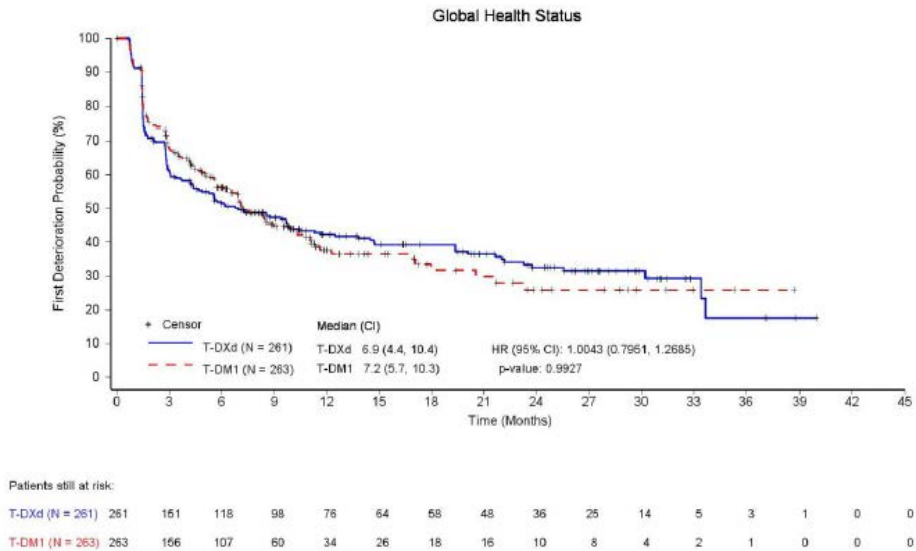


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

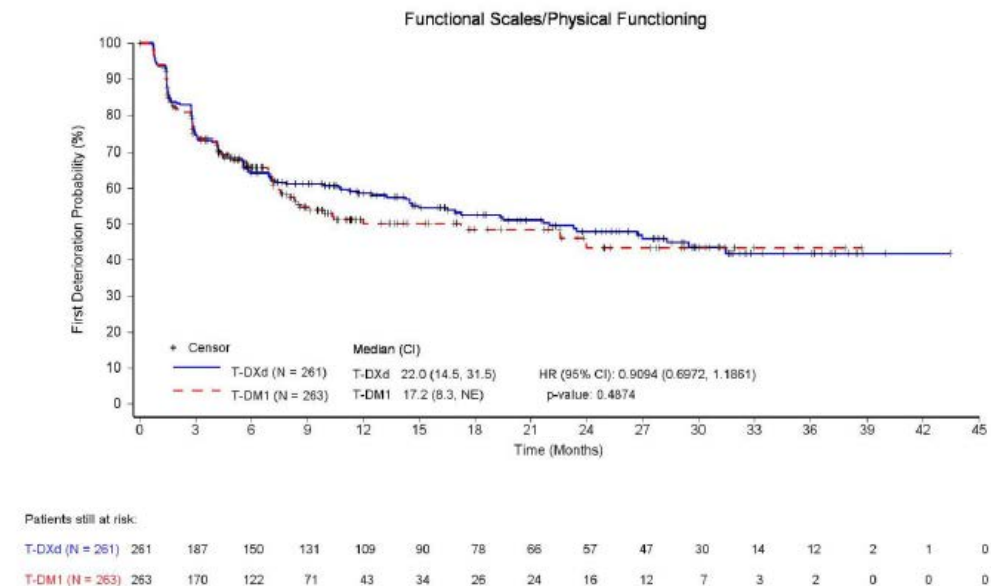


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

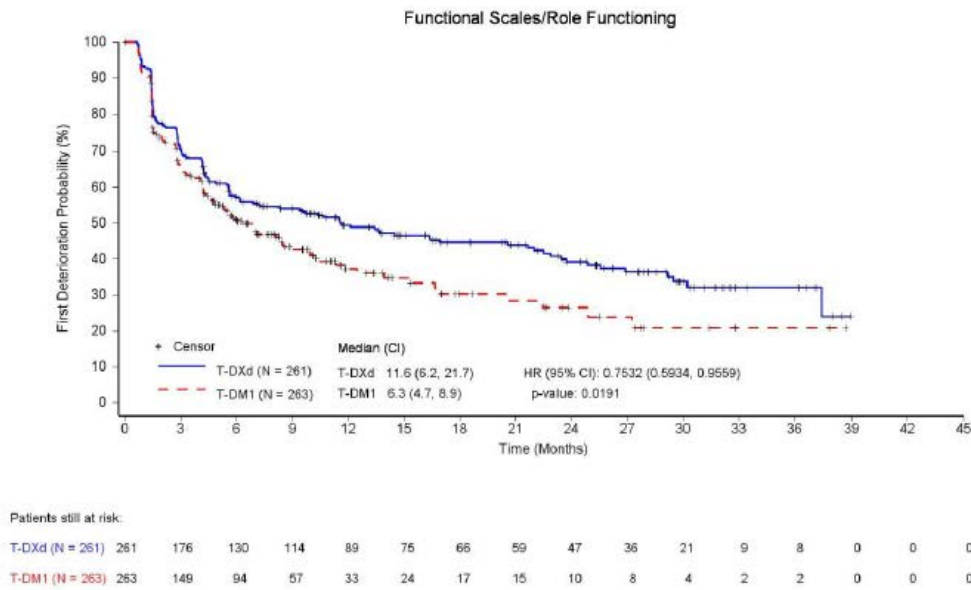


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

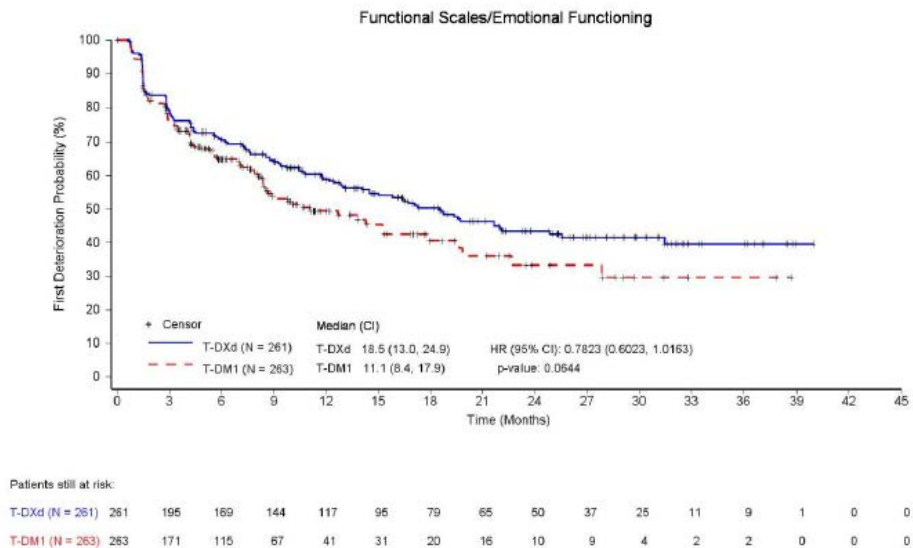


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

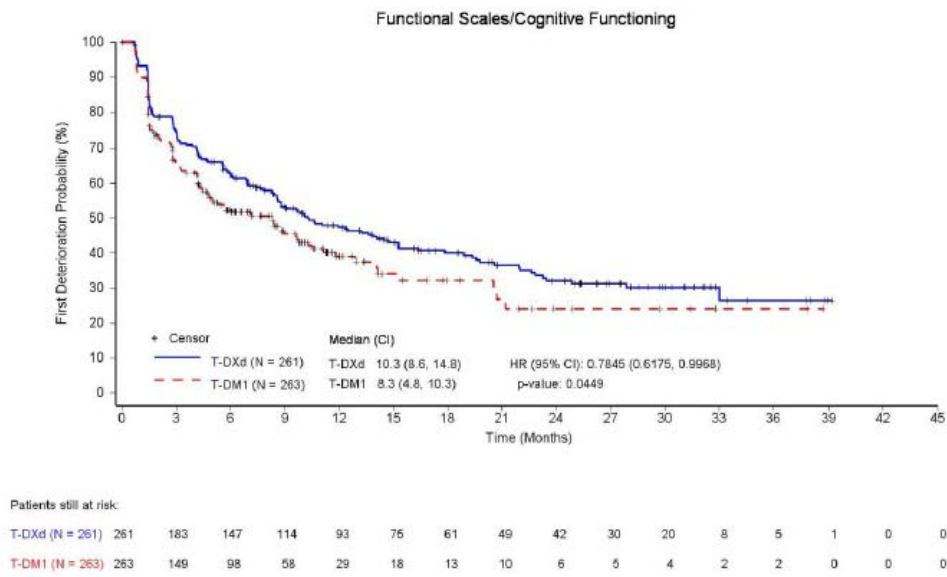


