

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.4 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.4.1 Endpunkte – RCT.....	93
4.3.1.4.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT.....	96
4.3.1.4.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT.....	100

4.3.1.4.1.3	Morbidität – Tumoransprechen aus RCT	104
4.3.1.4.1.4	Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus RCT.....	119
4.3.1.4.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga aus RCT	127
4.3.1.4.1.6	Unerwünschte Ereignisse	142
4.3.1.4.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	162
4.3.1.4.2.1	Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen)	176
4.3.1.4.2.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen)	188
4.3.1.4.2.3	Morbidität – Tumoransprechen (Subgruppenanalysen)	190
4.3.1.4.2.4	Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen).....	193
4.3.1.4.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga (Subgruppenanalysen)	197
4.3.1.4.2.6	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)	199
4.3.1.4.2.7	Fazit Subgruppenanalysen.....	220
4.3.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	221
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	221
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	221
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	221
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	222
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	222
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	225
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	225
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	226
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	227
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	227
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	229
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	230
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	231
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	232
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	233
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	235
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	235
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	244
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	281
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	281

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	281
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	281
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	282
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	290
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	291
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	291
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	291
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	291
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	292
4.6	Referenzliste.....	293
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		299
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		300
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....		302
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien		302
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....		303
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		305
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....		305
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....		306
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien		306
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen		307
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		308
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....		308
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....		308
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien		308
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen		308
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		310
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		310
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....		343
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien		343
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....		343
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		376
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		398
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		412

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	35
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric01	46
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric02	49
Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	51
Tabelle 4-7: Tumoransprechen des Magenkarzinoms nach RECIST 1.1-Kriterien	54
Tabelle 4-8: Zusammensetzung des FACT-Ga.....	59
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	77
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	78
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	83
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – vorangegangene Therapien und Interventionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	85
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungs- und Beobachtungsdauer, sowie Ausmaß der Exposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	87

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	96
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	98
Tabelle 4-25: Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	98
Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	100
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	102
Tabelle 4-29: Kaplan-Meier-Schätzer des progressionsfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	102
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Response Evaluable Set).....	107
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Summe der längsten Durchmesser in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Kontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-36: Ergebnisse für klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Response Evaluable Set).....	111
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	113
Tabelle 4-39: Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	113
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set).....	117

Tabelle 4-42: Kaplan-Meier-Schätzer für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set)	117
Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS	120
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-45: Anteil der Patient*innen mit Wert für EQ-5D-5L VAS zu Baseline und post-Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	121
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	122
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	123
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	125
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	126
Tabelle 4-50: Operationalisierung von FACT-Ga	127
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Ga in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-52: Anteil der Patient*innen mit Wert für FACT-Ga zu Baseline und post-Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	130
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	133
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung des FACT-Ga im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	136
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	139
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	140
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	141
Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	142
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	144
Tabelle 4-62: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	151
Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	152

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).	152
Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	153
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % oder 10 Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	155
Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	158
Tabelle 4-68: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	159
Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für DESTINY-Gastric01	164
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Gastric01	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	193
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	197
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	199
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	206
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	208

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).	215
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-85: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	221
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	223
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	223
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	224
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	224
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	226
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	227
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-99: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	236
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	237
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 09.04.2021)	237
Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 08.11.2021)	237

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	238
Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulationen – vorangegangene Therapien und Interventionen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	240
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten aus weiteren Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	244
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	245
Tabelle 4-110: Operationalisierung von progressionsfreien Überleben – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-111: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	248
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-113: Ergebnisse für bestätigte objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	250
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	251
Tabelle 4-115: Ergebnisse für bestätigte klinische Kontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	253
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	253
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Dauer des bestätigten Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	254
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	256
Tabelle 4-120: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen	258
Tabelle 4-121: Anteil der Patient*innen mit Wert für EQ-5D-5L VAS zu Baseline und post-Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	258
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	259
Tabelle 4-123: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	261
Tabelle 4-124: Operationalisierung von FACT-Ga – weitere Untersuchungen	262

Tabelle 4-125: Anteil der Patient*innen mit Wert für FACT-Ga zu Baseline und post-Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	263
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	263
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	266
Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	267
Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	268
Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für GaCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	268
Tabelle 4-131: Operationalisierung von Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	269
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	271
Tabelle 4-133: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	278
Tabelle 4-134: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	278
Tabelle 4-135: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	278
Tabelle 4-136: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	279
Tabelle 4-137: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patient*innen aufgetreten sind aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	280
Tabelle 4-138: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	280
Tabelle 4-139: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	281
Tabelle 4-140: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene	287
Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	291
Tabelle 4-142: Embase-Datenbanken	300

Tabelle 4-143: Medline-Datenbanken.....	301
Tabelle 4-144: Cochrane-Datenbanken.....	302
Tabelle 4-145: Embase-Datenbanken	303
Tabelle 4-146: Medline-Datenbanken.....	303
Tabelle 4-147: Cochrane-Datenbanken.....	304
Tabelle 148: Clinicaltrials Datenbank – Suche nach RCT.....	305
Tabelle 149: EU Clinical Trials Register - Suche nach RCT.....	306
Tabelle 150: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) - Suche nach RCT.....	306
Tabelle 151: Clinicaltrials Datenbank – weitere Untersuchungen.....	307
Tabelle 152: EU Clinical Trials Register – weitere Untersuchungen	307
Tabelle 153: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) – weitere Untersuchungen	307
Tabelle 154: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	308
Tabelle 155: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	310
Tabelle 156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie DESTINY-Gastric01..	377
Tabelle 157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie DESTINY-Gastric02..	390
Tabelle 158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Gastric01	399

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Abbildung 4-4: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser (Trastuzumab-Deruxtecan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Abbildung 4-5: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser (Therapie nach Maßgabe des Arztes) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Abbildung 4-12: Verlauf über die Zeit für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 4-19: Verlauf über die Zeit für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137

Abbildung 4-20: Verlauf über die Zeit für FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 4-21: Verlauf über die Zeit für GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe HER2-Status IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	183
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit Nivolumab Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit Nivolumab Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Subgruppe HER2-Status IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % (Subgruppe Region Japan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % (Subgruppe Region Korea) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % (Subgruppe Region Japan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % (Subgruppe Region Korea) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Intestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Diffus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Unbestimmbar/andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	204
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe HER2-Status (Zentrallabor) IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe HER2-Status (Zentrallabor) IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Intestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Diffus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Unbestimmbar/andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Abbildung 4-58: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Abbildung 4-61: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Abbildung 4-67: Verlauf über die Zeit der EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	264
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-G um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von GaCS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Abbildung 4-71: Verlauf über die Zeit des FACT-Ga aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Abbildung 4-78: Flow-Chart der Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt: 03.06.2020)..	389
Abbildung 4-79: Flow-Chart der Studie DESTINY-Gastric02 (Datenschnitt: 09.04.2021)..	397

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCO-CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Erkrankung 2019 (Corona Virus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	klinische Kontrollrate (disease control rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
DS-8201a	Trastuzumab-Deruxtecan
DXd	Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FWB	Funktionales Wohlbefinden
GaCS	Gastric Cancer Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICR	Independent Central Review
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
i.v.	Intravenös
ITT	Intention to treat
IXRS	Interactive web/voice response system
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multigated Acquisition
MW	Mittelwert

N	Anzahl der Patient*innen
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
NB	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression der Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
Phys. Choice	Therapie nach Maßgabe des Arztes
PK	Pharmakokinetik
PR	Teilweises Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Term
PWB	Physisches Wohlbefinden
Q1W	Jede Woche
Q2W	Alle zwei Wochen
Q3W	Alle drei Wochen
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire-Stomach
RCT	Randomized controlled trial
RD	Risikodifferenzen
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RES	Response Evaluable Set
RR	Relatives Risiko
SAG-O	Scientific Advisory Group for Oncology
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales Wohlbefinden
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TEAE	Unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) wird angewendet als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Fragestellung

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben?

Datenquellen

Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurden die zulassungsrelevanten Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 von T-DXd als die einzigen bewertungsrelevanten Studien bestätigt. Die Studie DESTINY-Gastric01 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie. Die Studie DESTINY-Gastric02 stellt einen Beleg für die Wirksamkeit von T-DXd bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs bei westlichen Patient*innen dar. Die Studienberichte dieser Studien dienen als Hauptquellen für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 zusammengefasst und begründet.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric01 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Gastric01 ein Hinweis für den Zusatznutzen von T-DXd ableiten.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
 - Summe der längsten Durchmesser (SLD) der messbaren Zielläsionen
 - Klinische Kontrollrate (disease control rate, DCR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)
 - Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR)
 - EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)
- Sicherheit
 - Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
 - UE von besonderem Interesse
 - UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, zugelassen (1).

Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumorthherapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine längere Aufrechterhaltung des guten Allgemeinzustands und der Lebensqualität.

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt eines der wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumorthherapie dar und ist durch die grundlegende Bedeutung für erkrankte Patient*innen unmittelbar patientenrelevant. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium äußerst schlecht, sodass jeder zusätzliche Überlebensvorteil für diese Patient*innen von großem Wert ist (2-5). Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch die Verringerung der Tumorlast sowie die Vermeidung einer Tumorprogression für die Patient*innen im

palliativen Stadium von hoher Relevanz (6, 7). In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (8, 9). Daher stellen auch der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. ein Aufhalten der Verschlechterung und die Vermeidung von Nebenwirkungen wichtige Therapieziele dar und sind entsprechend dem § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (10, 11).

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ ab der Zweitlinie können den medizinischen Bedarf im palliativen Setting bisher nicht ausreichend decken. Zudem stellt nach der Erstlinien-Behandlung keine der vorhandenen Therapieoptionen eine zielgerichtete Therapie für HER2- positive Tumoren dar. Für die Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2- positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Erkrankung nach einer Erstlinien- Behandlung mit Trastuzumab progredient ist, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil verknüpfen. Mit T-DXd, der ersten und einzigen HER2-gerichteten Therapie ab der zweiten Therapielinie steht nun eine neue effektive Behandlungsoption für zuvor behandelte Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.4.1 dargestellten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt: Juni 2020). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02, die T-DXd bei erwachsenen kaukasischen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab- basiertes Therapieschema erhalten haben, untersucht, werden konfirmativ für die kaukasische Bevölkerung herangezogen.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie DESTINY-Gastric01 betrug das mediane OS der Patient*innen unter T-DXd 12,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 10,3; 15,2), während die Patient*innen im Vergleichsarm im Median nur 8,9 Monate (95 %-KI: 6,4; 10,4) überlebten (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,86], $p = 0,0051$). Diese signifikante Verlängerung des OS entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach

Maßgabe des Arztes um 40 %. Nach 12 Monaten ab Randomisierung waren 47,8 % der mit T-DXd behandelten Patient*innen verstorben, im Vergleichsarm waren dagegen 70,3 % verstorben. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigen das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So lag das mediane OS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd bei 12,1 Monaten (95 %-KI: 9,4; 15,4).

Durch eine Behandlung mit T-DXd in der Studie DESTINY-Gastric01 wurde eine klinisch relevante Verlängerung des OS in der dritten Therapielinie erzielt. Die Verlängerung des OS um 3,6 Monate wird vor dem Hintergrund des sehr aggressiven Krankheitsverlaufes des Magenkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie DESTINY-Gastric01 hatten Patient*innen unter T-DXd mit 5,6 Monaten ein statistisch signifikant längeres medianes PFS als Patient*innen im Vergleichsarm mit nur 3,5 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,31; 0,71], $p = 0,0003$). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder zu versterben unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes um 53 %. Auch hier bestätigen die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So betrug das mediane PFS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd 5,6 Monate (95 %-KI: 4,2; 8,3).

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine erhebliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, die von direkter Patientenrelevanz ist. Damit zeigt sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigten sich für die Endpunkte bestätigte ORR (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 3,37 [1,63; 6,94], $p = 0,0001$), beste prozentuale Veränderung der SLD (Hedges' g [95 %-KI]: -0,76 [-1,10; -0,43]), bestätigte DCR (RR [95 %-KI]: 1,37 [1,11; 1,70], $p = 0,0005$), bestätigte TTR (HR [95 %-KI]: 2,97 [1,34; 6,55], $p = 0,0046$) und bestätigte DOR (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,63], $p = 0,0022$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient*innen auf die Therapie an: Die bestätigte ORR lag bei

42,0 % (95 %-KI: 33,0; 51,4), während im Kontrollarm nur 12,5 % der Patient*innen auf die Behandlung ansprachen. Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgröße, gemessen anhand der SLD, wider. Die Differenz der Mittelwerte der besten prozentualen Veränderung der SLD zwischen den Behandlungsarmen betrug 26,51 Prozentpunkte. Ebenfalls sprachen diese Patient*innen im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes deutlich schneller auf die Therapie an: Im T-DXd-Arm betrug die mediane bestätigte TTR 5,5 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht. Die mediane bestätigte DOR betrug 12,5 Monate im T-DXd-Arm und lediglich 3,9 Monate im Vergleichsarm. Dies wird durch die Ergebnisse in der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt, hier lag die bestätigte ORR bei 41,8 % (95 %-KI: 30,8; 53,4) und die bestätigte DCR bei 81,0 % (95 %-KI: 70,6; 89,0). Auch die Tumorgröße verringerte sich gegenüber Baseline: Durch die Therapie mit T-DXd zeigte sich eine Abnahme der SLD der messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline um 37,1 % (DESTINY-Gastric01: 35,8 % unter Behandlung mit T-DXd). Die mediane bestätigte TTR lag bei 4,1 Monaten. Die mediane bestätigte DOR betrug 8,1 Monate.

Die Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der Vergleichstherapie in allen Endpunkten des Tumoransprechens, das von den Patient*innen als Abschwächung schwerwiegender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und als spürbare Linderung der Erkrankung erfahren wird. Damit zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den als nicht schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich unter T-DXd im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Behandlung mit T-DXd lag bei 11,2 Monaten für den FACT-Ga, bei 11,3 Monaten für den FACT-G und bei 5,9 Monaten für die Subskala GaCS. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 zeigen sogar eine längere Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde für den FACT-Ga und den FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) nicht erreicht; bei der Gastric Cancer Subscale (GaCS) lag der Median bei 10,7 Monaten. Dass sich die Lebensqualität der Patient*innen unter T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV formal **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zur Sicherheit für die Kategorie schwerwiegende UE (SUE), nicht schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad < 3), UE, die zum Tod führten sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Kategorie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für eine Behandlung mit T-DXd ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient*innen bewertet wird. Wie in Abschnitt 4.3.1.4.1.6 dargelegt, sind die in der Studie DESTINY-Gastric01 beobachteten schweren UE im T-DXd-Arm insbesondere auf Veränderungen in hämatologischen Laborwerten zurückzuführen. Ärzt*innen sind mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen in der medikamentösen Tumortherapie onkologischer Erkrankungen vertraut und können diese in der klinischen Praxis durch Dosisreduktion und/oder eine Therapieunterbrechung in der Regel gut handhaben (12). Im Hinblick auf UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie DESTINY-Gastric01 zudem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Zudem zeigten sich in der Studie DESTINY-Gastric01 in den Fragebögen EQ-5D-5L VAS sowie FACT-Ga keine Nachteile für T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit T-DXd nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen auswirken. Das handhabbare Sicherheitsprofil von T-DXd wird von den Ergebnissen der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt.

In der klinischen Praxis können UE wie Erbrechen oder interstitielle Lungenerkrankungen (interstitial lung disease, ILD), die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD, sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patientin oder des Patienten begegnet werden (1, 12-15).

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
	Trastuzumab -Deruxtecan			
Mortalität				
OS	84/125 (67,2) 12,5 [10,3; 15,2]	49/62 (79,0) 8,9 [6,4; 10,4]	HR: 0,60 [0,42; 0,86] 0,0051^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität				
PFS	82/125 (65,6) 5,6 [4,3; 6,9]	36/62 (58,1) 3,5 [2,0; 4,3]	HR: 0,47 [0,31; 0,71] 0,0003^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: Bestätigte ORR	50/119 (42,0)	7/56 (12,5)	RR: 3,37 [1,63; 6,94] 0,0001^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-35,73 [-42,02; -29,45]	-9,23 [-18,66; 0,21]	Hedges' g: -0,76 [-1,10; -0,43] < 0,0001^d	
Tumoransprechen: Bestätigte DCR	102/119 (85,7)	35/56 (62,5)	RR: 1,37 [1,11; 1,70] 0,0005^c	
Tumoransprechen: Bestätigte TTR	50/125 (40,0) 5,5 [2,9; NB]	7/62 (11,3) NE [NB; NB]	HR: 2,97 [1,34; 6,55] 0,0046^b	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR	23/50 (46,0) 12,5 [5,6; NB]	5/7 (71,4) 3,9 [3,0; 4,9]	HR: 0,22 [0,07; 0,63] 0,0022^b	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 % der EQ-5D- 5L VAS	54/125 (43,2) 11,3 [4,4; 27,7]	27/62 (43,5) 3,8 [1,7; NB]	HR: 0,69 [0,43; 1,11] 0,1151^b	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 %</i>				
FACT-Ga	44/125 (35,2) 11,2 [6,9; NB]	13/62 (21,0) NE [5,4; NE]	HR: 1,15 [0,61; 2,16] 0,6782^b	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
FACT-G	43/125 (34,4) 11,3 [7,0; NB]	15/62 (24,2) 5,7 [4,3; NB]	HR: 0,95 [0,52; 1,74] 0,8645 ^b	
GaCS	58/125 (46,4) 5,9 [4,1; NB]	19/62 (30,6) NE [3,1; NB]	HR: 1,19 [0,70; 2,02] 0,5215 ^b	
Sicherheit				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	125/125 (100,0) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,40 [1,03; 1,92] 0,0492 ^e	Kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	56/125 (44,8) 9,9 [5,6; NB]	16/62 (25,8) NE [6,9; NB]	HR: 1,33 [0,76; 2,35] 0,3152 ^e	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	124/125 (99,2) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,32 [0,97; 1,80] 0,1073 ^e	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	107/125 (85,6) 0,7 [0,5; 0,7]	35/62 (56,5) 1,2 [0,6; NB]	HR: 1,72 [1,18; 2,53] 0,0045^e	
UE, die zum Tod führten	8/125 (6,4) NE [NB; NB]	2/62 (3,2) NE [NB; NB]	HR: 1,28 [0,27; 6,16] 0,7537 ^e	
UE, die zum Therapieabbruch führten	22/125 (17,6) NE [NB; NB]	4/62 (6,5) NE [NB; NB]	HR: 1,32 [0,45; 3,91] 0,6154 ^e	
<p>a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: p-Wert aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test Dargestellt sind die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt Juni 2020).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an unzureichend wirksamen Therapieoptionen besteht. Die Prognose für Patient*innen in der vorliegenden Therapiesituation ist äußerst schlecht und für Patient*innen mit HER2-positiven Tumoren standen nach Versagen der ersten Therapielinie bislang keine spezifisch gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Behandlungsoptionen zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, Tumoransprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Sicherheitsendpunkte ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Behandlung mit T-DXd führt im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einer klinisch relevanten medianen Verlängerung der Lebensdauer um 3,6 Monate, was vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für die Patient*innen äußerst bedeutsam ist. Zudem bewirkt T-DXd eine erhebliche Verlängerung des PFS und ein deutlich verbessertes Tumoransprechen, was von den Patient*innen als Abschwächung der schwerwiegenden Symptomatik des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfunden wird.

Die Unterschiede im Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erklären sich insbesondere durch hämatologische Veränderungen, die sich in der klinischen Praxis als gut handhabbar erwiesen haben. Der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden hierdurch nicht negativ beeinflusst: Gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zeigten sich bei einer Behandlung mit T-DXd keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in der EQ-5D-5L VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der palliativen Therapiesituation ist bereits der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der deutlich gesteigerten Wirksamkeit als Therapieerfolg zu werten. Somit erreicht der Nachteil bei den unerwünschten Ereignissen kein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Die Übertragbarkeit der hier dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen, der vergleichbaren Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen und durch ein vergleichbares Therapieansprechen auf medikamentöse Tumorthérapien bei Patient*innen asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft mit Magenkarzinom ohne Einschränkungen gegeben. Zudem begründet sich die Übertragbarkeit durch den hohen Anteil an Patient*innen aus Europa in der Studie DESTINY-Gastric02 bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard in der Studie DESTINY-Gastric01. Die Studie DESTINY-Gastric02 bestätigte die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 und belegt somit die Wirksamkeit von T-DXd bei westlichen Patient*innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des GEJ. Dies wurde auch im Zulassungsprozess durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt. Vergleichbar hohe Ansprechraten und

Überlebensdauern wurden bisher mit keiner anderen Zweitlinienchemotherapie berichtet, was die erzielte therapeutische Verbesserung durch T-DXd verdeutlicht (16).

T-DXd stellt die einzige zugelassene und wirksame HER2-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für T-DXd im Vergleich zur zVT und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben?

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1). Das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst sowohl Patient*innen, die für eine Zweitlinientherapie nach Trastuzumab-basierter Erstlinien-Therapie infrage kommen als auch Patient*innen in Therapielinien, die über eine Zweitlinien-Therapie hinausgehen.

Intervention

Gemäß Fachinformation wird T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 6,4 mg/kg KG als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (1).

Vergleichstherapie

Die zVT für T-DXd als Monotherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Trifluridin/Tipiracil kommt als zusätzliche Therapieoption ab der dritten Therapielinie in Betracht. Die Wahl der zVT wird in Modul 3 in Abschnitt 3.1 begründet.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien berücksichtigt:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (11). Mit der zulassungsbegründenden Studie DESTINY-Gastric01 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. In die Studie DESTINY-Gastric01 wurden Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden, eingeschlossen.

Weitere Untersuchungen wurden für diejenigen Populationen bzw. Teilpopulationen berücksichtigt, für die keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte. Mit der Studie DESTINY-Gastric02 liegt eine einarmige Studie vor, in die Patient*innen, die eine Vorbehandlung mit einer anti-HER2-basierten Therapie erhalten haben, eingeschlossen wurden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Tabelle 4-2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Es erfolgte keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit T-DXd gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt wird; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben (1).

Berücksichtigt wurden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen wurden noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Behandlung mit T-DXd (6,4 mg/kg KG) als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation Andere Intervention 	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> Irinotecan Docetaxel Paclitaxel Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel Trifluridin/Tipiracil 	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	RCT	E5	Nicht RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studien-dauer	Keine Einschränkungen				
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	<ul style="list-style-type: none"> Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von 	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
			Methodik/ Ergebnissen liefern ^a • Mehrfach- publikationen		Ergebnissicherheit erforderlich
<p>a: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).</p> <p>Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von weiteren Untersuchungen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen wurden nur diejenigen Populationen bzw. Teilpopulationen berücksichtigt, für die zuvor keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte. Ausgeschlossen wurden RCT sowie Datenquellen, die ausschließlich Informationen zu Patient*innen enthalten, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden.

Es erfolgte keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit T-DXd gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt wird; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben (1).

Berücksichtigt wurden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen wurden noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation, für die zuvor keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte
Intervention	Behandlung mit T-DXd (6,4 mg/kg KG) als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation Andere Intervention 	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen				
Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	E4	<ul style="list-style-type: none"> Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet 	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	Nicht-RCT	E5	<ul style="list-style-type: none"> RCT Datenquellen, die ausschließlich Informationen zu Patient*innen enthalten, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden Alle niedrigeren Evidenzstufen als die bestverfügbare Evidenzstufe 	A5	Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz, wenn keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden kann

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studien-dauer	Keine Einschränkungen				
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	<ul style="list-style-type: none"> Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern^a Mehrfachpublikationen 	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
<p>a: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).</p> <p>Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®), Excerpta Medica Database (EMBASE) (Embase Classic+Embase) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die Suchstrategie für MEDLINE und EMBASE mithilfe des validierten Filters nach Wong 2006 – strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – nach Studientyp eingeschränkt (17). Um die Sensitivität zu erhöhen wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „randomized/randomised“ erfasst werden. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die systematische bibliografische Literaturrecherche ohne Einschränkung hinsichtlich des Studientyps durchgeführt. Es wurden auch keine weiteren Einschränkungen (z. B. Jahres- oder

Spracheinschränkungen) vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A4 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden identische Suchstrategien verwendet. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

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

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die über die systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Um relevante RCT zu identifizieren, wurden die resultierenden Treffer der nach Studientyp (RCT) eingeschränkten Suche (Anhang 4-A1) anhand der in Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Bewertung der Publikationen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestufte Treffer wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C1 dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig

voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Um relevante weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren, wurde analog vorgegangen. Dabei wurden die Treffer der Suche ohne Einschränkung nach Studientyp (Anhang 4-A4) anhand der in Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Bei der Selektion wurden nicht-RCT berücksichtigt (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien); RCT wurden ausgeschlossen. Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, in denen für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Populationen bzw. Teilpopulationen enthalten waren, für die zuvor keine höherwertige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz als zusätzliche Informationsquelle hinsichtlich der Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik bewertet. Bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Auf Basis der vorliegenden Studien wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.2 und Abschnitt 4.3.1.4.1.1 bis 4.3.1.4.1.6) wurden zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan oder Paclitaxel) in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Formatvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs (TREND)-Statements in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

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

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

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

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Gegenstand der Bewertung sind die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02.

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen stammen sämtlich aus den hierfür durchgeführten Zusatzanalysen. In der Studiendokumentation präspezifizierte Analysen stimmen in der Operationalisierung und den Ergebnissen mit dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) überein.

Patientencharakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-4 beschrieben.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric01

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Altersgruppe	n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre ≤ 75 Jahre > 75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Region	n (%) Japan Korea
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Zeit von Diagnose zur ersten Studiendosis (Monate)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Lage des primären Tumors	n (%) Magen GEJ
HER2-Status (Zentrallabor)	n (%) IHC 2+/ISH+IHC 3+
HER2-Status (Zentrallabor, frische Biopsie)	n (%) IHC 2+/ISH+ IHC 3+ IHC fehlend
Tumorstadium nach UICC zu Studienbeginn	n (%) VI Andere
Histologischer Subtyp	n (%) Intestinal Diffus Unbestimmbar/Andere
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	n (%) < 2 ≥ 2
Lebermetastasen zu Baseline	n (%) Ja Nein
Nierenfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung Schwere Funktionseinschränkung
Leberfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung
Summe der längsten Durchmesser aller messbaren Tumore zu Baseline (cm)	n (%) Mittelwert (SD); Median (Min, Max) < 5 cm ≥ 5 cm, < 10 cm ≥ 10 cm Fehlend

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
ECOG-PS	n (%) 0 1
Vorangegangene Therapien und Interventionen	
Vorherige vollständige Gastrektomie	n (%) Ja Nein
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	n (%) Ja Nein
Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren	n (%) Ja Nein
Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit Nivolumab	n (%) Ja Nein
Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	n (%) Ja Nein
Anzahl der vorherigen Therapielinien	2 3 4 5 > 5
Anzahl der vorherigen Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Karzinom	2 3 4 5 > 5
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; UICC: Union for International Cancer Control	

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric02

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Altersgruppe	n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre ≤ 75 Jahre > 75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Region	n (%) Nordamerika Europa
Abstammung	n (%) Kaukasisch Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln Andere
Ethnie	n (%) Latino oder Hispanisch Nicht Latino oder Hispanisch Unbekannt
Körpergewicht (kg)	Median (Min, Max)
BMI (kg/m ²)	Median (Min, Max)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Zeit von Diagnose zur ersten Studiendosis (Monate)	Median (Min, Max)
Lage des primären Tumors	n (%) Magen GEJ
HER2-Status (Zentrallabor)	n (%) IHC 2+/ISH IHC 3+
Histologischer Subtyp	n (%) Intestinal Diffus Unbestimmbar/Andere

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	n (%) < 2 ≥ 2
Lebermetastasen zu Baseline	n (%) Ja Nein
Nierenfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung
Leberfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung
ECOG-PS	n (%) 0 1
Vorangegangene Therapien und Interventionen	
Vorherige vollständige Gastrektomie	n (%) Ja Nein
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie	n (%) Ja Nein
Anzahl der vorherigen Therapielinien	n (%) 1 2
Anzahl der vorherigen Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Karzinom	n (%) 0 1
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

In den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • OS
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • Tumoransprechen mittels <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR ○ SLD ○ DCR ○ TTR ○ DOR • EQ-5D-5L VAS • Zeit bis zur Hospitalisierung (nur DESTINY-Gastric02)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga • FACT-G • GaCS
Sicherheit	<p>Gesamtraten jeglicher UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>UE von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • ILD • LVEF-Verringerung • QT-Zeit-Verlängerung (nur DESTINY-Gastric01) • Infusionsbedingte Reaktion (nur DESTINY-Gastric01) <p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Nutzendimension	Endpunkte
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (10). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Operationalisierung

Das OS ist in den eingeschlossenen Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (DESTINY-Gastric01) bzw. ab der ersten Gabe der Studienmedikation (DESTINY-Gastric02) und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient*in noch lebte, zensiert.

Validität

Die Validität des Endpunkts OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patient*innen) gegeben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Eine dokumentierte Progression des metastasierten Magenkarzinoms geht für die Patient*innen in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, bedingt durch die Verschlechterung bzw. Verstärkung bereits vorhandener Krankheitssymptome oder aber der Entwicklung neuer Symptome, einher (18). Zudem hat eine Progression eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, welche im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge. Eine Verlängerung des (PFS) ist damit unmittelbar für die Patient*innen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten

Zusammenhang des PFS mit dem OS beim Magenkarzinom (19) und mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (20). Für Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom hat die Vermeidung einer Tumorprogression einen sehr hohen Stellenwert (7).

Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (21). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (22). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (23). Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für Patient*innen mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (10, 11, 24). PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.

Operationalisierung

Das PFS ist in den eingeschlossenen Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (DESTINY-Gastric01) bzw. ab der ersten Gabe der Studienmedikation (DESTINY-Gastric02) und der Progression der Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung einer Progression erfolgte nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 durch ein Independent Central Review (ICR) und zusätzlich durch die Prüffärzt*innen.

Validität

Die RECIST-Kriterien Version 1.1 beinhalten die international anerkannten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren (25). Somit war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet.

Tumoransprechen

Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumortherapie ist es,

eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands zu erreichen und die Lebensqualität zu erhalten.

In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (8, 9). Zur Kontrolle des Tumorwachstums und der begleitenden, belastenden Symptome ist das Tumoransprechen essenziell. Eine Abnahme der Tumormasse korreliert mit einer Linderung der Symptome (6). Die bestehende Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik und somit der Progress hinausgezögert werden. Tumorassoziierte Beschwerden wie Schmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Therapie, die auf die Verringerung der Tumormasse abzielt, stärker reduziert als mit einer rein symptomatischen Behandlung bzw. Best Supportive Care (BSC) (26, 27). Der positive Einfluss auf die Symptomlast spiegelt sich auch in einer Verbesserung bestimmter Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie Schluckbeschwerden oder abdominaler Schmerzen wider (26). Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient*innen.

Die Bestimmung des Tumoransprechens basiert bei Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der RECIST-Kriterien(25). Der Therapieverlauf wird mit den in Tabelle 4-7 dargestellten Kategorien beurteilt.

Tabelle 4-7: Tumoransprechen des Magenkarzinoms nach RECIST 1.1-Kriterien

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Zielläsionen</i>	
CR	Vollständige Rückbildung der Zielläsion
PR	Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % verglichen mit dem Basis-Wert
PD	Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20 %, verglichen mit der niedrigsten ermittelten Summe
Stabile Erkrankung	Weder PR noch PD im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie
<i>Nicht-Zielläsionen</i>	
CR	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen
Nicht-CR/Nicht-PD	Fortbestehen von 1 oder mehreren Nicht-Ziel-Läsionen und/oder Aufrechterhaltung von Tumormarker-Spiegel oberhalb der normalen Grenzwerte
PD	Eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Ziel-Läsionen oder Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
Zielläsionen	
Quelle: (25)	

Das Tumoransprechen stellt einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar. In den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 wurden folgende Kriterien zu Baseline bestimmt und zur Bewertung des Tumoransprechens für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter gemäß den RECIST 1.1-Kriterien herangezogen:

Objektive Ansprechrate

Patientenrelevanz

In ihren Leitlinien empfiehlt die EMA die ORR als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen (21).

Operationalisierung

Die ORR ist in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 definiert als der Anteil der Patient*innen mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder teilweisem Ansprechen (partial response, PR) als bestes Gesamtansprechen. Zusätzlich wurde die bestätigte ORR betrachtet, bei der ein komplettes oder teilweises Ansprechen mindestens 4 Wochen nach der ersten Feststellung, zentral mittels bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden musste. Die Ergebnisse der ORR wurden durch ein ICR und durch die Prüfärzt*innen bewertet.