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

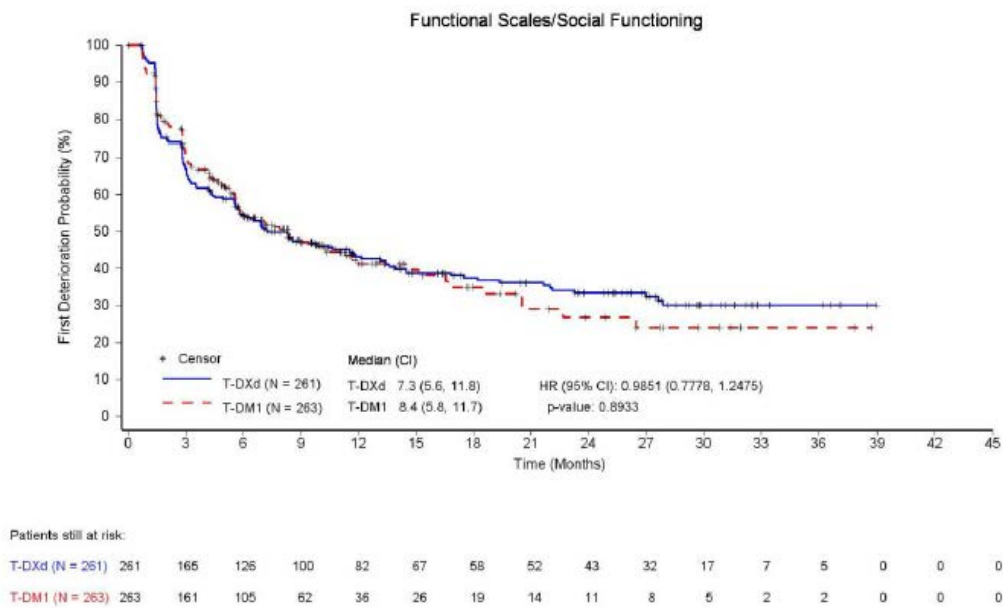


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

A.3.2 EORTC QLQ-BR23

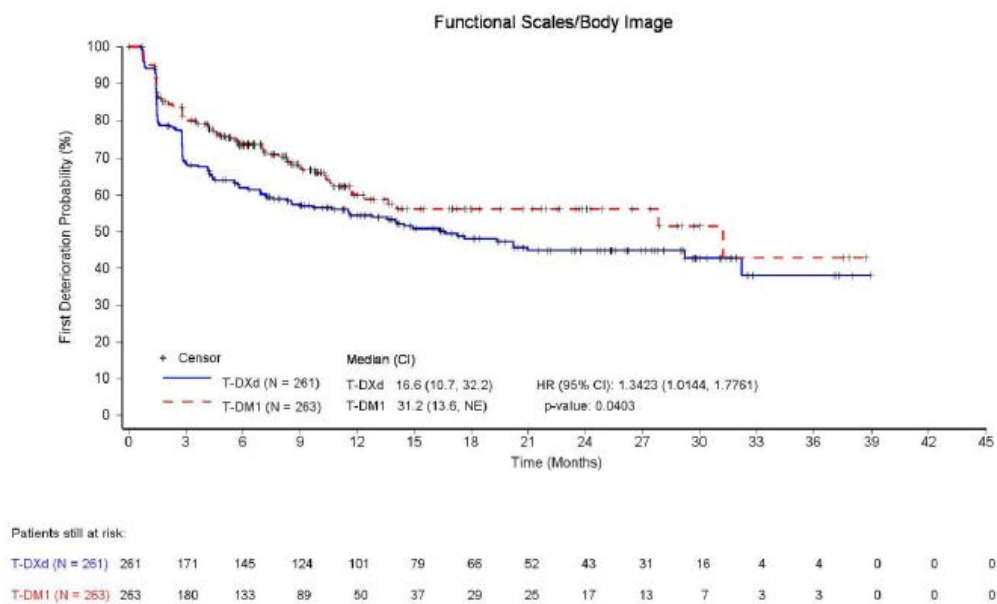


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

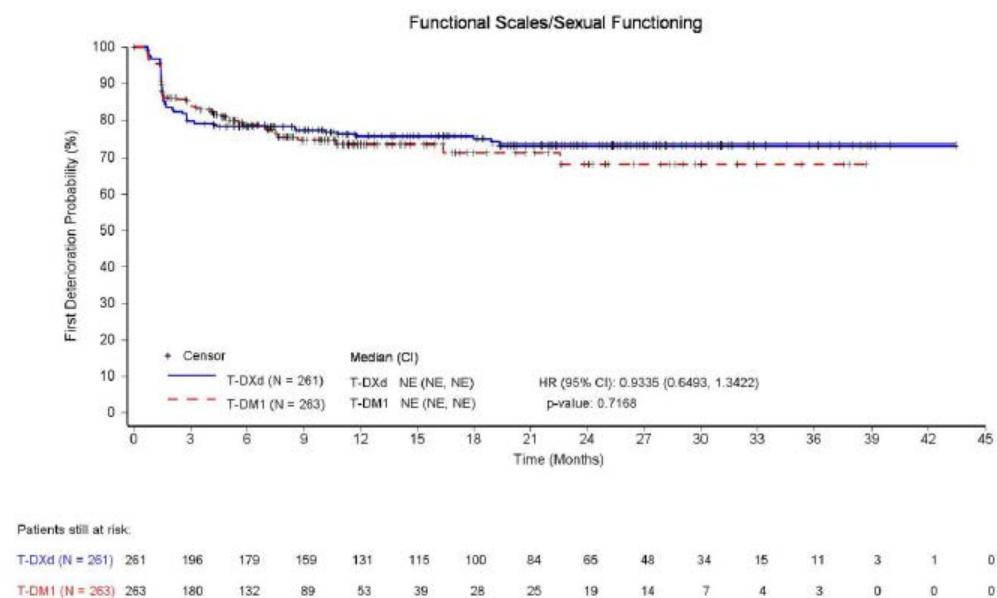


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

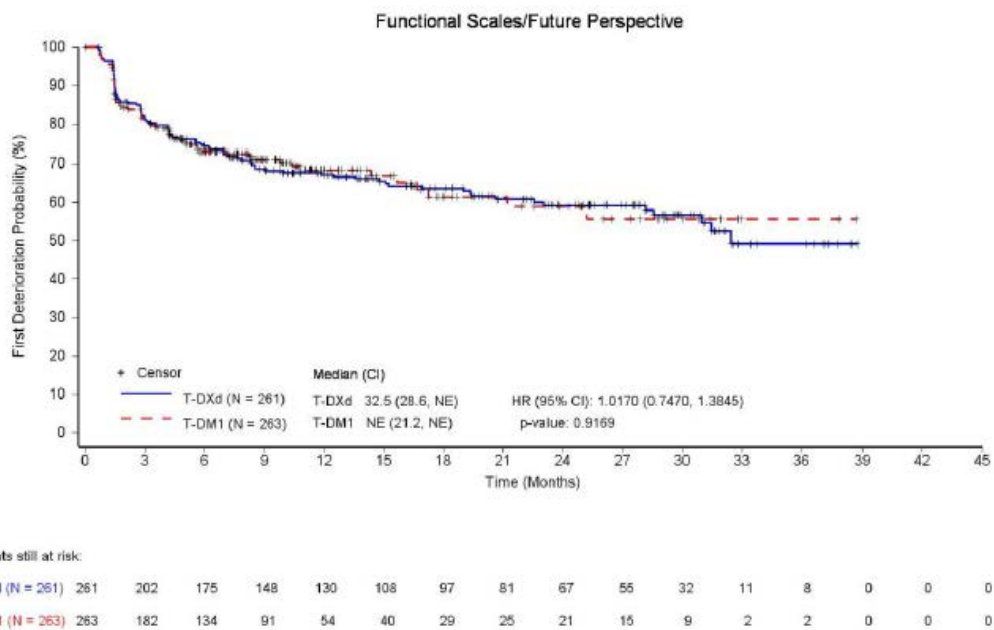


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