Validität

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patient*innen mit CR oder PR und favorisiert eine externe unabhängige Evaluierung des Tumoransprechens (21). Diesen Vorgaben wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers gefolgt.

Summe der längsten Durchmesser

Patientenrelevanz

Ein messbarer Rückgang der Tumormasse korreliert mit dem Therapieansprechen und damit mit einem Rückgang von Krankheitssymptomen. Dies hat einen positiven Einfluss auf die HRQoL der Patient*innen. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts SLD gegeben.

Operationalisierung

Die SLD aller messbaren Zielläsionen wird in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 zum Zeitpunkt jeder Tumorevaluierung durch ein ICR erhoben und zur Charakterisierung eines objektiven Rückgangs der messbaren Tumormasse die beste prozentuale Veränderung der Summe der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (Tumorevaluierung beim Screening) ausgewertet.

Validität

Die SLD wurde durch ein ICR und durch die Prüfärzt*innen bewertet. Dies bestätigt die Validität des Endpunkts.

Klinische Kontrollrate

Patientenrelevanz

Die Verlängerung eines CR oder PR sowie die Aufrechterhaltung einer stabilen Erkrankung (im Sinne einer Nicht-Verschlechterung) korrelieren mit einem positiven Einfluss auf die HRQoL der Patient*innen (28). Für die Patient*innen ist der Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre erst später einsetzende Verschlechterung direkt spürbar. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts DCR gegeben.

Operationalisierung

Die DCR ist in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 definiert als Anteil der Patient*innen mit CR, PR oder stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen bewertet durch ein ICR.

Validität

Die DCR wurde durch ein ICR und durch die Prüfärzt*innen bewertet. Dies bestätigt die Validität des Endpunkts.

Zeit bis zum Ansprechen

Patientenrelevanz

Ein schnelles Ansprechen auf die Therapie korreliert mit einem positiven Einfluss auf die HRQoL der Patient*innen, da der Rückgang von Krankheitssymptomen für sie direkt spürbar ist. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts TTR gegeben.

Operationalisierung

Die TTR wird in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) durch ein ICR.

Validität

Das TTR wurde durch ein ICR und durch die Prüfärzt*innen bewertet. Dies bestätigt die Validität des Endpunkts.

Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die HRQoL der Patient*innen assoziiert (29, 30). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur DOR zur Wirksamkeitsbeurteilung (21). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Die DOR wird in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 definiert als die Zeit zwischen der ersten Feststellung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und der PD oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Validität

Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein ICR und zusätzlich durch die Prüffärzt*innen. Die DOR ist ein Maß für die als valide anerkannte Zeitspanne des Gesamtansprechens, somit ist ihre Validität ebenfalls gegeben.

Zeit bis zur Hospitalisierung

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen sind per se als patientenrelevant einzustufen, da eine Hospitalisierung eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität darstellt. Zudem ist die Hospitalisierung aufgrund einer Tumorerkrankung klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Im Falle des Magenkarzinoms steht diese aufgrund der durch die Zunahme der Symptomlast bedingten Verschlechterung des Gesundheitszustands direkt mit dem Progress sowie der Prognose der Erkrankung in Verbindung. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (10).

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Hospitalisierung wurde in der Studie DESTINY-Gastric02 definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung innerhalb der Behandlungsperiode (bis zu 47 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation).

Validität

Die Validität des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung ist durch die eindeutige und objektive Definition (die Hospitalisierung der Patient*innen) gegeben.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der allgemeine Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des

aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Zusätzlich enthält der EQ-5D-5L eine VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Bei der EQ-5D-5L VAS beantworten Patient*innen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet. In den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 wurde der EQ-5D-5L zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur finalen Visite erhoben.

Ausgewertet wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Ebenfalls wird der Vergleich der Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg dargestellt. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS wurde in den eingeschlossenen Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (DESTINY-Gastric01) bzw. ab der ersten Gabe der Studienmedikation (DESTINY-Gastric02) und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline.

Validität

Die EQ-5D-5L VAS als Teil des EQ-5D-5L gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und ist auch bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide (31). Obwohl die EQ-5D-5L VAS entwickelt wurde, um den aktuellen Zustand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen (32), wird die EQ-5D-5L VAS in der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, sondern der Endpunktkategorie Morbidität. Die EQ-5D-5L VAS wurde bereits in anderen Verfahren zu onkologischen Therapien als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität anerkannt (33-35).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Ga

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (10). Die Lebensqualität beim metastasierten Magenkarzinom wird entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Das Tumorwachstum bzw. die Progression kann sich in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen (36). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht die gesundheitsbezogene Lebensqualität daher als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ (36). Eine bessere Symptomkontrolle kann zu einer Stabilisierung der Lebensqualität führen (37). Aufgrund der schlechten Prognose des metastasierten Magenkarzinoms und des raschen Fortschreitens der Erkrankung stellt bereits der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. ein Aufhalten der Verschlechterung ein wichtiges Therapieziel dar. Gleichermaßen geeignete

Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen mit Magenkarzinom sind der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach (EORTC QLQ-STO22) und der FACT-Ga (38). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Ga erhoben.

Operationalisierung

Der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-Ga ist ein im Jahr 2011 entwickeltes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit Magenkarzinom (39, 40). Er besteht aus dem erkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G und einer Magenkarzinom-spezifischen Subskala (GaCS). Der Gesamtscore des FACT-Ga ergibt sich aus der Kombination der Scores des FACT-G und der GaCS (Tabelle 4-8). Der standardisierte Fragebogen FACT-G, der auch in anderen onkologischen Indikationen eingesetzt wird, enthält insgesamt 27 Items, die vier generischen Subskalen aus den Bereichen physisches Wohlbefinden (physical well-being, PWB), soziales Wohlbefinden (social/family well-being, SWB), emotionales Wohlbefinden (emotional well-being, EWB) und funktionales Wohlbefinden (functional well-being, FWB) zugeordnet werden (41). Die Scores der vier generischen Subskalen werden zu dem generischen Gesamtscore FACT-G zusammengefasst. Die GaCS umfasst insgesamt 19 Items, die krankheitsspezifische Gesichtspunkte wie Gewichtsverlust, Appetit, Magenbeschwerden und -schmerzen, Essgewohnheiten und Verdauungsprobleme bewerten. Die 19 Items des FACT-G und der GaCS werden durch die Patient*innen auf einer Fünf-Punkte-Skala jeweils von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) beurteilt.

Tabelle 4-8: Zusammensetzung des FACT-Ga

Score	Einzelkomponenten
Gesamtscore FACT-Ga	Gesamtscore FACT-G + Gesamtscore GaCS
Gesamtscore FACT-G	<u>Subskalen:</u> PWB-Score (7 Items) + SWB-Score (7 Items) + EWB-Score (6 Items) + FWB-Score (7 Items)
Gesamtscore GaCS	19 Items zu krankheitsspezifischen Gesichtspunkten
Abkürzungen: EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden	

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier primär die Gesamtscores des FACT-Ga, des FACT-G und der GaCS herangezogen; die jeweiligen Subskalen bzw. Einzelkomponenten werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Gezeigt wird der Vergleich der Veränderung des FACT-Ga, des FACT-G und der Subskalen vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg. Ebenfalls wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Gesamtscores und

Subskalen im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung wurde in den eingeschlossenen Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung (DESTINY-Gastric01) bzw. ab der ersten Gabe der Studienmedikation (DESTINY-Gastric02) und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der FACT-G wird in der klinischen Praxis und in klinischen Studien häufig eingesetzt, um Therapieeffekte auf die Lebensqualität zu ermitteln. Das Instrument wurde umfangreich validiert (42, 43) und in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert (34, 44).

Der FACT-Ga wurde an Patient*innen mit Magenkarzinom international validiert (40). Relevante Komponenten des FACT-Ga korrelierten zudem mit Änderungen in der Karnofsky Performance Scale, die die ärztliche Einschätzung der krankheitsbezogenen Einschränkungen widerspiegelt. Der FACT-Ga wurde in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Magenkarzinom akzeptiert (45).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unter dem Begriff UE versteht man jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad 3-5 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl vom IQWiG als auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (24). Die VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der UE explizit als patientenrelevanten Effekt (11).

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 ab Studienbeginn bis zu 40 (+ 7 Tage) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (safety follow-up). Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Gesamtraten jeglicher UE
 - Jegliche UE

- SUE
- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE, die zum Tod führten
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
 - ILD
 - Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)-Verringerung
 - QT-Zeit-Verlängerung
 - Infusionsbedingte Reaktion
- UE nach SOC und PT
 - UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Validität

Die Analyse der Sicherheit erfolgte gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (DESTINY-Gastric01: Version 20.1; DESTINY-Gastric02: Version 24.0). Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 (Version 5.0 für DESTINY-Gastric02) vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Full Analysis Set

Das Full Analysis Set (FAS) der Studie DESTINY-Gastric01 enthält alle randomisierten Patient*innen, (die der DESTINY-Gastric02 alle eingeschlossenen Patient*innen), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie DESTINY-Gastric01 ist nur eine randomisierte Person nicht im FAS enthalten, da sie wegen der Erfüllung eines Ausschlusskriteriums nicht hätte randomisiert werden dürfen und somit nicht behandelt wurde. Analysen dieser Population setzten das Intention to treat (ITT)-Prinzip adäquat um; alle Patient*innen wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. Das Safety Analysis Set (SAS) ist in beiden Studien identisch zum FAS.

Response Evaluable Set

Das Response Evaluable Set (RES) beider Studien umfasste alle Patient*innen im FAS, bei denen messbare Läsionen zu Baseline vorlagen. Diese Population wurde zur Auswertung bestimmter Endpunkte des Tumoransprechens herangezogen.

Auswertung der Endpunkte

Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben

Die Auswertung der Endpunkte OS und PFS erfolgte im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsarme in der Studie DESTINY-Gastric01 wurde ein nach Region stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt und Hazard Ratios (HR) mit zugehörigen 95 %- KI mittels eines nach Region stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Überlebensraten mit 95 %-KI zu festen Zeitpunkten und die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI (berechnet mit der Brookmeyer-Crowley-Methode) für jeden Behandlungsarm in beiden Studien wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tumoransprechen: TTR und DOR

Die Analyse des Endpunkts TTR erfolgte anhand der Patient*innen des FAS, die Analyse des Endpunkts DOR anhand der Patient*innen des FAS, bei denen ein objektives Ansprechen (CR oder PR) auftrat, im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse analog zur Auswertung des OS und PFS.

Tumoransprechen: ORR und DCR

Die Auswertung der (bestätigten) ORR und der DCR erfolgte anhand des RES. Die Anteile der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen bzw. mit einer stabilen Erkrankung wurden in beiden Studien deskriptiv dargestellt und die Behandlungsarme in der Studie DESTINY-Gastric01 mittels eines nach Region stratifizierten zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, Odds Ratios (OR), relativen Risiken (RR) und Risikodifferenzen (RD) mit zugehörigen 95 %-KI verglichen.

Tumoransprechen: SLD

Die beste prozentuale Veränderung der SLD im Vergleich zu Baseline wurde deskriptiv und grafisch ausgewertet. Um die Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric01 zu vergleichen, wurde ein lineares Modell, adjustiert nach Behandlung und Baseline-Wert, evaluiert und die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) angegeben.

EQ-5D-5L VAS und FACT-Ga

Primär wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite der EQ-5D-5L VAS bzw. der Skalen des FACT-Ga im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (analog zur Analyse des OS und PFS) in beiden Studien ausgewertet, supportiv zusätzlich die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung. Zum Vergleich der Veränderung der Endpunkte in der Studie DESTINY-Gastric01 vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsarme über die Zeit hinweg wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (mixed model repeat measurements, MMRM)

angewendet, wobei zu den Kovariaten die Behandlung, der Baseline-Wert, der Erhebungszeitpunkt in Tagen und ein Interaktionsterm zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt gehörten. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-5L VAS und FACT-Ga mit zugehörigen 95 %-KI wurden grafisch dargestellt.

Sicherheit – UE

Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAS. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den zu vergleichenden Behandlungsarmen der Studie DESTINY-Gastric01 wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung der einzelnen UE-Endpunkte erfolgte anhand eines nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests und eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells in der DESTINY-Gastric01. Zusätzlich wurden die Gesamtraten jeglicher UE, UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT deskriptiv dargestellt und zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric01 OR, RR (mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode) und RD (mittels der absoluten Differenz der Anteile in Prozentpunkten) mit zugehörigen 95 %-KI geschätzt.

Für alle Analysen wurde die Software SAS® Version 9.4 oder höher verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation, relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, wurden im Studienverlauf folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

DESTINY-Gastric01

ORR

Für den primären Endpunkt ORR wurde zusätzlich zum Cochran-Mantel-Haenszel-Test ein Fisher's exact Test durchgeführt.

Diese Analyse wird als nicht relevant erachtet und daher nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

OS

Für das OS wurde zusätzlich zum stratifizierten HR eine unstratifizierte Analyse durchgeführt.

Da die Ergebnisse mit denen der Hauptanalyse konsistent sind, wird die Analyse als nicht relevant eingestuft und daher nicht im Dossier dargestellt.

DESTINY-Gastric02

PFS

Zusätzlich zur Hauptanalyse des PFS wurde eine Sensitivitätsanalyse nach der gleichen Methode durchgeführt, wobei die folgende Zensierungsregel angewandt wurde: Es wurden die tatsächlichen Daten der PFS-Ereignisse herangezogen, unabhängig davon, ob das Ereignis nach einer neuen Krebstherapie oder nach dem Ausbleiben von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Wirksamkeitsbeurteilungen eintrat. Patient*innen, die noch am Leben waren und bei denen keine objektive Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß der Bewertung durch das ICR vorlag, wurden zum Datum ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert.

Da die Ergebnisse mit denen der Hauptanalyse konsistent sind, wird die Analyse als nicht relevant eingestuft und daher nicht im Dossier dargestellt.

Covid-19-Analysen

Um die Auswirkungen implementierter Notfallmaßnahmen (z. B. Abbruch der Studienbehandlung und/oder der Studie bei Patient*innen, alternative Verfahren zur Erhebung kritischer Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsdaten, Protokollverstöße im Zusammenhang mit Coronavirus Erkrankung 2019 [Corona Virus Disease 2019, COVID-19]) auf die für die Studie

berichteten Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zu untersuchen wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalysen für die wichtigsten Sicherheitsendpunkte (z. B. jegliche UE, behandlungsbedingte UE, schwerwiegende UE, behandlungsbedingte schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse und behandlungsbedingte UE von besonderem Interesse) und den primären Wirksamkeitseendpunkt durch Ausschluss der Daten von Probanden aus Prüfzentren, die aufgrund von COVID-19 ausgeschlossen wurden.
- Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsendpunkte (wie oben beschrieben) getrennt für Probanden, die COVID-19-positiv getestet wurden, wenn bei mindestens 20 Probanden eine COVID-19-Infektion festgestellt wurde.
- Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE, die der COVID-19-Pandemie zugeschrieben werden, gemäß der hinzugefügten COVID-19-Seite im Erhebungsformular und einer Suche nach gruppierten COVID-19-PT.

Diese Analysen untersuchen den Einfluss der COVID-19-Pandemie und stehen nicht direkt im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung. Das Fazit im CSR zu diesen Analysen lautet, dass die Pandemie keinen Einfluss auf die Durchführung der Studie hatte. Somit werden die Analysen für dieses Dossier als nicht relevant erachtet und nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.4.1.1).