A.4 Nebenwirkungen

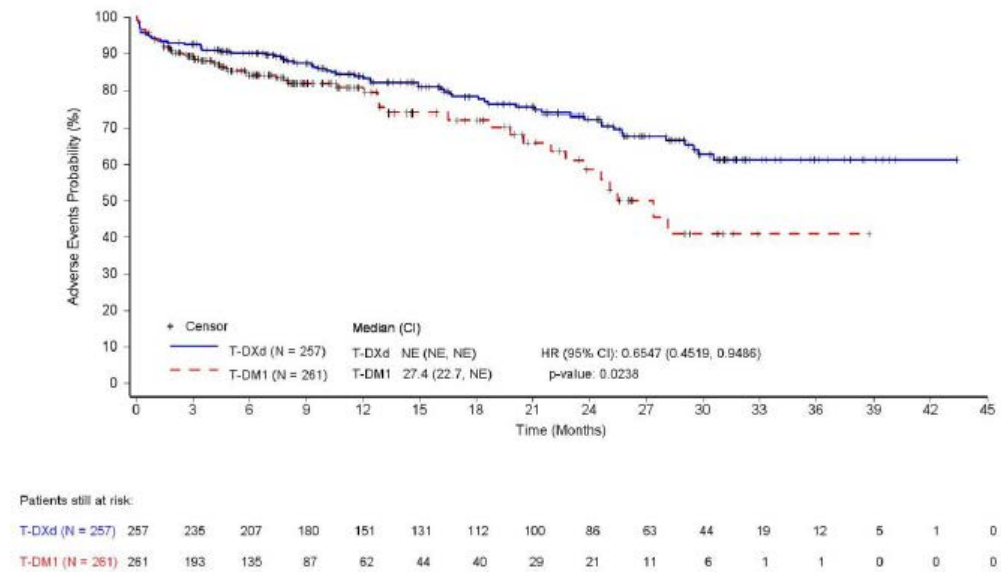


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs

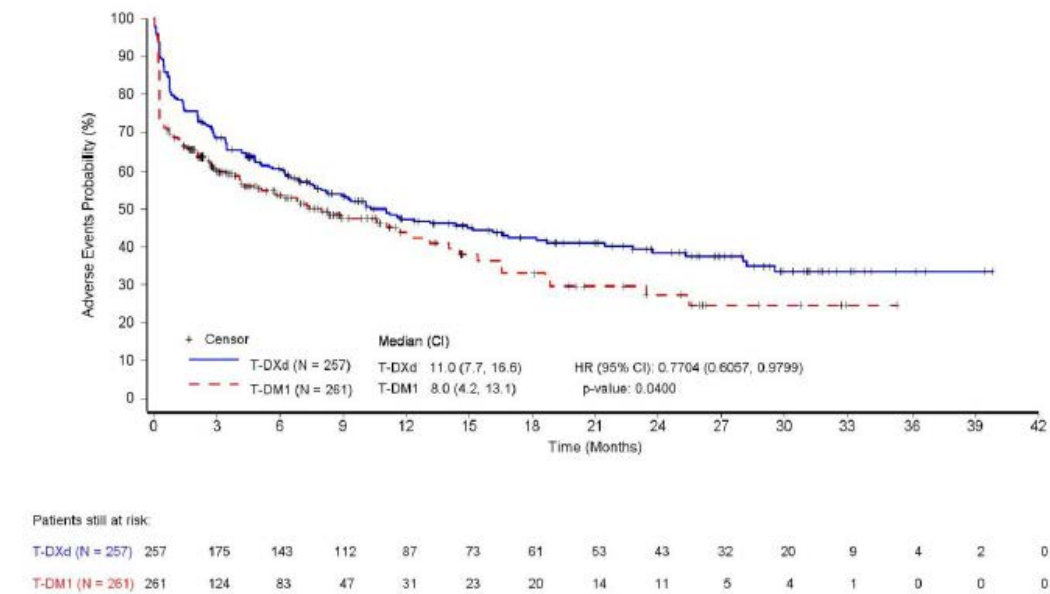
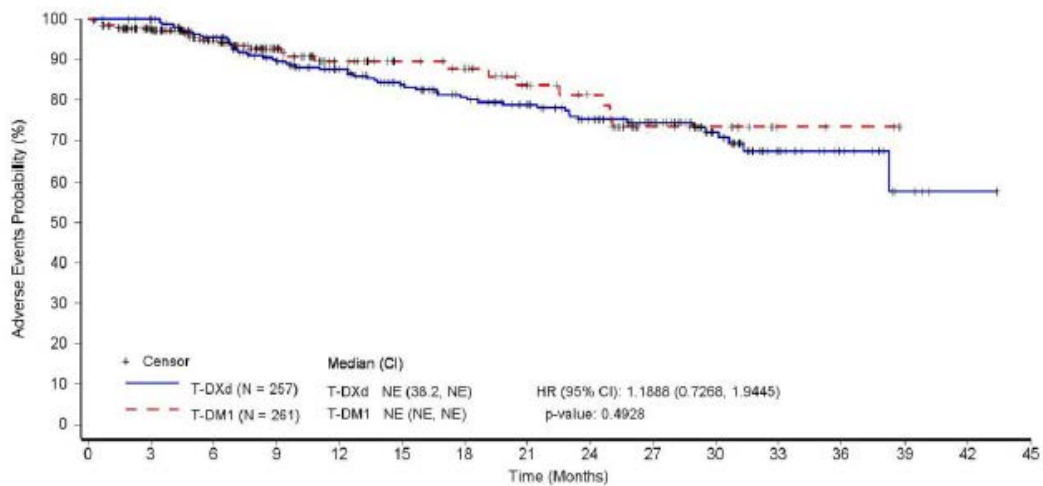


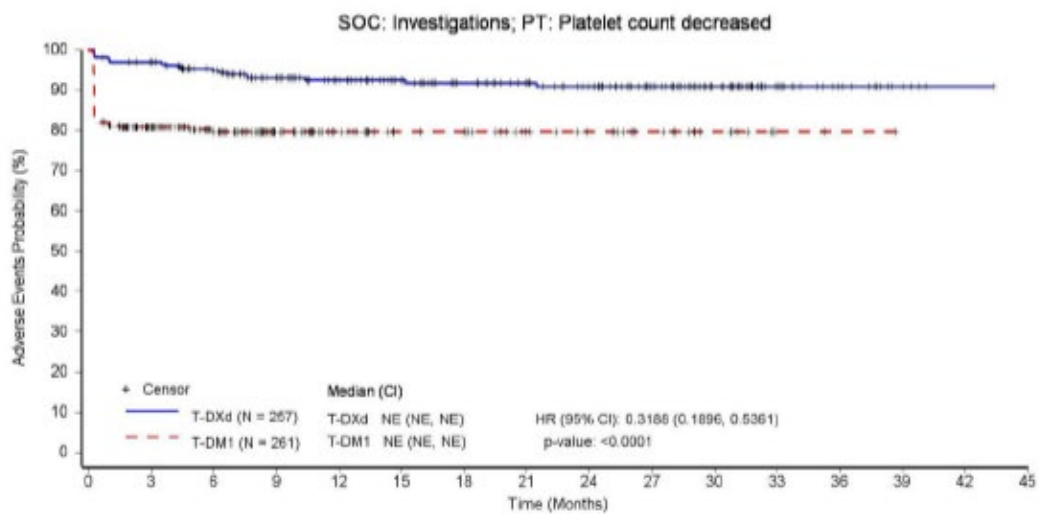
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	251	219	192	167	145	129	116	99	78	63	23	13	4	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	203	145	98	68	53	48	37	31	17	11	4	3	0	0	0