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

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

Folgende Subgruppenanalysen, die in der Studie DESTINY-Gastric01 a priori im statistischen Analyseplan (SAP) für die Endpunkte ORR (nach ICR), OS, PFS (nach ICR), TTR (nach ICR) und DOR (nach ICR) definiert wurden, wurden für alle Endpunkte durchgeführt:

- Region (Japan, andere)
- Vorangegangene Therapielinien (2, 3, ≥ 4)
- Alter (< 65 , ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- ECOG-PS (0, 1)
- HER2-Status (Zentrallabor) (IHC 3+, ICH 2+/ISH+)
- Lage des primären Tumors (Magen, GEJ)
- Histologischer Subtyp (intestinal, diffus, andere)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (< 2 , ≥ 2)
- Vorherige vollständige Gastrektomie (ja, nein)
- Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie (ja, nein)
- Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren (ja, nein)
- Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Nivolumab (ja, nein)

- Vorangegangene Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie (ja, nein)
- Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar (ja, nein)
- Lebermetastasen zu Baseline (ja, nein)
- Nierenfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)
- Leberfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)

Folgende Subgruppenanalysen, die in der Studie DESTINY-Gastric02 a priori im SAP für die Endpunkte bestätigte ORR (nach ICR), PFS (nach ICR) und DOR (nach ICR) definiert wurden, wurden für alle Endpunkte durchgeführt:

- Region (Nordamerika, Europa)
- Alter (< 65 , ≥ 65 und < 75 , ≥ 75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Abstammung (kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere)
- Ethnie (Latino oder hispanisch, nicht Latino oder hispanisch, unbekannt)
- ECOG-PS (0, 1)
- HER2-Status (IHC 3+, IHC 2+/ISH+)
- Lage des primären Tumors (Magen, GEJ)
- Histologischer Subtyp (intestinal, diffus, andere)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (< 2 , ≥ 2)
- Vorherige vollständige Gastrektomie (ja, nein)
- Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie (ja, nein)
- Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab (ja, nein)
- Vorangegangene Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie (ja, nein)
- Lebermetastasen zu Baseline (ja, nein)
- Nierenfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)
- Leberfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)

Die Wahl aller Trennpunkte für die Subgruppenanalysen basiert auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in den Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02.

Subgruppenanalysen nach Zentren wurden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der Vielzahl an Zentren (DESTINY-Gastric01: 66 Zentren, DESTINY-Gastric02: 24 Zentren) nicht aussagekräftig gewesen wären.

Die präspezifizierten Subgruppenanalysen HER2-Status (frische Biopsie) und Folgetherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie (Ja, Nein) der Studie DESTINY-Gastric01 werden für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen und daher nicht berechnet.

Statistische Methoden

Für die Ereigniszeitanalysen wurde für jede Subgruppe die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse wurden grafisch dargestellt. Die Anzahl der Risikopatient*innen in jedem Monat wurde für jede Untergruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt.

Für Ereigniszeitanalysen der Studie DESTINY-Gastric01 wurde das HR inklusive des 95 %-KI und des zweiseitigen p-Wertes aus dem Wald-Test, der mit dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell ermittelt wurde, für jede Subgruppe dargestellt. Die Verteilung der Time-to-event-Endpunkte wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppenkategorien mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verglichen. Für Time-to-event-Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Untergruppen nur dann dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Interaktionsterm innerhalb der Subgruppenanalysen vorliegt.

Für die dichotomen Endpunkte wurde für jede Subgruppe der Schätzer in den Behandlungsarmen zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. In der Studie DESTINY-Gastric01 wurden die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen (RD), OR und RR dargestellt, und die 95 %-KI unter Verwendung einer Stetigkeitskorrektur berechnet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde für den Vergleich dichotomer Endpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 innerhalb der Subgruppen verwendet. Die Homogenität des Behandlungseffekts wurde anhand des RR mithilfe der Q-Statistik von Cochrane bewertet.

Bei den stetigen Endpunkten wurden für jede Subgruppe Mittelwert und LS-Means einschließlich 95 %-KI nach Behandlungsarm dargestellt. In der Studie DESTINY-Gastric01 wurde die Differenz der Least Squares (LS)-Means einschließlich des 95 %-KI und des entsprechenden p-Wertes dargestellt; diese wurden anhand eines linearen Modells ermittelt, das um die Behandlung und den Ausgangswert bereinigt ist. Darüber hinaus wurde das Hedges' g einschließlich 95 %-KI dargestellt. Der Interaktions-p-Wert, der sich aus demselben linearen Modell plus einem Interaktionsterm zwischen der Subgruppe und der Behandlung ergibt, wurde ebenfalls dargestellt.

Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden in Anhang 4-G abgelegt.

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (24).

Unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der gesamten Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der UE sowie die UE von besonderem Interesse durchgeführt. Für die Analyse der UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen gemäß Dossievorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität und die Gesamtraten der UE sowie UE von speziellem Interesse werden für die Studie DESTINY-Gastric01 statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95 %-KI) betrachtet werden.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten

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

sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

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

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

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

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Gastric01 (DS8201-A-J202)	ja	ja	abgeschlossen	11/2017 – 12/2020 <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt: 08. November 2019 2. Datenschnitt (final): 03. Juni 2020	<ul style="list-style-type: none"> • T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W • Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan oder Paclitaxel)
DESTINY-Gastric04 (DS8201-A-U306)	nein	ja	laufend	05/2021 – voraussichtlich 11/2024	<ul style="list-style-type: none"> • T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W • Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel
Abkürzungen: Q3W: Alle 3 Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 28. November 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DESTINY-Gastric04 (DS8201-A-U306)	Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen keine Studienergebnisse vor.
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde zuletzt am 03. Januar 2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 314 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=75) blieben 239 Treffer; Titel und Abstracts dieser Publikationen wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. 238 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen; die eine verbliebene potenziell relevante Publikation wurde im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C1). Es wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Publikation zu einer RCT identifiziert. Dabei handelt es sich um die Publikation zur Studie DESTINY-Gastric01.

In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

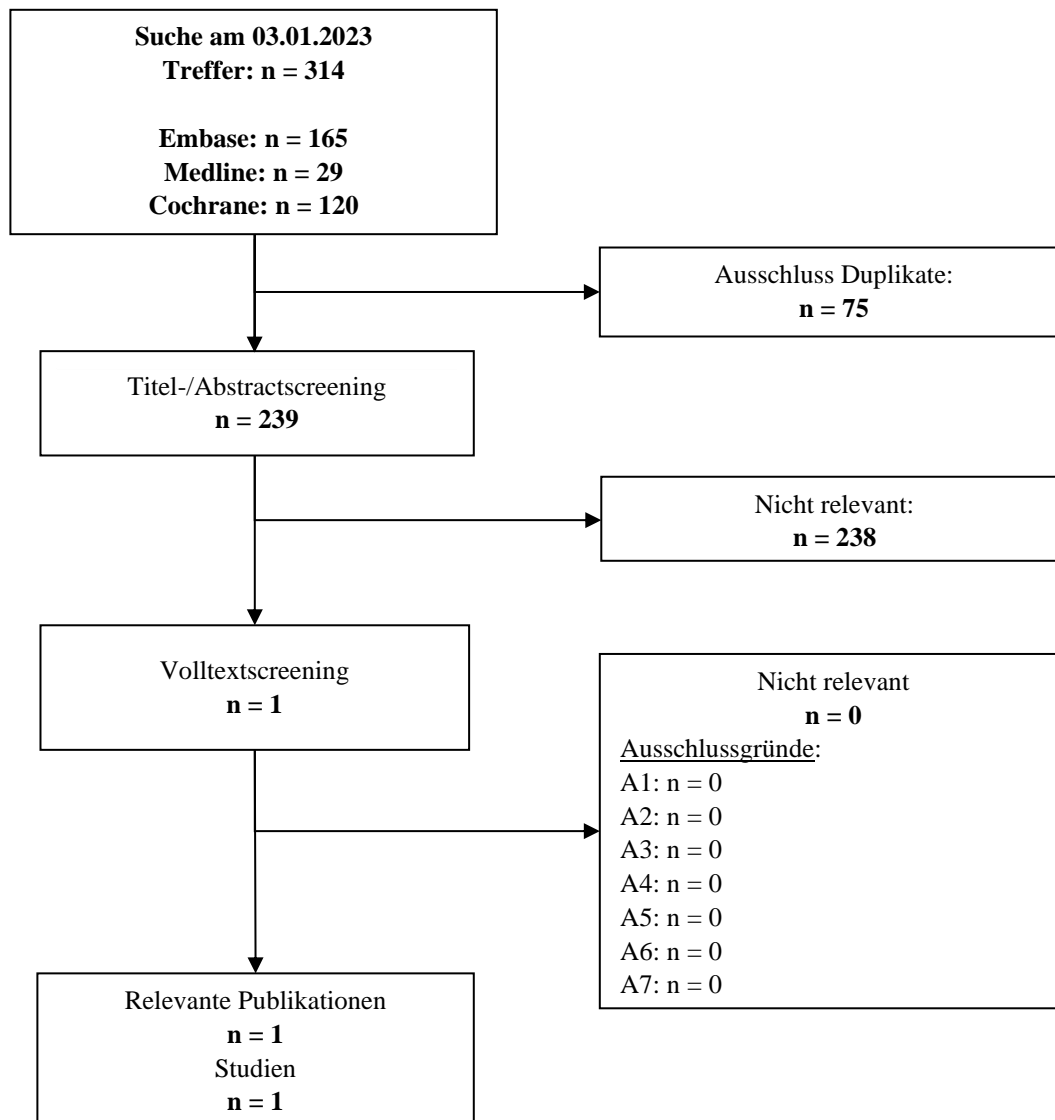


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Studienregistersuche wurde am 03. Januar 2023 gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Es wurde eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert (siehe Tabelle 4-11). Dabei handelt es sich um die Studie DESTINY-Gastric01. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 20. Januar 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Gastric01	Clinicaltrials.gov: NCT03329690 (46) ICTRP: JPRN-JapicCTI-173727 (47)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Januar 2023

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

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

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die Internetseite des G-BA wurde am 20. Januar 2023 nach Einträgen zur Studie DESTINY-Gastric01 durchsucht. Die Studie DESTINY-Gastric01 war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- DESTINY-Gastric01
- DESTINY-G01
- DS8201-A-J202
- NCT03329690
- 173727

Die Suche lieferte keine Ergebnisse.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Stand der Information: 20. Januar 2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.5 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DESTINY-Gastric01	ja	ja	nein	ja (48, 49)	ja (46) (47)	ja (50, 51)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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

4.3.1.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DESTINY-Gastric01	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase II	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 126) Therapie nach Maßgabe des Arztes: Irinotecan oder Paclitaxel (N = 62)	<u>Datenschnitte:</u> 08. November 2019 03. Juni 2020	11/2017 – 12/2020 48 Studienzentren in Japan und 18 Studienzentren in Korea	<u>Primärer Endpunkt:</u> (bestätigte) ORR <u>Sekundäre und explorative Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (nach ICR und Prüfarzt) • Beste prozentuale Veränderung der SLD • DCR • TTR • DOR • EQ-5D-5L VAS • FACT-Ga • UE
<p>Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICR: Independent Central Review; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
DESTINY-Gastric01	6,4 mg/kg KG Trastuzumab-Deruxtecan i.v. Q3W	150 mg/m ² Irinotecan i.v. Q2W oder 80 mg/m ² Paclitaxel i.v. Q1W	Veränderte sich das Körpergewicht um mehr als 10 % des Baseline-Wertes, wurde die Dosis von 6,4 mg/kg KG T-DXd entsprechend angepasst. Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Die T-DXd-Dosis konnte zweimal auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg reduziert werden. Eine Dosisreduktion von Irinotecan auf 120 mg/m ² bzw. 100 mg/m ² war ebenfalls zweimal möglich. Die Paclitaxel-Dosis konnte einmal auf 60 mg/m ² reduziert werden. Die Behandlung mit T-DXd konnte bis zu 28 Tagen unterbrochen werden, die Behandlung nach Maßgabe des Arztes bis zu 49 Tagen.
Abkürzungen: i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; Q1W: Jede Woche; Q2W: Alle zwei Wochen; Q3W: Alle drei Wochen			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
Disposition der Patient*innen, n (%)		
In die Studie eingeschlossen	126	62
Randomisiert	126 (100,0)	62 (100,0)
Behandelt	125 (99,2)	62 (100,0)
Noch unter Therapie	10 (8,0)	0 (0,0)
Therapie beendet	115 (92,0)	62 (100,0)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%^a)		
PD nach RECIST	82 (71,3)	50 (80,6)
Klinische Progression	6 (5,2)	5 (8,1)
UE	22 (19,1)	4 (6,5)
Tod	2 (1,7)	0 (0,0)
Rückzug der Einwilligungserklärung	2 (1,7)	3 (4,8)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
Entscheidung der Prüferärztin/des Prüferarztes	1 (0,9)	0 (0,0)
Analysepopulationen		
FAS	125 (99,2)	62 (100,0)
RES	119 (94,4)	56 (90,3)
SAS	125 (99,2)	62 (100,0)
a: Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patient*innen, die die Therapie beendet haben. Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PD: Progression der Erkrankung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RES: Response evaluable set; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
	N = 125	N = 62
Geschlecht, n (%)		
Männlich	95 (76,0)	47 (75,8)
Weiblich	30 (24,0)	15 (24,2)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	64,2 (10,36)	64,7 (10,32)
Median	65,0	66,0
Min; Max	34; 82	28; 82
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	55 (44,0)	27 (43,5)
≥ 65 Jahre	70 (56,0)	35 (56,5)
Region, n (%)		
Japan	99 (79,2)	50 (80,6)
Korea	26 (20,8)	12 (19,4)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	58,1 (12,28)	57,6 (11,44)
Median	57,6	58,2
Min; Max	33,7; 108,9	35,0; 85,9
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	21,5 (3,67)	21,3 (3,46)
Median	20,8	21,5
Min; Max	13,9; 36,4	13,0; 28,0

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Zeit von Diagnose zur ersten Studiendosis (Monate)		
Mittelwert (SD)	28,5 (21,46)	30,1 (37,19)
Median	22,7	20,3
Min; Max	4,6; 156,3	4,5; 233,4
Lage des primären Tumors, n (%)		
Magen	108 (86,4)	55 (88,7)
GEJ	17 (13,6)	7 (11,3)
HER2-Status (Zentrallabor), n (%)		
IHC 2+/ISH+	29 (23,2)	15 (24,2)
IHC 3+	96 (76,8)	47 (75,8)
HER2-Status (Zentrallabor, frische Biopsie), n (%)		
IHC 2+/ISH+	4 (3,2)	0 (0,0)
IHC 3+	9 (7,2)	9 (14,5)
IHC fehlend	112 (89,6)	53 (85,5)
Tumorstadium nach UICC zu Studienbeginn, n (%)		
IV	120 (96,0)	62 (100,0)
Andere	5 (4,0)	0 (0,0)
Histologischer Subtyp, n (%)		
Intestinal	89 (71,2)	38 (61,3)
Diffus	28 (22,4)	18 (29,0)
Unbestimmbar/Andere	8 (6,4)	6 (9,7)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe, n (%)		
< 2	23 (18,4)	10 (16,1)
≥ 2	102 (81,6)	52 (83,9)
Lebermetastasen zu Baseline, n (%)		
Ja	68 (54,4)	34 (54,8)
Nein	57 (45,6)	28 (45,2)
Lungenmetastasen zu Baseline, n (%)		
Ja	42 (33,6)	15 (24,2)
Nein	83 (66,4)	47 (75,8)
Hirnmetastasen zu Baseline, n (%)		
Ja	4 (3,2)	3 (4,8)
Nein	121 (96,8)	59 (95,2)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Nierenfunktion zu Baseline, n (%)		
Normale Funktion	33 (26,4)	13 (21,0)
Milde Funktionseinschränkung	53 (42,4)	28 (45,2)
Moderate Funktionseinschränkung	39 (31,2)	20 (32,3)
Schwere Funktionseinschränkung	0 (0,0)	1 (1,6)
Leberfunktion zu Baseline, n (%)		
Normale Funktion	88 (70,4)	47 (75,8)
Milde Funktionseinschränkung	36 (28,8)	15 (24,2)
Moderate Funktionseinschränkung	1 (0,8)	0 (0,0)
Summe der längsten Durchmesser aller messbaren Tumore zu Baseline (cm)		
n	119	56
Mittelwert (SD)	6,0 (3,90)	6,1 (4,30)
Median	4,8	5,3
Min; Max	1,2; 20,4	1,0; 22,8
Summe der längsten Durchmesser aller messbaren Tumore zu Baseline, n (%)		
< 5 cm	63 (50,4)	26 (41,9)
≥ 5 cm, < 10 cm	35 (28,0)	22 (35,5)
≥ 10 cm	21 (16,8)	8 (12,9)
Fehlend	6 (4,8)	6 (9,7)
ECOG-PS, n (%)		
0	62 (49,6)	30 (48,4)
1	63 (50,4)	32 (51,6)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union for International Cancer Control		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – vorangegangene Therapien und Interventionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Vorherige vollständige Gastrektomie, n (%)		
Ja	22 (17,6)	9 (14,5)
Nein	103 (82,4)	53 (85,5)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie, n (%)		
Ja	30 (24,0)	10 (16,1)
Nein	95 (76,0)	52 (83,9)
Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie, n (%)		
Ja	94 (75,2)	41 (66,1)
Nein	31 (24,8)	21 (33,9)
Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren, n (%)		
Ja	8 (6,4)	5 (8,1)
Nein	117 (93,6)	57 (91,9)
Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren, n (%)		
Ja	3 (2,4)	4 (6,5)
Nein	122 (97,6)	58 (93,5)
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie, n (%)		
Ja	44 (35,2)	17 (27,4)
Nein	81 (64,8)	45 (72,6)
Vorherige Therapie mit Nivolumab, n (%)		
Ja	33 (26,4)	15 (24,2)
Nein	92 (73,6)	47 (75,8)
Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar, n (%)		
Ja	22 (17,6)	7 (11,3)
Nein	103 (82,4)	55 (88,7)
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)		
2	58 (56,4)	34 (54,8)
3	37 (29,6)	21 (33,9)
4	21 (16,8)	5 (8,1)
5	6 (4,8)	2 (3,2)
> 5	3 (2,4)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Karzinom, n (%)		
2	66 (52,8)	38 (61,3)
3	34 (27,2)	18 (29,0)
4	18 (14,4)	4 (6,5)
5	5 (4,0)	2 (3,2)
> 5	2 (1,6)	0 (0,0)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungs- und Beobachtungsdauer, sowie Ausmaß der Exposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Behandlungsdauer (Monate)^a		
Median	4,6	2,8
Min; Max	0,7; 29,7	0,5; 13,1
Behandlungsdauer, n (%)		
0 - ≤ 3 Monate	40 (32,0)	40 (64,5)
> 3 - ≤ 6 Monate	35 (28,0)	16 (25,8)
> 6 - ≤ 9 Monate	20 (16,0)	4 (6,5)
> 9 - ≤ 12 Monate	9 (7,2)	1 (1,6)
> 12 - ≤ 24 Monate	18 (14,4)	1 (1,6)
> 24 Monate	3 (2,4)	0 (0)
Beobachtungsdauer (Monate)^b		
Median	5,8	3,2
Min; Max	0,8; 29,1	0,2; 13,1
Relative Dosisintensität (%)^c		
Median	92,4	83,7
Min; Max	58,2; 106,5	33,3; 107,7
<p>a: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis + 21 Tage für T-DXd, + 14 Tage für Irinotecan und + 28 / + 21 / + 14 Tage für Paclitaxel (für 1., 2. bzw. 3. Dosis im letzten Zyklus)</p> <p>b: Berechnet ab Randomisierung bis zur letzten Follow-up-Visite</p> <p>c: Dosisintensität: durchschnittliche Gesamtdosismenge innerhalb 3 Wochen (T-DXd), 2 Wochen (Irinotecan) bzw, 4 Wochen (Paclitaxel), relative Dosisintensität: T-DXd: Dosisintensität / 6,4 (mg/kg/3 Wochen) × 100 %, Irinotecan: Dosisintensität / 150 (mg/m²/2 Wochen) × 100 % Paclitaxel: Dosisintensität / 240 (mg/m²/4 Wochen) × 100 %</p> <p>Abkürzungen: N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>		

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

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

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

DESTINY-Gastric01

Studiendesign

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan oder Paclitaxel) bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Durchgeführt wurde die Studie in 66 Zentren in Japan und Korea. Die primäre, randomisierte Kohorte umfasste Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden. Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 in den T-DXd-Arm und den Vergleichsarm randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Region (Japan oder Korea), ECOG-PS (0 oder 1) und HER2-Status (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+) erfolgte. In der Studie DESTINY-Gastric01 wurden zusätzlich zwei nicht-randomisierte explorative Kohorten betrachtet, in die Patient*innen ohne eine hohe HER2-Expression eingeschlossen wurden, weswegen diese Kohorten im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet werden.

Im T-DXd-Arm wurden die Patient*innen alle drei Wochen mit 6,4 mg/kg KG T-DXd i.v. behandelt, wobei im Falle des Auftretens unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg möglich war. Im Vergleichsarm wurde nach Maßgabe des Arztes Irinotecan oder Paclitaxel verabreicht, wobei die Wahl vor Randomisierung getroffen wurde. Bei Irinotecan belief sich die Anfangsdosis auf 150 mg/m² i.v. alle zwei Wochen mit der Möglichkeit einer zweimaligen Dosisreduktion. Die Anfangsdosis von Paclitaxel betrug 80 mg/m² i.v. einmal pro Woche, wobei die Dosis einmal reduziert werden konnte.

Die Behandlung konnte aufgrund der PD, UE, Tod, einer Schwangerschaft, eines Rückzugs der Einwilligungserklärung oder aufgrund der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes abgebrochen werden. Patient*innen wurden bis 40 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachverfolgt.

Die Wirksamkeit von T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde anhand der ORR, beurteilt durch ein ICR nach RECIST-Kriterien, und sekundären Endpunkten, wie dem OS, PFS, weiteren Endpunkten des Tumoransprechens und patientenberichteten Fragebögen untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand der Erfassung von UE.

Studienpopulation

In der Studie DESTINY-Gastric01 wurden in der primären Kohorte insgesamt 188 Patient*innen randomisiert, 126 davon in den T-DXd-Arm, 62 in den Vergleichsarm. Eine bzw. ein Patient*in wurde in den T-DXd-Arm randomisiert, aber von der Behandlung aufgrund

des vorherigen Auftretens eines Ausschlusskriteriums ausgeschlossen, weswegen das FAS bzw. das SAS N = 125 Patient*innen im T-DXd-Arm enthält.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogene Zielpopulation entspricht der Studienpopulation.

Demografische Charakteristika

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bezüglich der demografischen Charakteristika im Allgemeinen keine Unterschiede. Drei Viertel der Patient*innen waren männlich. Das mediane Alter lag im T-DXd-Arm bei 65 Jahren, im Vergleichsarm bei 66 Jahren. Der Großteil der Patient*innen, 79,2 % im T-DXd-Arm und 80,6 % im Vergleichsarm, stammte aus Japan, die Übrigen aus Korea.

Andere Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika

Auch die Verteilungen der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Der mediane BMI der Patient*innen lag bei 20,8 kg/m² im T-DXd-Arm und bei 21,5 kg/m² im Vergleichsarm. Bei einem Großteil der Patient*innen (86,4 % im T-DXd-Arm, 88,7 % im Vergleichsarm) handelte es sich um einen primären Tumor des Magens, bei den Anderen lag dieser im GEJ. Bezüglich des HER2-Status wurden drei Viertel der Patient*innen von einem zentralen Labor als ICH 3+ kategorisiert, der Rest als IHC 2+/ISH+. Fast alle Patient*innen befanden sich zu Studienbeginn im Tumorstadium IV, bei über 80 % (81,6 % im T-DXd-Arm, 83,9 % im Vergleichsarm) lagen mehr als zwei Metastasen vor. Bei 54,4 % der Patient*innen im T-DXd-Arm bzw. 54,8 % im Vergleichsarm waren Lebermetastasen zu Baseline vorhanden. Die mediane Summe der längsten Durchmesser aller messbaren Tumore zu Baseline lag bei 4,8 cm im T-DXd-Arm und bei 5,3 cm im Vergleichsarm. Bezüglich des ECOG-PS verteilten sich die Patient*innen etwa gleich auf einen ECOG-PS von 0 und einen ECOG-PS von 1 (50,4 % im T-DXd-Arm, 51,6 % im Vergleichsarm). Drei Viertel der Patient*innen in beiden Armen hatten zu Studienbeginn eine milde bis moderate Funktionseinschränkung der Nieren. Bei einem Großteil der Patient*innen, 70,4 % bzw. 75,8 %, lag keine Funktionseinschränkung der Leber zu Baseline vor.

Vorangegangene Therapien und Interventionen

Bei unter 20 % (17,6 % im T-DXd-Arm, 14,5 % im Vergleichsarm) der Patient*innen wurde vor Studienbeginn eine vollständige Gastrektomie durchgeführt. Weniger als ein Viertel (24,0 % im T-DXd-Arm, 16,1 % im Vergleichsarm) der Patient*innen erhielten zuvor eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie. Die Mehrzahl der Patient*innen, 75,2 % bzw. 66,1 %, wurde bereits mit einer Ramucirumab-beinhaltenden Therapie behandelt. Nur wenige Patient*innen, 6,4 % im T-DXd-Arm und 8,1 % im Vergleichsarm, erhielten zuvor eine Therapie mit Irinotecan oder einem anderen Topoisomerase-I-Inhibitor. Ein Viertel der Patient*innen in beiden Behandlungsarmen wurde bereits mit Nivolumab behandelt. Trastuzumab oder ein Trastuzumab-Biosimilar als letzte Therapie vor Studienbeginn erhielten 17,6 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 11,3 % der Patient*innen im Vergleichsarm. Über die Hälfte der Patient*innen (52,8 % im T-DXd-Arm, 61,3 % im Vergleichsarm) hatten vor Studienbeginn zwei Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem

Karzinom; 27,2 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 29,0 % im Vergleichsarm in der Drittlinie. Bei 20,0 % der Patient*innen im T-DXd-Arm lag die Anzahl der vorherigen Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Karzinom bei mindestens vier, im Vergleichsarm war dieser Anteil mit 9,7 % niedriger.

Therapieabbrüche, Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 03.06.2020 befanden sich noch 10 Patient*innen im T-DXd-Arm und keine Patient*innen im Vergleichsarm in Behandlung. Der Hauptgrund für eine Beendigung der Therapie war in beiden Studienarmen die PD nach RECIST-Kriterien – 71,3 % der Therapieabbrüche im T-DXd-Arm und 80,6 % der Therapieabbrüche im Vergleichsarm sind auf eine Progression zurückzuführen. Eine klinische Progression war bei 5,2 % im T-DXd-Arm und bei 8,1 % im Vergleichsarm der Abbruchgrund. Im T-DXd-Arm führte ein Auftreten eines UE zu 19,1 % der Therapieabbrüche, im Vergleichsarm waren es 6,5 %. Eine Person, die mit T-DXd behandelt wurde, brach die Therapie nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes ab, bei zwei Personen im T-DXd-Arm führte das Versterben zur Beendigung der Therapie. Nur wenige Patient*innen (1,7 % bzw. 4,8 %) zogen ihre Einwilligungserklärung zurück.

Im Median wurden Patient*innen 4,6 Monate mit T-DXd behandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer bei 29,7 Monaten lag. Im Vergleich lag die mediane Behandlungsdauer mit der Therapie nach Maßgabe des Arztes niedriger bei 2,8 Monaten mit einer maximalen Behandlungsdauer von 13,1 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 5,8 Monate im T-DXd-Arm und 3,2 Monate im Vergleichsarm.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie DESTINY-Gastric01 wurden ausschließlich asiatische Patient*innen eingeschlossen. Dennoch lassen sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich wie folgt begründen:

Vergleichbare Pharmakokinetik zwischen ethnischen Gruppen

Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass die Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen vergleichbar ist (siehe Modul 2). So wurde in einer Populations-Pharmakokinetik (PK)-Studie kein klinisch bedeutsamer Einfluss von Kovariaten oder Stratifizierungsparametern auf die Steady-State-Exposition von intaktem T-DXd oder freigesetztem Wirkstoff festgestellt (52). Darüber hinaus konnte anhand von PK-Simulationen gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit HER2-positivem vorbehandeltem Magenkarzinom die PK-Expositionen von intaktem T-DXd und freigesetztem Wirkstoff im Allgemeinen zwischen westlichen und japanischen Patient*innen vergleichbar sind (53). Eine Dosisanpassung für bestimmte Populationen ist nicht erforderlich. Die zulassungskonforme Anwendung von T-DXd in der Studie DESTINY-Gastric01 gemäß Fachinformation wird somit auch für eine westliche Population als geeignet betrachtet.

Therapieansprechen nicht durch Herkunft beeinflusst

Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patient*innen haben generell keinen Einfluss auf das Therapieansprechen. Als einziger prognostischer Faktor wurde der ECOG-PS identifiziert (siehe Modul 3). Die höheren absoluten Überlebenschancen bei asiatischen Patient*innen mit Magenkarzinomen, im Vergleich zu westlichen Patient*innen, sind vor allem auf Unterschiede in der Früherkennung und einem damit verbundenen günstigeren Allgemeinzustand der Patient*innen zurückzuführen (54, 55). Weder die Region (asiatische Länder vs. nicht-asiatische Länder) noch krankheitsbeschreibende Faktoren wie die Tumorlokalisation oder –histologie stellen signifikante prognostische Faktoren dar (55). Entscheidend für den Therapieerfolg ist somit nicht die Herkunft oder die ethnische Zugehörigkeit des Patienten oder der Patientin sondern der Zeitpunkt der Diagnose und der Allgemeinzustand bei Therapiebeginn.

Zulassung auf Basis der DESTINY-Gastric01 erteilt

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) und die europäische Zulassungsbehörde EMA haben auf Basis der DESTINY-Gastric01 die Zulassung für die Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan bei westlichen Populationen erteilt (1, 56, 57).

Bestätigung des klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils durch DESTINY-Gastric02

Das klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan wurde in der Studie DESTINY-Gastric02 bei westlichen Patient*innen bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) (58).

4.3.1.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DESTINY-Gastric01	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase II-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, verglichen wurde.

Die Patient*innen wurden mittels eines interactive web/voice response system (IXRS) im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen Trastuzumab-Deruxtecan oder Behandlung nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, ECOG-PS und HER2-Status.

Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Auf diesen Aspekt der Studie wird auf Endpunktebene genauer eingegangen, da sich die Stärke des Einflusses einer fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.4 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in DESTINY-Gastric01
Mortalität	
OS	ja
Morbidität	
PFS	ja
Tumoransprechen	
ORR	ja
SLD	ja
DCR	ja
TTR	ja
DOR	ja
EQ-5D-5L VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-Ga	
FACT-Ga-Gesamtscore	ja
FACT-G	ja
GaCS-Subscore	ja
Sicherheit	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja
Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.4.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.3.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.4.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass die Patientin oder der Patient noch lebte, zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<p>Nachverfolgt wurden die Patient*innen im Fall eines Behandlungsabbruchs in einem 3-Monats-Rhythmus (± 14 Tage) bis zum Versterben, dem Entzug der Einwilligungserklärung, dem Verlust des Follow-ups oder dem Studienende, abhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Die Auswertung des OS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS.</p> <p>Zum Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Region (Japan, Korea) verwendet.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9 und 12 Monate). Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil der zensierten Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.</p>
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung des OS war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial

beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Patient*innen mit Ereignis	84(67,2)	12,5 [10,3; 15,2]	49 (79,0)	8,9 [6,4; 10,4]	0,60 [0,42; 0,86]	0,0051
Patient*innen zensiert	41 (32,8)		13 (21,0)			
Noch unter Behandlung	10 (8,0)		0 (0,0)			
Am Leben	30 (24,4)		11 (17,7)			
Lost-to-follow-up	0 (0,0)		0 (0,0)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	1 (0,8)		2 (3,2)			
Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea) a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Tabelle 4-25: Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für OS	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
3 Monate	92,7 [86,5; 96,2]	90,0 [79,1; 95,4]
6 Monate	80,7 [72,5; 86,6]	65,0 [51,5; 75,6]
9 Monate	63,7 [54,6; 71,5]	50,0 [36,8; 61,8]
12 Monate	52,2 [43,1; 60,6]	29,7 [18,7; 41,5]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OS: Gesamtüberleben		

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos zu versterben um 40 % im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,86], $p = 0,0051$). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 84 Patient*innen (67,2 %), wobei das mediane OS bei 12,5 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 49 Todesfälle auf (79,0 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 8,9 Monaten.