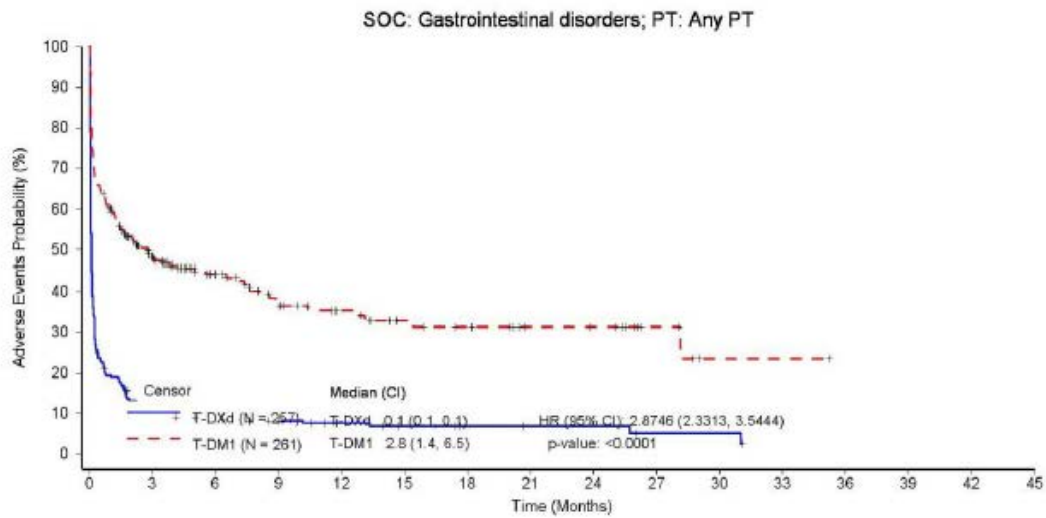
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	243	214	185	159	138	123	113	100	77	53	24	13	5	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	162	119	80	56	41	39	30	25	16	9	2	1	0	0	0

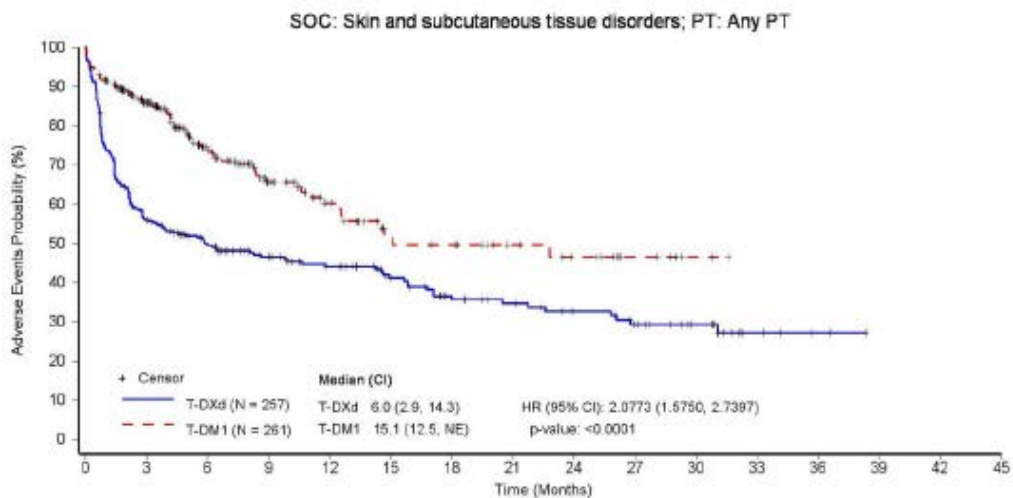
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	29	20	16	10	7	5	4	4	2	2	0	0	0	0
T-DM1 (N = 261)	261	93	59	39	29	21	18	12	11	5	1	1	0	0	0

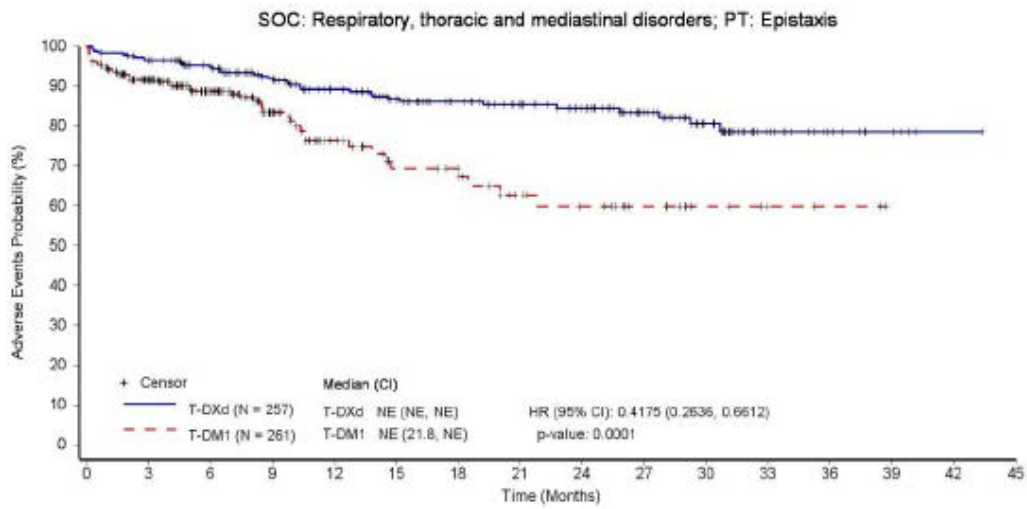
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	256	140	106	86	71	54	42	36	30	24	17	5	2	0	0	0
T-DM1 (N = 261)	261	178	109	61	40	25	23	17	13	7	2	0	0	0	0	0

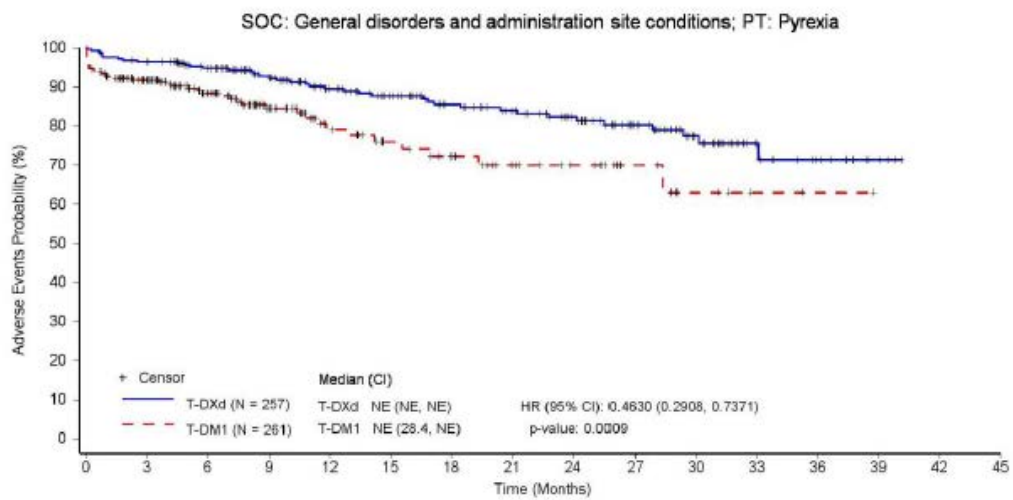
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	243	214	184	154	132	116	103	89	67	44	19	10	5	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	187	128	79	52	36	33	24	19	12	6	3	2	0	0	0

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



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	243	215	186	153	133	114	103	88	65	43	18	11	4	0	0
T-DM1 (N = 261)	261	192	135	85	54	41	35	26	21	11	5	2	1	0	0	0

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Pyrexie (PT, UEs)

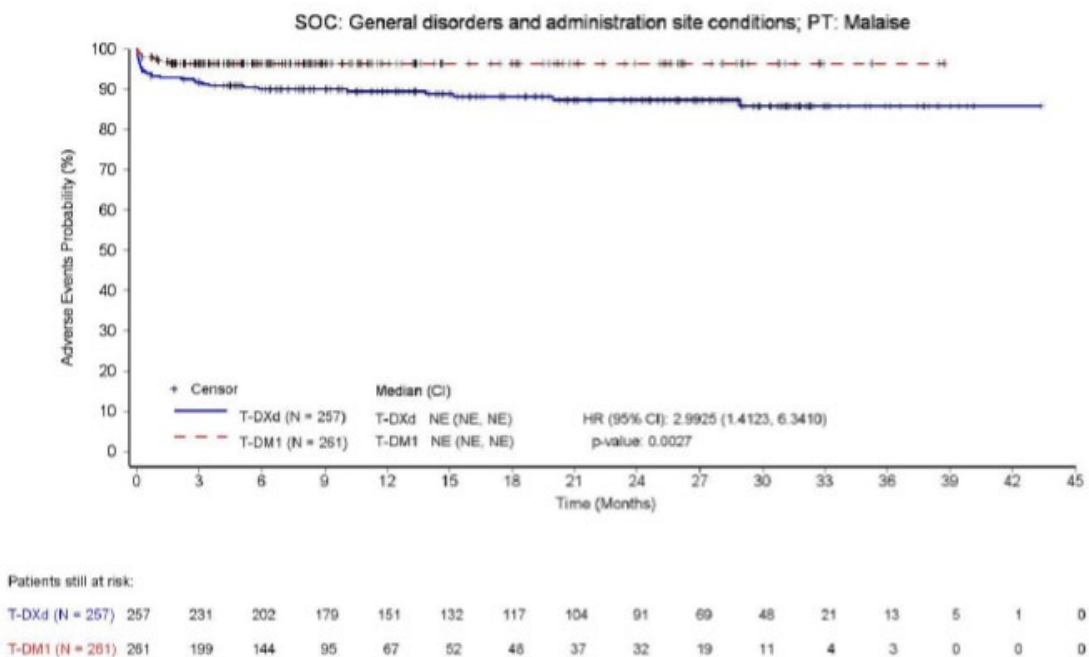


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs)

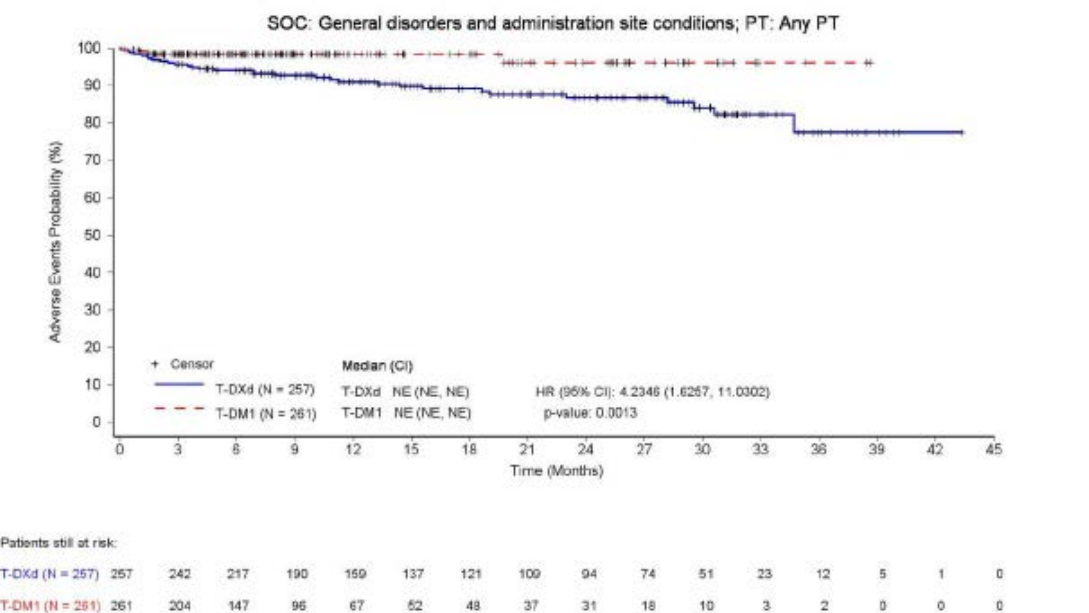
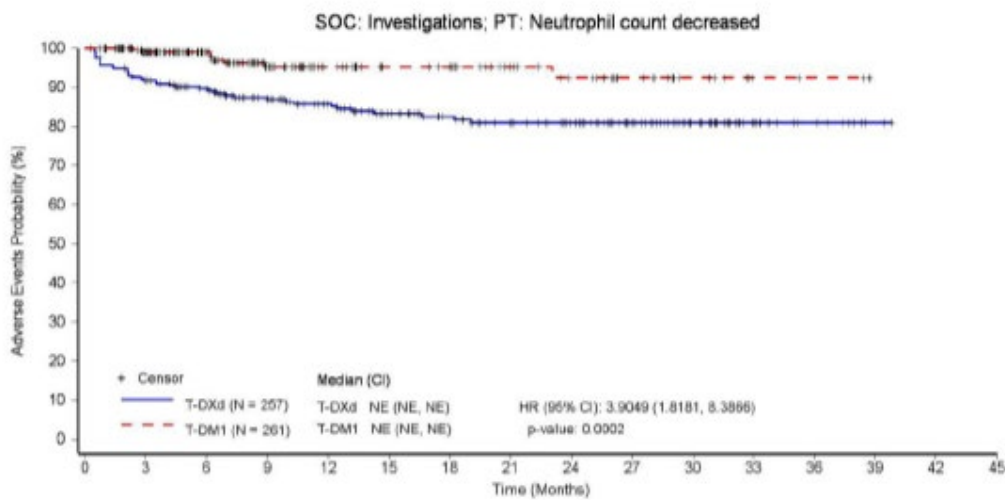


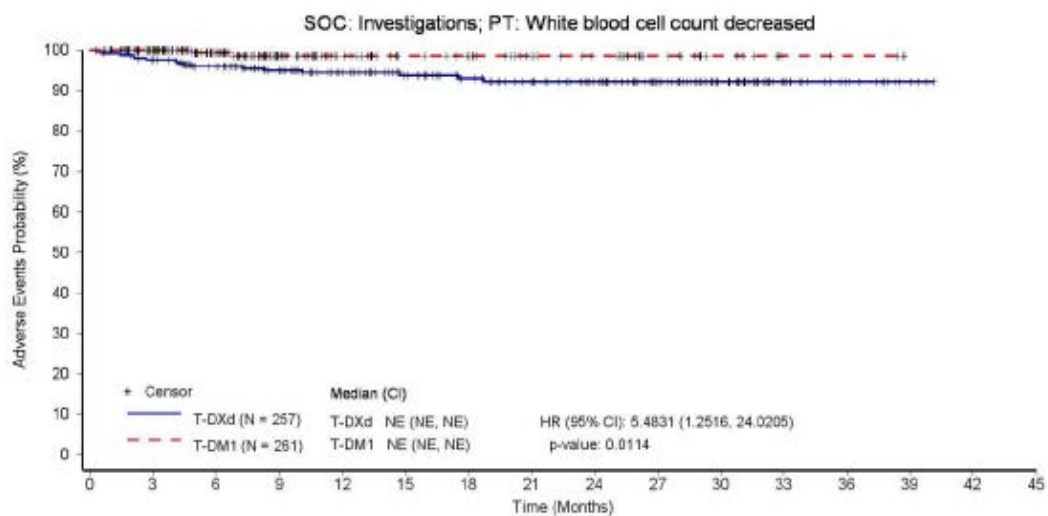
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	231	201	172	144	121	106	94	82	61	42	18	9	2	0	0
T-DM1 (N = 261)	261	204	147	92	64	50	47	37	30	19	11	4	3	0	0	0