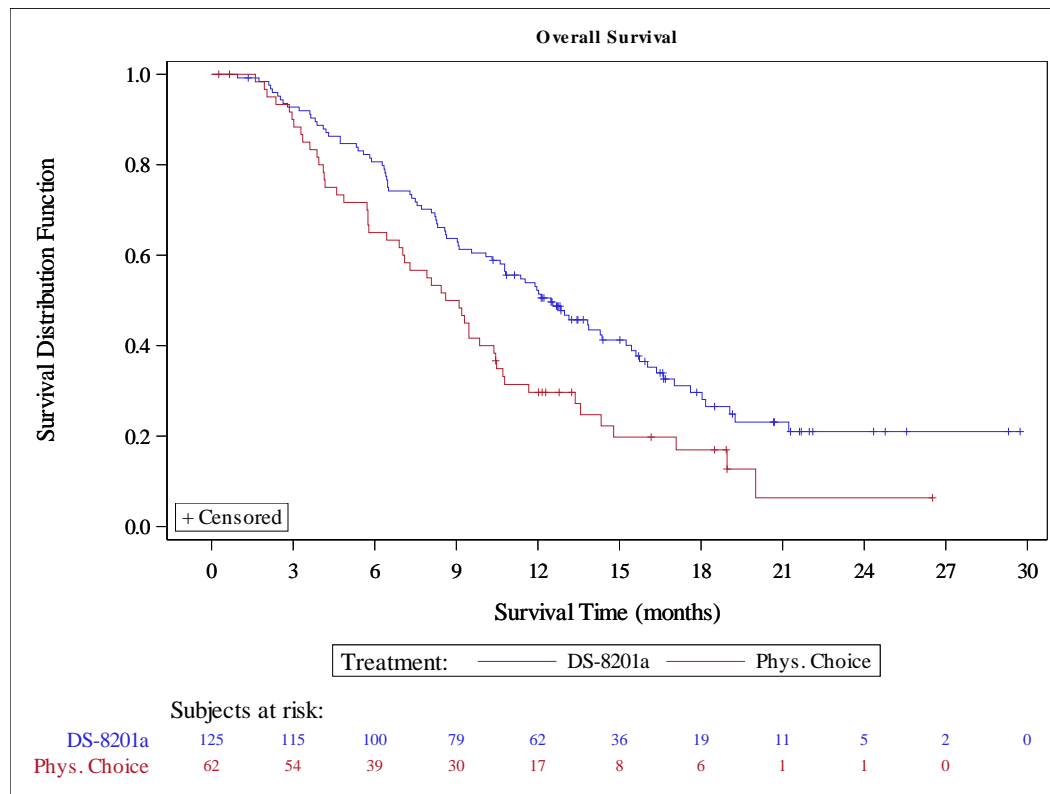


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 12,5 [10,3; 15,2], Phys. Choice 8,9 [6,4; 10,4], HR [KI]: 0,60 [0,42; 0,86], $p = 0,0051$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys.

Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

4.3.1.4.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der PD oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung einer Progression erfolgte nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein ICR.</p> <p>Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. Die letzte auswertbare Tumorevaluierung wurde als letzten Zeitpunkt, zu dem die Tumorevaluierung nicht als „Inevaluable“ codiert wurde, definiert. • Patient*innen, die vor der ersten post-Baseline Tumorevaluierung die Studie aus anderen Gründen als einer Progression oder Versterben abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patient*innen, die bei Studienabbruch zum Datum des letzten Kontakts nicht verstorben waren und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. • Patient*innen, die verstarben oder eine Progression vorwiesen, vor diesem Ereignis aber eine andere Therapie als die Studienmedikation begannen, wurden zur letzten Tumorevaluierung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. • Patient*innen, bei denen ein PFS-Ereignis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen (d. h. PFS-Ereignis nach ≥ 14 Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) eintrat, wurden zum Zeitpunkt dieser letzten Evaluierung zensiert. • Lag keine Tumorevaluierung zu Baseline vor, wurden die betreffenden Patient*innen zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert; im Fall eines Versterbens innerhalb 14 Wochen nach Randomisierung wurde dies aber als PFS-Ereignis gezählt. <p>Die Auswertung des PFS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Das früheste beitragende Ereignis zum PFS (Progression oder Versterben) wurde deskriptiv ausgewertet, ebenso wurde der Anteil der zensierten Patient*innen mit Zensierungsgrund dargestellt. Zum Vergleich des PFS nach ICR zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportionals-Hazard-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Region verwendet.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9 und 12 Monate). Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Progression erfolgte verblindet durch ein ICR, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. Die Auswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Patient*innen mit PFS-Ereignis	82 (65,6)	5,6 [4,3; 6,9]	36 (58,1)	3,5 [2,0; 4,3]	0,47 [0,31; 0,71]	0,0003
Frühestes Ereignis Progression	71 (56,8)		34 (54,8)			
Frühestes Ereignis Versterben	11 (8,8)		2 (3,2)			
Patient*innen zensiert	43 (34,4)		26 (41,9)			
Keine Tumorevaluierung zu Baseline	0 (0,0)		2 (3,2)			
Keine Tumorevaluierung post-Baseline	1 (0,8)		3 (4,8)			
Beginn neuer Therapie	14 (11,2)		14 (22,6)			
2 fehlende aufeinanderfolgende Tumorevaluierungen	5 (4,0)		1 (1,6)			
Kein PFS-Ereignis	23 (18,4)		6 (9,7)			
Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea) a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Tabelle 4-29: Kaplan-Meier-Schätzer des progressionsfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für PFS	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
3 Monate	71,9 [63,0; 79,1]	50,3 [35,5; 63,5]
6 Monate	43,0 [33,6; 52,0]	20,6 [8,9; 35,6]
9 Monate	33,3 [24,4; 42,4]	NB [NB; NB]

DESTINY-Gastric01	Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für PFS	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
12 Monate	30,4 [21,5; 39,7]	NB [NB; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NB: Nicht bestimmbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression oder des Versterbens um 53 % im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,31; 0,71], $p = 0,0003$). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 82 Patient*innen (65,6 %) eine Progression oder verstarben, wobei das mediane PFS bei 5,6 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat eine Progression oder der Tod bei insgesamt 36 Patient*innen auf (58,1 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 3,5 Monaten.

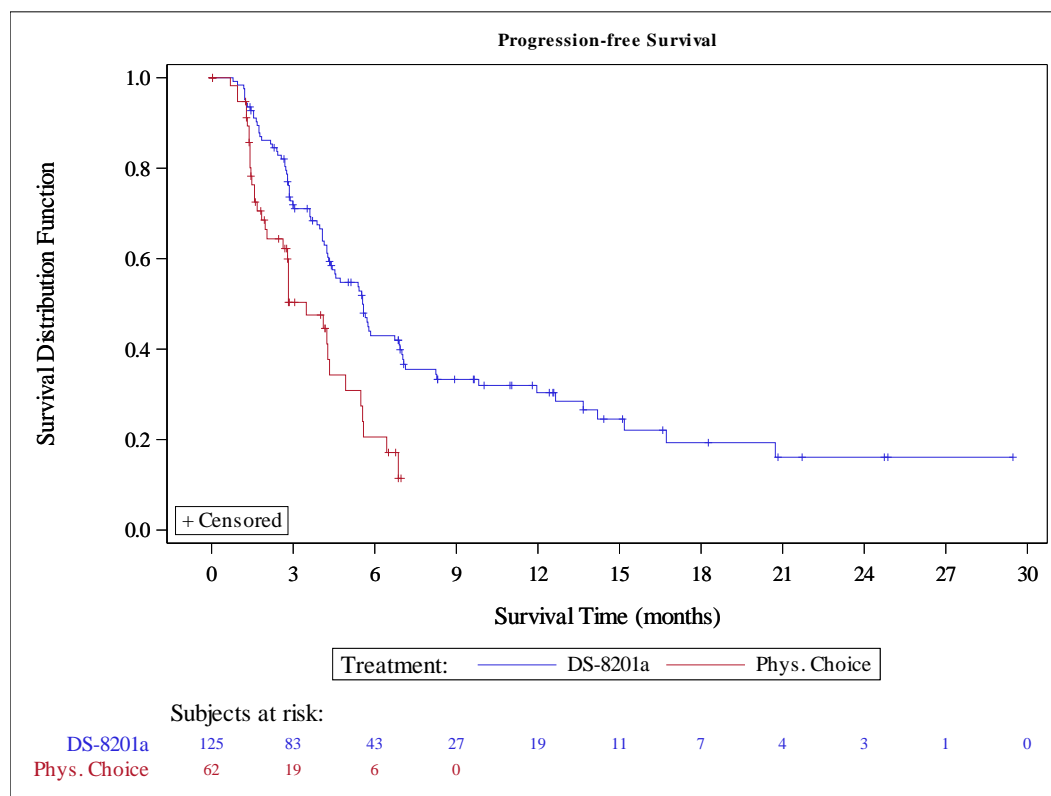


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 5,6 [4,3; 6,9], Phys. Choice 3,5 [2,0; 4,3], HR [KI]: 0,47 [0,31; 0,71], $p = 0,0003$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys.

Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.3 Morbidität – Tumoransprechen aus RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	<p>Die Tumorevaluierungen durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ab Behandlungsbeginn bis zur PD, dem Versterben, dem Entzug der Einwilligungserklärung, dem Verlust des Follow-ups oder dem Behandlungsabbruch statt. Mittels bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) auf Läsionen untersucht wurden die Brust, der Bauchraum, sowie das Becken aller Patient*innen – bei Hirnmetastasen oder Symptomen zusätzlich das Gehirn. Das Tumoransprechen lässt sich nach RECIST-Kriterien Version 1.1 in die Kategorien CR, PR, PD oder stabile Erkrankung einordnen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Objektive Ansprechrate</p> <p>Primär wurde die bestätigte ORR betrachtet, bei der ein CR oder PR mindestens 4 Wochen nach der ersten Feststellung zentral mittels bildgebenden Verfahren bestätigt werden musste. Zusätzlich wurde die ORR dargestellt, welche definiert war als der Anteil der Patient*innen mit CR oder PR als bestes Gesamtansprechen bewertet durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Die Auswertung der bestätigten ORR und ORR erfolgte anhand des RES, d. h. anhand der Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und zu Baseline messbare Läsionen aufwiesen.</p> <p>Zum Vergleich der (bestätigten) ORR zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Region verwendet. Es wurden die (bestätigten) ORR und die zugehörigen 95 %-KI (mittels der Clopper-Pearson-Methode) geschätzt und OR, RR und RD berechnet, wobei für die zugehörigen 95 %-KI eine Stetigkeitskorrektur angewandt wurde.</p> <p>Summe der längsten Durchmesser</p> <p>Die SLD aller messbaren Zielläsionen wurde zum Zeitpunkt jeder Tumorevaluierung durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben. Zur Charakterisierung eines objektiven Rückgangs der messbaren Tumormasse wurde die beste prozentuale Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (Tumorevaluierung beim Screening) für beide Behandlungsgruppen deskriptiv ausgewertet, was in der Studie DESTINY-Gastric01 präspezifiziert war. Zusätzlich wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline mit 95 %-KI, SD und p-Werten mittels eines linearen Modells, adjustiert nach Behandlungsgruppe und Baseline-Wert, evaluiert und zum Vergleich der Behandlungsgruppen die standardisierte</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Mittelwertdifferenz angegeben (Hedges' g). Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Wasserfalldiagrammen für jede Behandlungsgruppe.</p> <p>Klinische Kontrollrate</p> <p>Die (bestätigte) DCR beschreibt den Anteil der Patient*innen mit CR, PR oder einer stabilen Erkrankung als bestes Gesamtansprechen bewertet durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Die Auswertung der DCR erfolgte anhand des RES analog zur Auswertung der ORR.</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Die (bestätigte) TTR wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines (bestätigten) objektiven Ansprechens (CR oder PR) nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein ICR. Patient*innen ohne ein (bestätigtes) Ansprechen wurden analog zu den Zensierungsregeln des PFS zensiert.</p> <p>Zum Vergleich der TTR zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Region verwendet.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9 und 12 Monate). Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Gastric01 Analysen nur anhand der Patient*innen, die ein (bestätigtes) Ansprechen hatten und kein direkter Vergleich der Behandlungsgruppen via Log-Rank-Test und HR.</p> <p>Dauer des Ansprechens</p> <p>Die (bestätigte) DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Feststellung eines (bestätigten) objektiven Ansprechens (CR oder PR) und der PD oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung eines (bestätigten) objektiven Ansprechens und der Progression erfolgte durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. • Patient*innen, die bei Studienabbruch zum Datum des letzten Kontakts nicht verstorben waren und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. • Patient*innen, die verstarben oder eine Progression vorwiesen, vor diesem Ereignis aber eine andere Therapie als die Studienmedikation begannen, wurden zur letzten Tumorevaluierung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. • Patient*innen, bei denen ein Ereignis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen eintrat, wurden zum Zeitpunkt dieser letzten Evaluierung zensiert. <p>Die Analyse der DOR erfolgte analog zur Auswertung der TTR, aber nur für Patient*innen mit (bestätigtem) objektivem Ansprechen.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrare; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RES: Response Evaluable Set; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen	

4.3.1.4.1.3.1 Morbidität – Objektive Ansprechrare aus RCT

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrare in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts ORR erfolgte anhand des RES, da der Endpunkt nur bei Patient*innen mit messbaren Läsionen zu Baseline erhoben werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Response Evaluable Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 119	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 56	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes			
	n (%) [95 %-KI] ^a	n (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Bestätigte ORR nach ICR	50 (42,0) [33,0; 51,4]	7 (12,5) [5,2; 24,1]	5,13 [2,14; 12,29]	3,37 [1,63; 6,94]	29,56 [17,20; 41,93]	0,0001
ORR nach ICR	61 (51,3) [41,9; 60,5]	8 (14,3) [6,4; 26,2]	6,28 [2,74; 14,41]	3,59 [1,84; 6,99]	36,97 [24,13; 49,82]	< 0,0001

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-Konfidenzintervallen
c: Absolute Differenz der Anteile in Prozentpunkten
d: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer größeren bestätigten ORR im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (RR [95 %-KI]: 3,37 [1,63; 6,94], $p = 0,0001$); dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm sprachen 42,0 % der Patient*innen des RES auf die Behandlung an, d. h. erreichten ein bestätigtes CR oder PR bewertet durch ein ICR. Im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 12,5 %. Auch bei der nicht bestätigten ORR liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten T-DXd vor (RR [95 %-KI]: 3,59 [1,84; 6,99], $p < 0,0001$). Die ORR im T-DXd-Arm betrug 51,3 %; von den Patient*innen, die nach Maßgabe des Arztes behandelt wurden, erreichten 14,3 % ein CR oder PR.

4.3.1.4.1.3.2 Morbidität – Summe der längsten Durchmesser aus RCT

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Summe der längsten Durchmesser in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts SLD erfolgte anhand des FAS. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SLD als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes
Beste Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (mm)			
n ^a	117	52	
Mittelwert (SD)	-19,9 (25,03)	-2,0 (19,34)	
Median	-15,0	-3,0	
Q1; Q3	-30,0; -3,0	-10,5; 3,0	
Min; Max	-87,0; 29,0	-58,0; 74,0	
Beste prozentuale Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (%)			
n ^a	117	52	
Mittelwert (SD)	-35,8 (37,12)	-9,0 (29,63)	
Median	-32,2	-5,3	
Q1; Q3	-65,6; -6,5	-26,6; 6,8	

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes
Min; Max	-100,0; 34,0	-100,0; 65,0	
LS-Mean ^b [95 %-KI]	-35,73 [-42,02; -29,45]	-9,23 [-18,66; 0,21]	
LS-Mean-Differenz [95 %-KI]			-26,51 [-37,85; -15,17]
p-Wert			< 0,0001
Hedges' g [95 %-KI]			-0,76 [-1,10; -0,43]

a: Patient*innen mit Baseline-Wert und mindestens einer Tumorevaluation nach Baseline
b: LS-Mean aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert
Datenschnitt: 03,06,2020
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
SD: Standardabweichung; SLD: Summe der längsten Durchmesser; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Differenz von mehr als 26 %-Punkten, bezogen auf Veränderung der SLD im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (LS-Mean-Differenz [95 %-KI]: -26,51 [-37,85; -15,17]); dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall des Hedges' g liegt komplett außerhalb der Schwelle von $\pm 0,4$ und zeigt somit eine klinische Relevanz, sowie ein beträchtliches Ausmaß des Vorteils von T-DXd gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Hedges' g [95 %-KI]: -0,76 [-1,10; -0,43]) (24). Die prozentuale LS-Mean-Veränderung der SLD lag im T-DXd-Arm bei -35,73 %, was einen Rückgang der Durchmesser um über ein Drittel der Größe zu Baseline bedeutet. Im Vergleichsarm lag dieser Wert bei -9,23 %.