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)

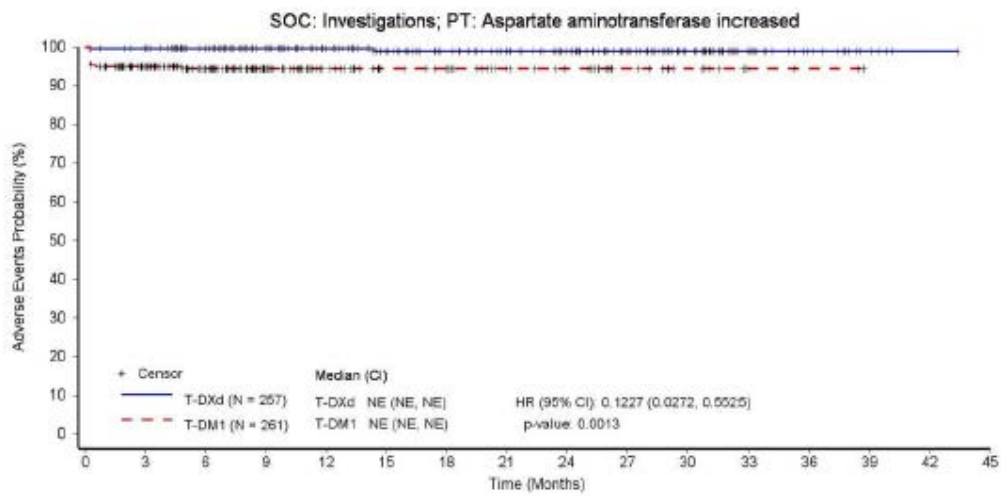


Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	245	215	188	161	140	124	112	98	74	51	23	12	4	0	0
T-DM1 (N = 261)	261	206	148	96	68	52	48	38	32	19	11	4	3	0	0	0

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)

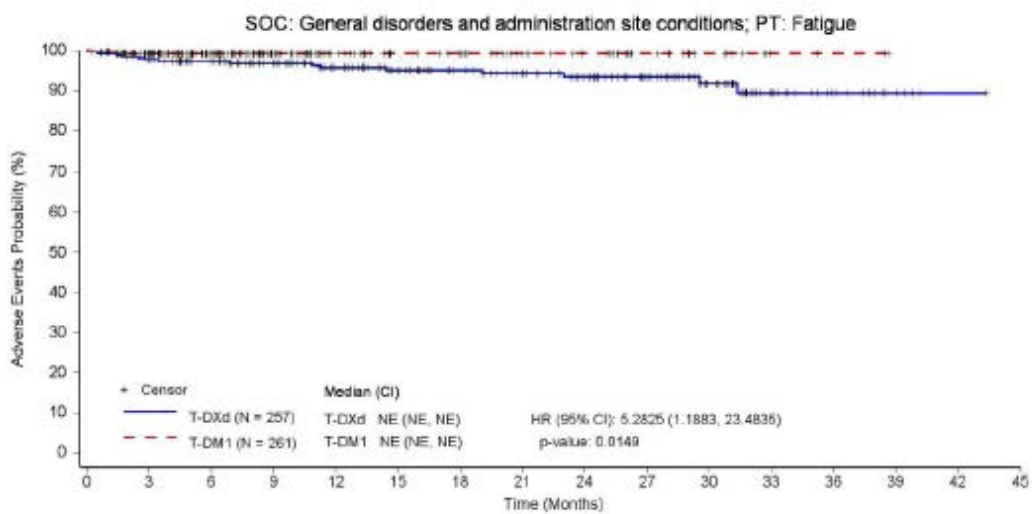
Zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.



Patients still at risk:

Time (Months)	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)
0	257	261
3	251	261
6	225	261
9	199	261
12	171	261
15	148	261
18	132	261
21	119	261
24	103	261
27	79	261
30	55	261
33	24	261
36	13	261
39	5	261
42	1	261
45	0	261

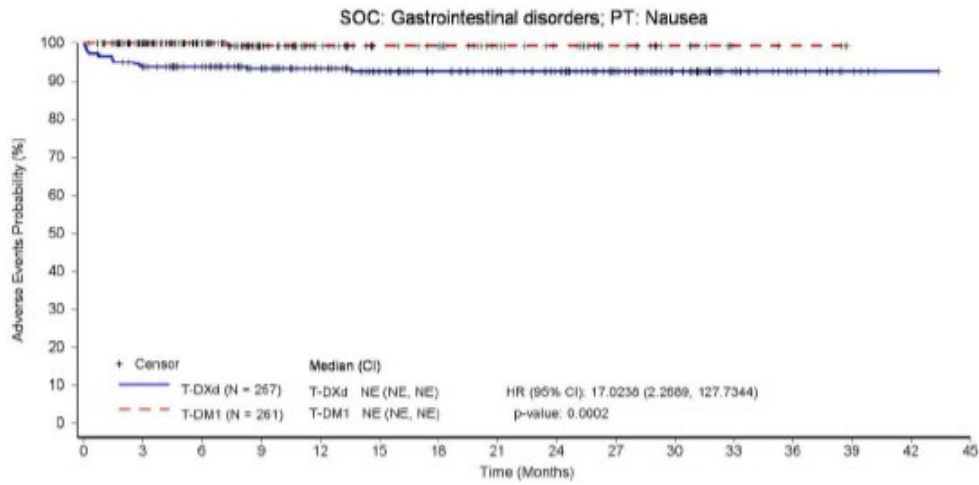
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

Time (Months)	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)
0	257	261
3	245	261
6	220	261
9	194	261
12	164	261
15	141	261
18	125	261
21	113	261
24	97	261
27	75	261
30	51	261
33	23	261
36	13	261
39	5	261
42	1	261
45	0	261

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



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	235	213	188	161	138	122	110	95	73	50	24	13	5	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	206	149	97	69	53	49	38	32	19	11	4	3	0	0	0

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

A.5 Subgruppenanalysen

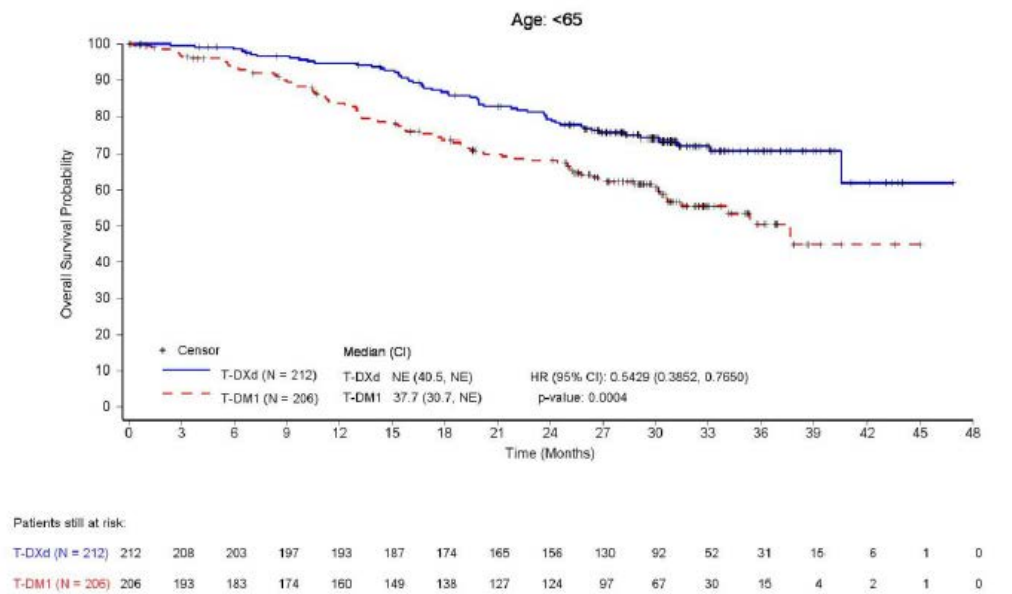


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“

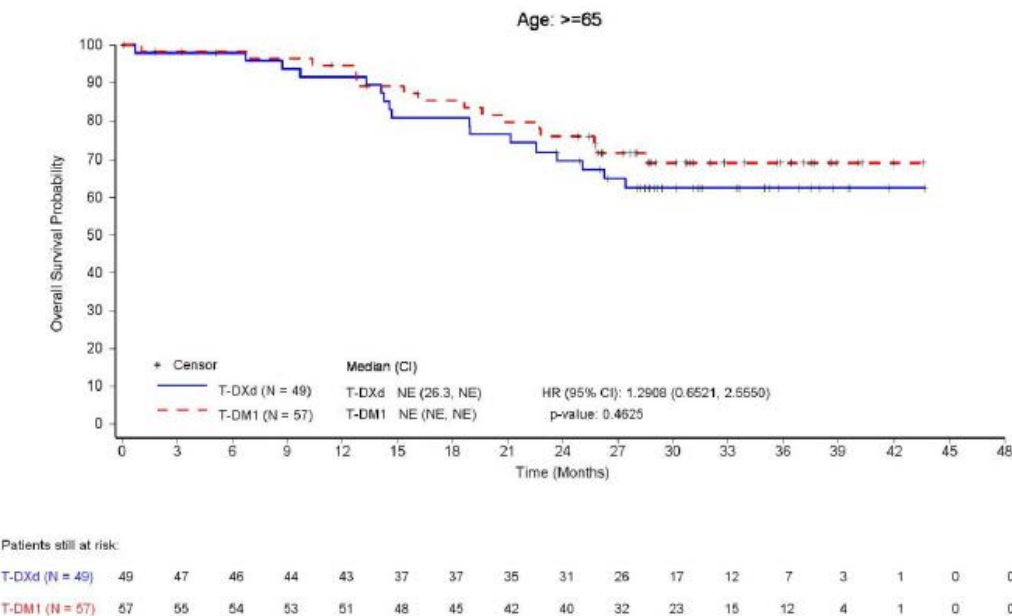
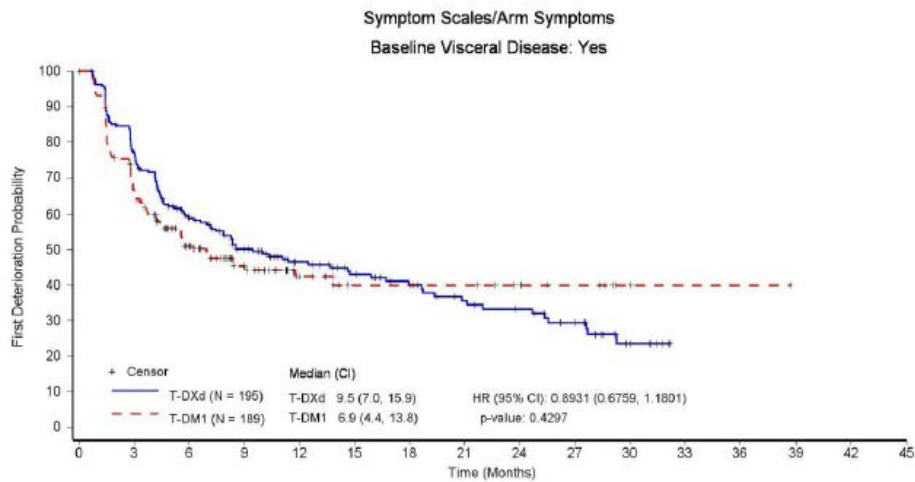


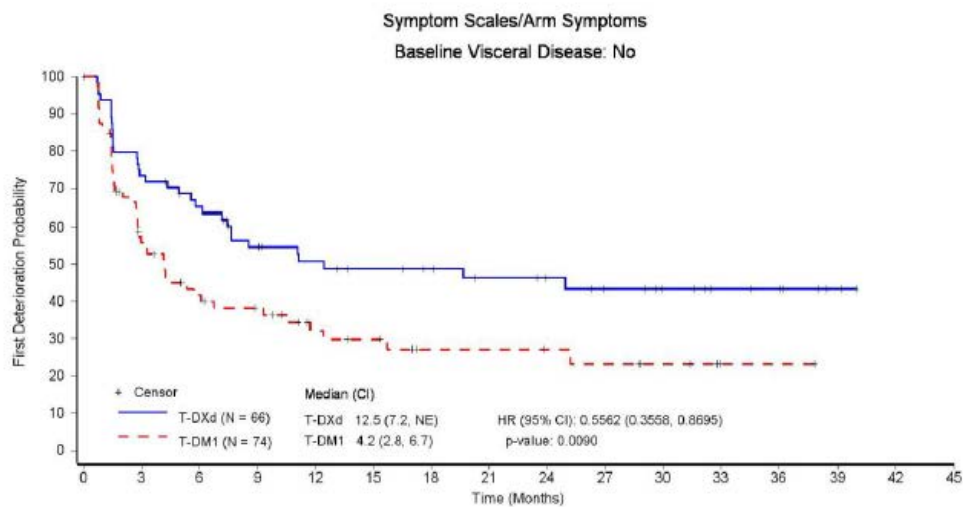
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 195)	196	143	100	76	58	47	38	31	27	21	8	0	0	0	0	0
T-DM1 (N = 189)	189	112	67	39	21	13	13	11	8	6	2	1	1	0	0	0

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23), Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „ja“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T-DXd (N = 66)	66	47	39	30	26	23	21	18	16	13	10	7	6	2	0	0
T-DM1 (N = 74)	74	37	25	21	14	12	8	8	7	6	4	1	1	0	0	0

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23), Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „nein“