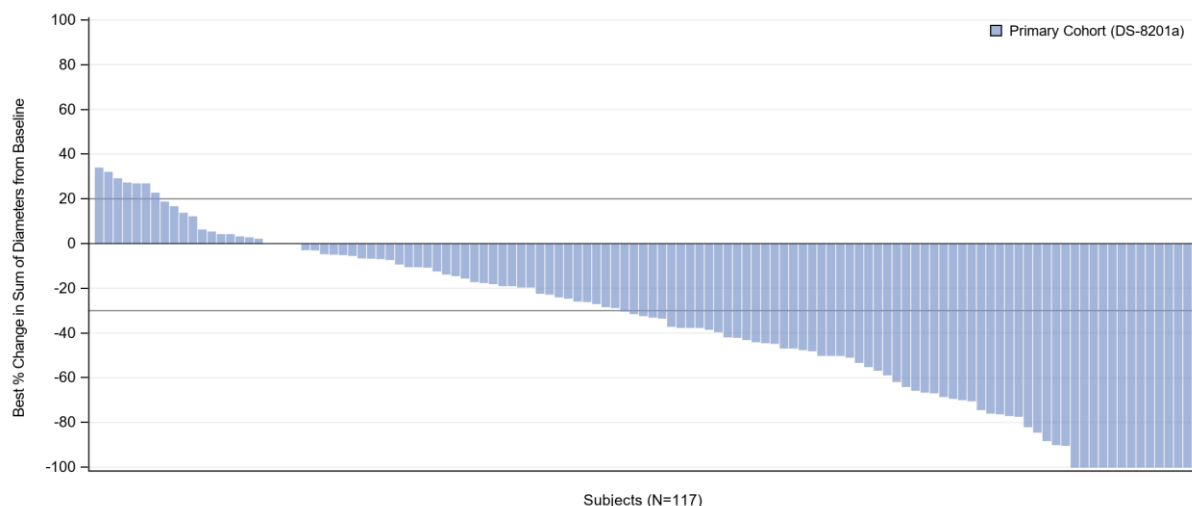


Abbildung 4-4: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser (Trastuzumab-Deruxtecan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Prozentuale Veränderung der SLD ≤ -30 % bedeutet mindestens ein teilweises Ansprechen, Veränderung ≥ 20 % eine Progression der Erkrankung.

Abkürzungen: DS-8201a: Trastuzumab-Deruxtecan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser

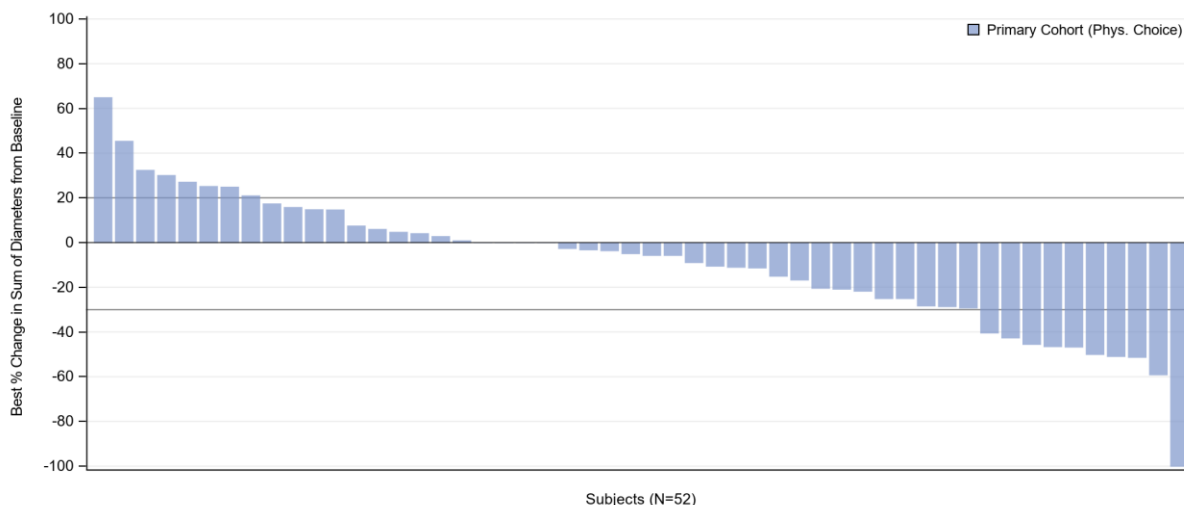


Abbildung 4-5: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser (Therapie nach Maßgabe des Arztes) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Prozentuale Veränderung der SLD $\leq -30\%$ bedeutet mindestens ein teilweises Ansprechen, Veränderung $\geq 20\%$ eine Progression der Erkrankung.

Abkürzungen: Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser

4.3.1.4.1.3.3 Morbidität – Klinische Kontrollrate aus RCT

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Kontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts DCR erfolgte anhand des RES, da der Endpunkt nur bei Patient*innen mit messbaren Läsionen zu Baseline erhoben werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DCR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Response Evaluable Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 119	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 56	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes			
	n (%) [95 %-KI] ^a	n (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Bestätigte DCR nach ICR	102 (85,7) [78,1; 91,5]	35 (62,5) [48,5; 75,1]	3,62 [1,71; 7,64]	1,37 [1,11; 1,70]	23,24 [9,11; 37,38]	0,0005
DCR nach ICR	103 (86,6) [79,1; 92,1]	35 (62,5) [48,5; 75,1]	3,86 [1,81; 8,20]	1,39 [1,12; 1,72]	24,07 [9,98; 38,16]	0,0003

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-Konfidenzintervallen
c: Berechnet aus der absoluten Differenz der Anteile angegeben in Prozentpunkten
d: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bei der bestätigten DCR liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten T-DXd vor (RR [95 %-KI]: 1,37 [1,11; 1,70], p = 0,0005). Die bestätigte DCR im T-DXd-Arm betrug 85,7 %; im Vergleich dazu erreichten 62,5 % der Patient*innen, die nach Maßgabe des Arztes behandelt wurden, ein bestätigtes CR oder PR oder eine stabile Erkrankung.

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer größeren DCR im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (RR [95 %-KI]: 1,39 [1,12; 1,72]); dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0003). Insgesamt 86,6 % der Patient*innen im T-DXd-Arm des RES sprachen auf die Behandlung an, d. h. erreichten ein CR, PR oder eine stabile Erkrankung bewertet durch ein ICR. Im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 62,5 %.

4.3.1.4.1.3.4 Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts TTR erfolgte anhand des FAS. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Bestätigte TTR	50 (40,0)	5,5 [2,9; NB]	7 (11,3)	NE [NB; NB]	2,97 [1,34; 6,55]	0,0046
TTR	61 (48,8)	3,0 [2,7; 5,6]	8 (12,9)	NE [NB; NB]	3,19 [1,52; 6,68]	0,0011

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell
c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-39: Kaplan-Meier-Schätzer für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Bestätigte TTR		
3 Monate	55,4 [44,9; 64,8]	79,0 [57,5; 90,5]
6 Monate	47,0 [34,9; 58,2]	79,0 [57,5; 90,5]
9 Monate	47,0 [34,9; 58,2]	NB [NB; NB]
12 Monate	47,0 [34,9; 58,2]	NB [NB; NB]
TTR		
3 Monate	49,3 [39,0; 58,7]	76,6 [55,6; 88,6]
6 Monate	36,3 [24,6; 48,1]	76,6 [55,6; 88,6]
9 Monate	36,3 [24,6; 48,1]	NB [NB; NB]
12 Monate	36,3 [24,6; 48,1]	NB [NB; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer statistisch signifikanten Verkürzung der bestätigten TTR im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes

(HR [95 %-KI]: 2,97 [1,34; 6,55], $p = 0,0046$). Die mediane bestätigte TTR im T-DXd-Arm betrug 5,5 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht.

Auch bezüglich der TTR liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 3,19 [1,52; 6,68], $p = 0,0011$). Die mediane TTR im T-DXd-Arm betrug 3,0 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht.

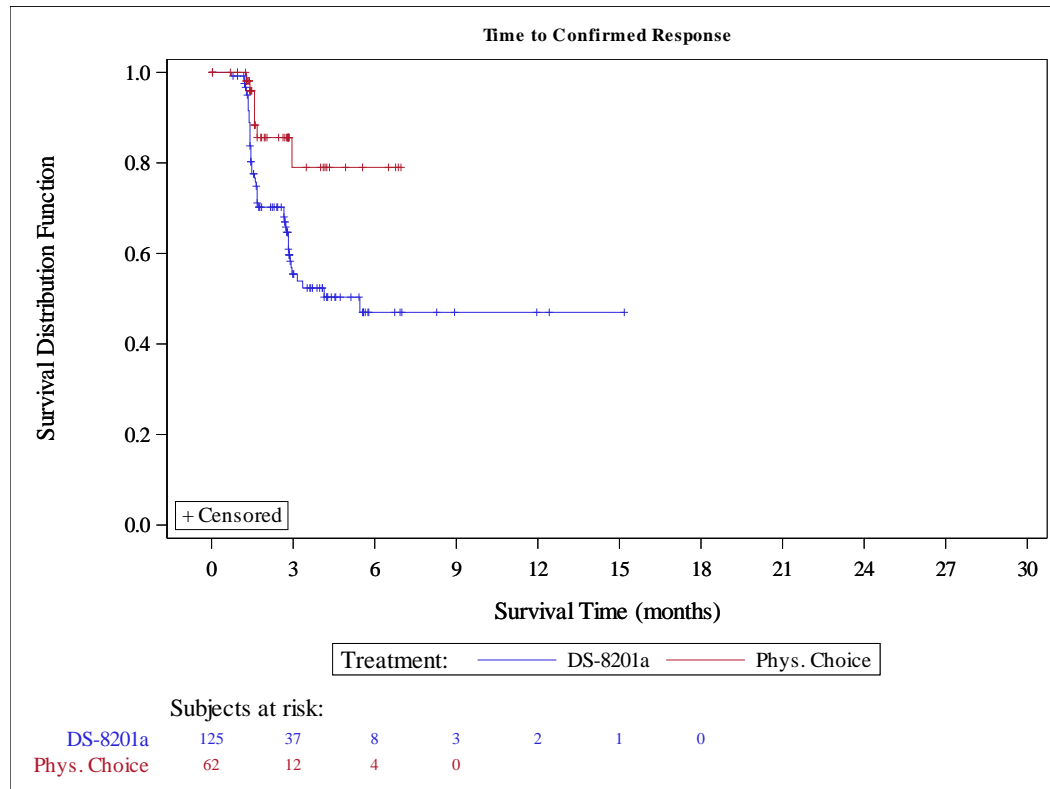


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 5,5 [2,9; NB], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 2,97 [1,34; 6,55], $p = 0,0046$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

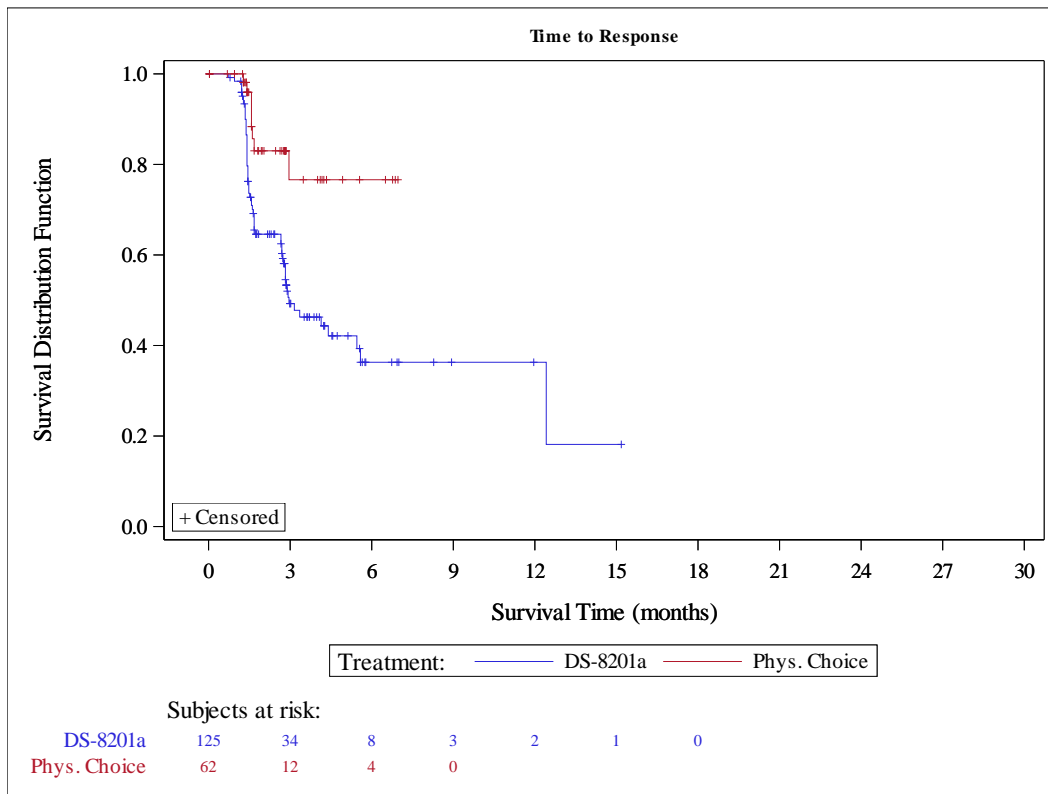


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 3,0 [2,7; 5,6], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 3,19 [1,52; 6,68], p = 0,0011

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.4.1.3.5 Morbidität – Dauer des Ansprechens aus RCT

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts DOR erfolgte anhand des FAS, der Endpunkt wurde nur bei Patient*innen mit einem (bestätigten) Ansprechen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Bestätigte DOR	23/50 (46,0)	12,5 [5,6; NB]	5/7 (71,4)	3,9 [3,0; 4,9]	0,22 [0,07; 0,63]	0,0022
DOR	30/61 (49,2)	11,3 [5,5; 18,1]	5/8 (62,5)	3,9 [3,0; 4,9]	0,36 [0,13; 0,98]	0,0358

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell
c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Tabelle 4-42: Kaplan-Meier-Schätzer für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
Bestätigte DOR		
N	50	7
3 Monate	87,3 [73,9; 94,1]	100,0 [100,0; 100,0]
6 Monate	61,3 [45,1; 74,0]	NB [NB; NB]
9 Monate	58,4 [42,0; 71,6]	NB [NB; NB]
12 Monate	54,2 [37,1; 68,5]	NB [NB; NB]
DOR		
N	61	8
3 Monate	78,3 [65,0; 87,1]	100,0 [100,0; 100,0]
6 Monate	53,5 [38,8; 66,2]	NB [NB; NB]
9 Monate	51,0 [36,2; 63,9]	NB [NB; NB]
12 Monate	47,3 [32,1; 61,1]	NB [NB; NB]

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bei der bestätigten DOR liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,63], p = 0,0022). Die mediane bestätigte DOR im T-DXd-Arm betrug 12,5 Monate. Im Vergleich dazu lag die mediane bestätigte DOR unter Therapie nach Maßgabe des Arztes bei 3,9 Monaten.

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der DOR im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,13; 0,98], $p = 0,0358$). Die mediane Ereigniszeit im T-DXd-Arm betrug 11,3 Monate. Im Vergleichsarm lag diese bei 3,9 Monaten.