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Gesamtrate UEs^c	256 (99,6)	249 (95,4)
Gastrointestinal disorders	239 (93,0)	152 (58,2)
Nausea	198 (77,0)	79 (30,3)
Vomiting	133 (51,8)	28 (10,7)
Constipation	96 (37,4)	51 (19,5)
Diarrhoea	83 (32,3)	21 (8,0)
Stomatitis	46 (17,9)	10 (3,8)
Abdominal pain	37 (14,4)	7 (2,7)
Dyspepsia	31 (12,1)	16 (6,1)
Abdominal pain upper	30 (11,7)	14 (5,4)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (5,4)	5 (1,9)
Abdominal distension	13 (5,1)	6 (2,3)
Haemorrhoids	10 (3,9)	2 (0,8)
Dry mouth	9 (3,5)	26 (10,0)
Investigations	177 (68,9)	188 (72,0)
Neutrophil count decreased	79 (30,7)	30 (11,5)
Aspartate aminotransferase increased	72 (28,0)	108 (41,4)
Platelet count decreased	64 (24,9)	114 (43,7)
White blood cell count decreased	60 (23,3)	16 (6,1)
Alanine aminotransferase increased	59 (23,0)	83 (31,8)
Weight decreased	58 (22,6)	23 (8,8)
Blood alkaline phosphatase increased	40 (15,6)	34 (13,0)
Blood lactate dehydrogenase increased	24 (9,3)	36 (13,8)
Blood bilirubin increased	22 (8,6)	14 (5,4)
Weight increased	17 (6,6)	2 (0,8)
Lymphocyte count decreased	15 (5,8)	3 (1,1)
Blood creatinine increased	14 (5,4)	3 (1,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (5,1)	17 (6,5)
Electrocardiogram QT prolonged	11 (4,3)	15 (5,7)
General disorders and administration site conditions	176 (68,5)	136 (52,1)
Fatigue	79 (30,7)	53 (20,3)
Pyrexia	39 (15,2)	42 (16,1)
Asthenia	38 (14,8)	31 (11,9)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
Malaise	30 (11,7)	9 (3,4)
Oedema peripheral	24 (9,3)	10 (3,8)
Influenza like illness	18 (7,0)	6 (2,3)
Mucosal inflammation	10 (3,9)	4 (1,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	155 (60,3)	77 (29,5)
Alopecia	102 (39,7)	9 (3,4)
Pruritus	23 (8,9)	19 (7,3)
Rash	18 (7,0)	24 (9,2)
Dry skin	14 (5,4)	5 (1,9)
Skin hyperpigmentation	11 (4,3)	0 (0)
Infections and infestations	132 (51,4)	94 (36,0)
COVID-19	24 (9,3)	12 (4,6)
Upper respiratory tract infection	23 (8,9)	16 (6,1)
Urinary tract infection	22 (8,6)	15 (5,7)
Pneumonia	20 (7,8)	10 (3,8)
Nasopharyngitis	14 (5,4)	7 (2,7)
Metabolism and nutrition disorders	128 (49,8)	85 (32,6)
Decreased appetite	78 (30,4)	46 (17,6)
Hypokalaemia	40 (15,6)	29 (11,1)
Hypoalbuminaemia	24 (9,3)	14 (5,4)
Dehydration	11 (4,3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	128 (49,8)	87 (33,3)
Cough	40 (15,6)	29 (11,1)
Epistaxis	35 (13,6)	46 (17,6)
Dyspnoea	26 (10,1)	17 (6,5)
Pneumonitis	21 (8,2)	5 (1,9)
Interstitial lung disease	18 (7,0)	2 (0,8)
Oropharyngeal pain	14 (5,4)	7 (2,7)
Nervous system disorders	124 (48,2)	103 (39,5)
Headache	61 (23,7)	40 (15,3)
Dizziness	37 (14,4)	25 (9,6)
Peripheral sensory neuropathy	20 (7,8)	25 (9,6)
Dysgeusia	16 (6,2)	9 (3,4)
Neuropathy peripheral	10 (3,9)	10 (3,8)
Blood and lymphatic system disorders	119 (46,3)	83 (31,8)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
Anaemia	95 (37,0)	51 (19,5)
Neutropenia	44 (17,1)	8 (3,1)
Leukopenia	29 (11,3)	9 (3,4)
Lymphopenia	21 (8,2)	10 (3,8)
Thrombocytopenia	17 (6,6)	36 (13,8)
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	113 (44,0)	91 (34,9)
Arthralgia	41 (16,0)	38 (14,6)
Back pain	27 (10,5)	15 (5,7)
Myalgia	26 (10,1)	17 (6,5)
Pain in extremity	25 (9,7)	21 (8,0)
Muscle spasms	12 (4,7)	16 (6,1)
Eye disorders	54 (21,0)	37 (14,2)
Dry eye	13 (5,1)	10 (3,8)
Vision blurred	11 (4,3)	3 (1,1)
Vascular disorders	50 (19,5)	25 (9,6)
Hypertension	16 (6,2)	8 (3,1)
Psychiatric disorders	49 (19,1)	37 (14,2)
Anxiety	21 (8,2)	6 (2,3)
Insomnia	20 (7,8)	26 (10,0)
Injury, poisoning and procedural complications	42 (16,3)	29 (11,1)
Cardiac disorders	27 (10,5)	14 (5,4)
Ear and labyrinth disorders	24 (9,3)	9 (3,4)
Vertigo	15 (5,8)	5 (1,9)
Hepatobiliary disorders	24 (9,3)	32 (12,3)
Hepatitis	6 (2,3)	10 (3,8)
Reproductive system and breast disorders	24 (9,3)	21 (8,0)
Breast pain	9 (3,5)	10 (3,8)
Renal and urinary disorders	19 (7,4)	12 (4,6)
Immune system disorders	11 (4,3)	6 (2,3)

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
c. einschließlich Progression der Grunderkrankung

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 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Gesamtrate SUEs^c	65 (25,3)	58 (22,2)
Infections and infestations	21 (8,2)	18 (6,9)
Gastrointestinal disorders	14 (5,4)	7 (2,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (4,3)	8 (3,1)
General disorders and administration site conditions	10 (3,9)	3 (1,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Progression der Grunderkrankung</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^c	145 (56,4)	135 (51,7)
Investigations	71 (27,6)	82 (31,4)
Neutrophil count decreased	41 (16,0)	8 (3,1)
Platelet count decreased	20 (7,8)	52 (19,9)
White blood cell count decreased	16 (6,2)	2 (0,8)
Alanine aminotransferase increased	4 (1,6)	12 (4,6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0,8)	14 (5,4)
Blood and lymphatic system disorders	42 (16,3)	37 (14,2)
Anaemia	24 (9,3)	17 (6,5)
Neutropenia	12 (4,7)	1 (0,4)
Thrombocytopenia	2 (0,8)	16 (6,1)
General disorders and administration site conditions	31 (12,1)	5 (1,9)
Fatigue	15 (5,8)	2 (0,8)
Gastrointestinal disorders	30 (11,7)	8 (3,1)
Nausea	18 (7,0)	1 (0,4)
Metabolism and nutrition disorders	20 (7,8)	11 (4,2)
Hypokalaemia	11 (4,3)	3 (1,1)
Infections and infestations	14 (5,4)	13 (5,0)
Vascular disorders	12 (4,7)	7 (2,7)
Nervous system disorders	10 (3,9)	6 (2,3)
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		
c. einschließlich Progression der Grunderkrankung		
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 12: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03, Datenschnitt 25.07.2022		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	55 (21,4)	24 (9,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (12,5)	6 (2,3)
Pneumonitis	15 (5,8)	3 (1,1)
Interstitielle Lungenerkrankung	13 (5,1)	2 (0,8)
Organisierende Pneumonie	2 (0,8)	0 (0)
Pulmonale Raumforderung	1 (0,4)	0 (0)
Nasenbluten	0 (0)	1 (0,4)
Dyspnoe	1 (0,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,9)	3 (1,1)
Pneumonie	5 (1,9)	1 (0,4)
COVID-19	0 (0)	2 (0,8)
Untersuchungen	6 (2,3)	5 (1,9)
Thrombozytenzahl erniedrigt	3 (1,2)	4 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (1,2)	0 (0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	4 (1,6)	0 (0)
Colitis	1 (0,4)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,4)	0 (0)
Magenperforation	1 (0,4)	0 (0)
Pneumatoxis intestinalis	1 (0,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,2)	0 (0)
Fatigue	2 (0,8)	0 (0)
Pyrexie	1 (0,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	0 (0)
Hypokaliämie	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	2 (0,8)
Epilepsie	1 (0,4)	0 (0)
Veränderter Bewusstseinszustand	0 (0)	1 (0,4)
Rückenmarkskompression	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	5 (1,9)
Thrombozytopenie	0 (0)	3 (1,1)
Anämie	1 (0,4)	2 (0,8)

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,8)	0 (0)
Pankreaskarzinom	1 (0,4)	0 (0)
Epithelzellkarzinom	1 (0,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Leberatrophie	0 (0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,4)
Oberschenkelfraktur	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,4)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,4)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. einschließlich Progression der Grunderkrankung		
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		