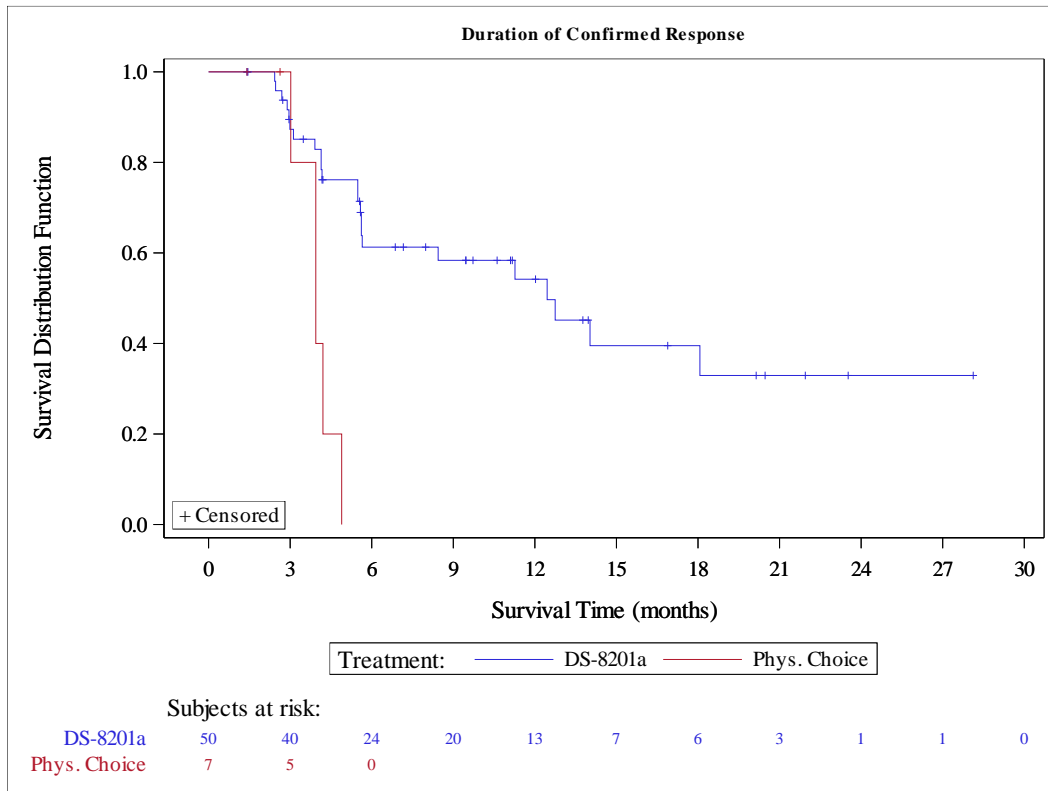


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 12,5 [5,6; NB], Phys. Choice 3,9 [3,0; 4,9], HR [KI]: 0,22 [0,07; 0,63], $p = 0,0022$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

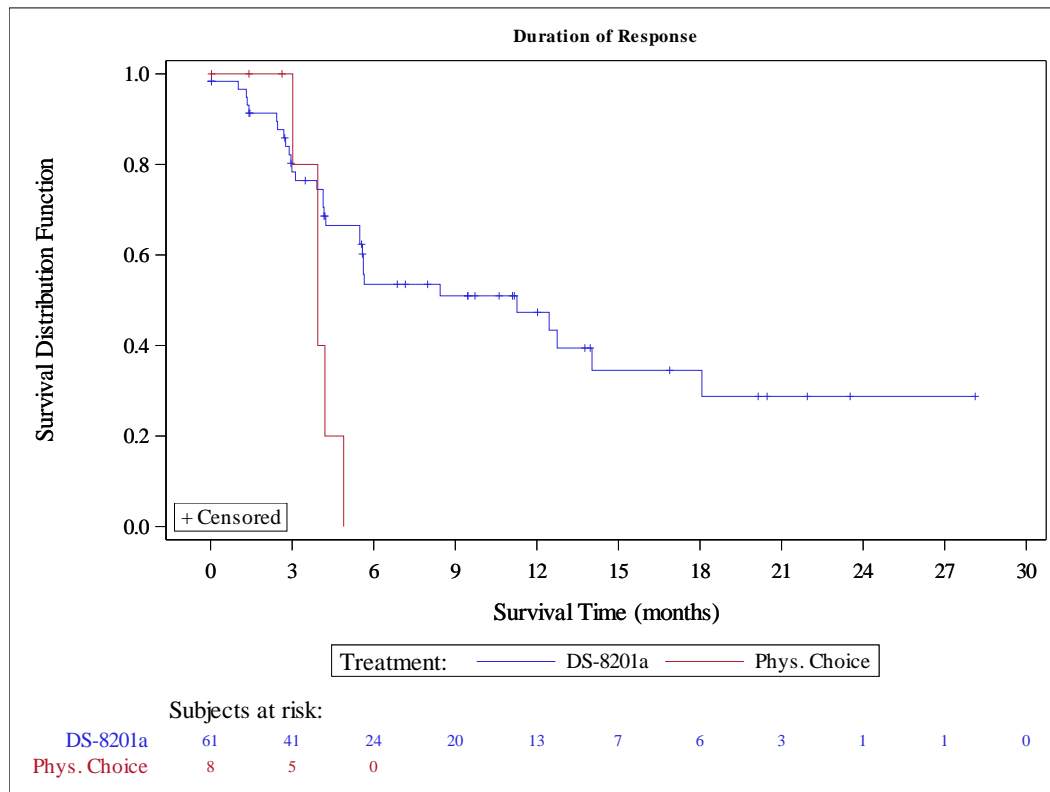


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 11,3 [5,5; 18,1], Phys. Choice 3,9 [3,0; 4,9], HR [KI]: 0,36 [0,13; 0,98], $p = 0,0358$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.4 Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	<p>Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer VAS. Patient*innen beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet. Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur finalen Visite erhoben.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline. Patient*innen, bei denen keine Werte der EQ-5D-5L VAS nach Baseline vorlagen, wurden zu Randomisierung zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert.</p> <p>Zum Vergleich der EQ-5D-5L VAS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsvariable wurde die Variable Region verwendet. Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Neben der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurde supportiv auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS untersucht. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Die Analyse erfolgte analog zu der der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>Zusätzlich wurde zum Vergleich der Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg ein MMRM angewandt, wobei zu den Kovariaten die Behandlung, der Baseline-Wert, der Erhebungszeitpunkt in Tagen und ein Interaktionsterm zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt gehörten. Es wurde nach der Region stratifiziert und die Regressionskonstante als zufälliger Effekt modelliert. Für die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt und der Interaktion wurden entsprechende p-Werte berechnet. Ebenfalls dargestellt wurden die Differenzen der Least-Squares-Mittelwerte und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI zu ausgewählten Zeitpunkten. Eingeschlossen in das MMRM wurden Patient*innen, die einen Baseline-Wert und mindestens einen nicht-fehlenden Wert zu einem späteren Erhebungszeitpunkt vorwiesen.</p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D-5L VAS mit zugehörigen 95 %-KI wurden grafisch dargestellt. Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Gastric01 nur deskriptive Analysen über die Zeit.</p> <p>Die Subgruppen zur stetigen Analyse und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measurements; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der EQ-5D-5L VAS war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Anteil der Patient*innen mit Wert für EQ-5D-5L VAS zu Baseline und post-Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	124 (99,2)	55 (88,7)
Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl Patient*innen im jeweiligen		

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala		

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme erreicht wurde.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI]^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI]^a in Monaten	HR^b [95 %-KI]	p-Wert^c
EQ-5D-5L VAS	54 (43,2)	11,3 [4,4; 27,7]	27 (43,5)	3,8 [1,7; NB]	0,69 [0,43; 1,11]	0,1151
Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea) a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala						

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Verringerung des Risikos der Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 % im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,43; 1,11], p = 0,1151); dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung lag im T-DXd-Arm bei 11,3 Monaten, im Vergleichsarm bei 3,8 Monaten.

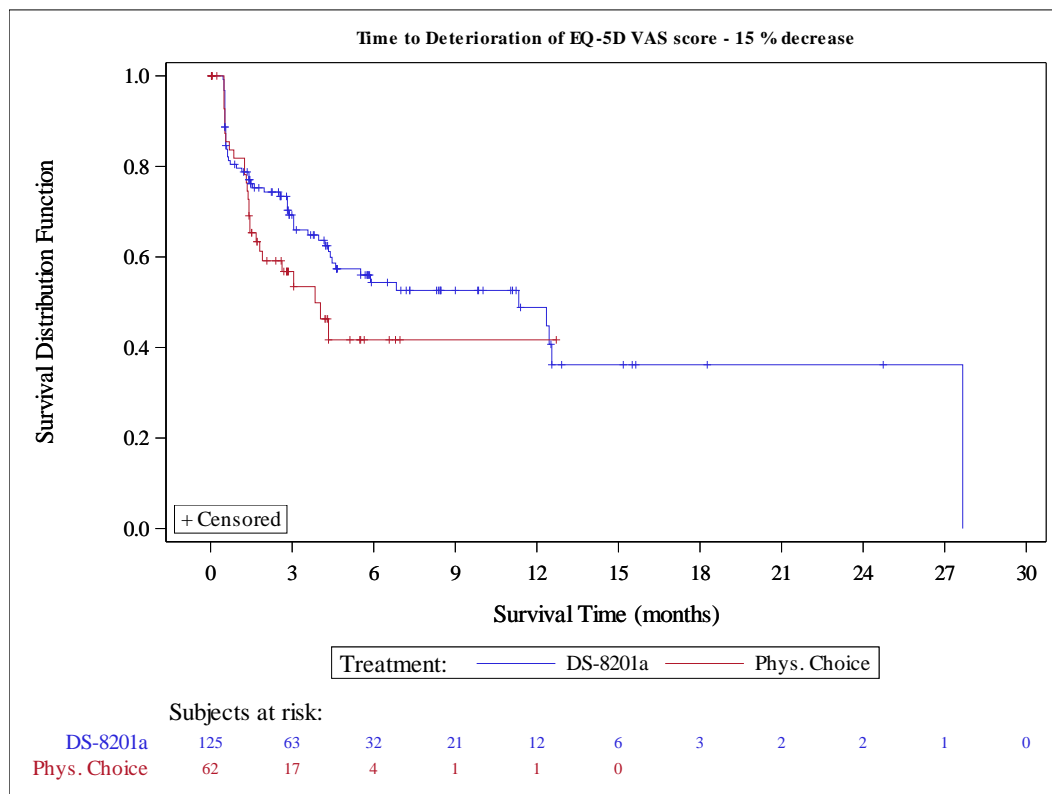


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 11,3 [4,4; 27,7], Phys. Choice 3,8 [1,7; NB], HR [KI]: 0,69 [0,43; 1,11], p = 0,1151

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
EQ-5D-5L VAS	38 (30,4)	16,6 [11,3; NB]	20 (32,3)	NE [3,8; NB]	0,63 [0,36; 1,10]	0,1025

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell
c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Auch bei der bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 % zeigt sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten T-DXd. Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung lag im T-DXd-Arm bei 16,6 Monaten; im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht.

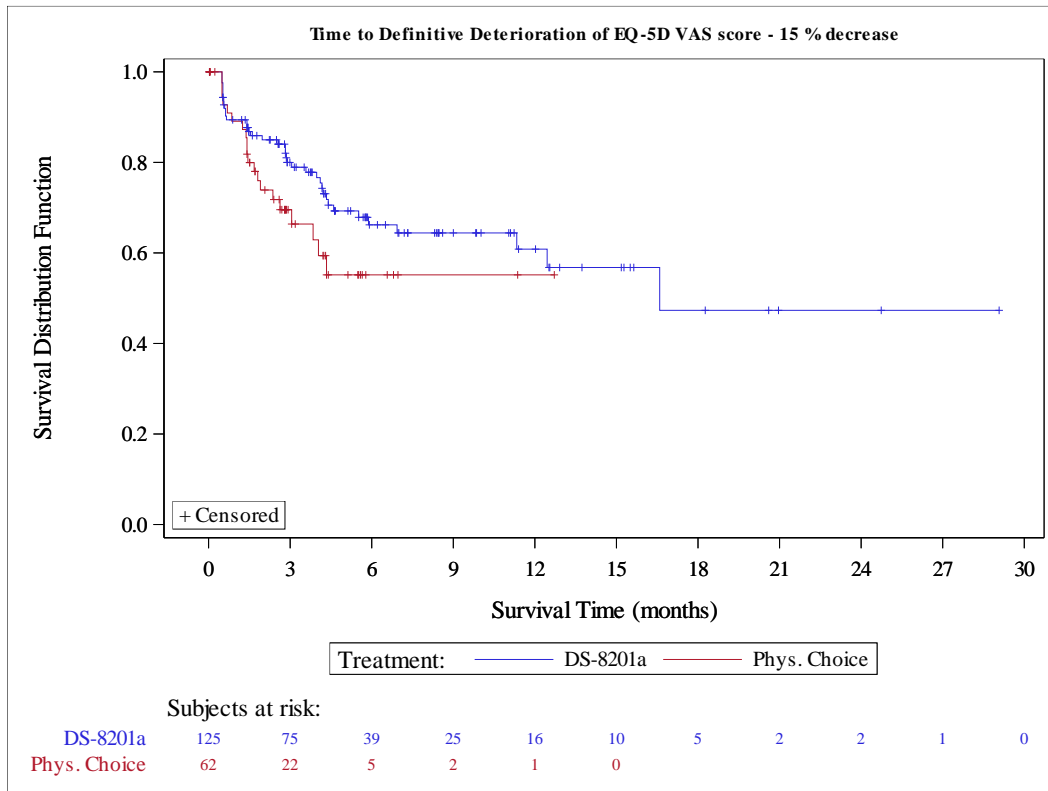


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 16,6 [11,3; NB], Phys. Choice NE [3,8; NB], HR [KI]: 0,63 [0,36; 1,10], $p = 0,1025$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan			Therapie nach Maßgabe des Arztes			T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-5L VAS	124	1	-1,07 [-3,41; 1,28]	55	7	-1,24 [-6,12; 3,65]	0,17 [-4,86; 5,21] 0,9463	0,01 [-0,31; 0,33]

Lineares MMRM zur Schätzung des Behandlungseffekts über die Zeit mit Kovariaten Behandlung, Region als Stratifizierungsfaktor, Visite (in Tagen) und Interaktion zwischen Behandlung und Visite.
Gesamt: Ergebnisse über Visiten ab Tag 15 bis Tag 883; nur Gesamtergebnis wird dargestellt.
Eine AR(1)-Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Kovarianz innerhalb einer Patientin bzw. eines Patienten verwendet.
a: Anzahl der Patient*innen, die in das MMRM eingeschlossen wurden.
b: Anzahl der Patient*innen, die nicht in das MMRM eingeschlossen wurden.
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model Repeated Measurements; N: Anzahl Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Die Ergebnisse der Analyse zur Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline waren ebenfalls nicht statistisch signifikant oder klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: 0,01 [-0,31; 0,33]).

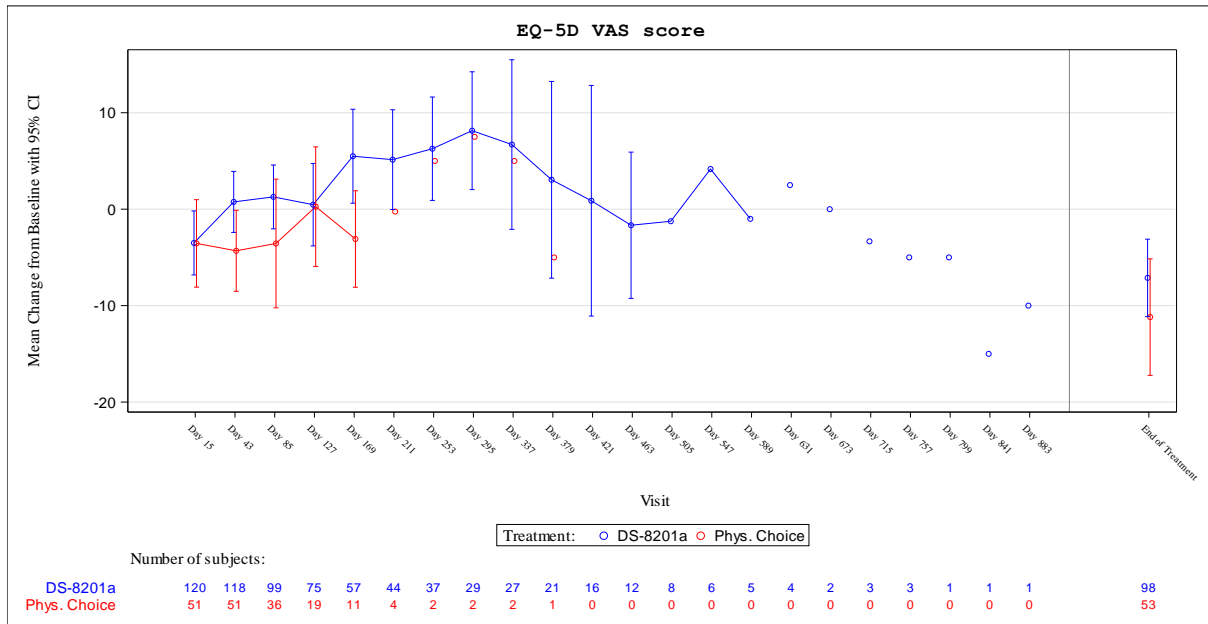


Abbildung 4-12: Verlauf über die Zeit für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DS-8201a: Trastuzumab-Deruxtecán; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecán		Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Baseline	125	125 (100,0)	62	60 (96,8)
Tag 15	125	120 (96,0)	62	53 (85,5)
Tag 43	124	118 (95,2)	62	52 (83,9)
Tag 85	117	99 (84,6)	57	36 (63,2)
Tag 127	111	75 (67,6)	50	19 (38,0)
Tag 169	105	57 (54,3)	45	11 (24,4)
Tag 211	93	44 (47,3)	40	4 (10,0)
Tag 253	84	37 (44,0)	34	2 (5,9)
Tag 295	77	29 (37,7)	27	2 (7,4)
Tag 337	70	27 (38,6)	21	2 (9,5)
Tag 379	60	21 (35,0)	20	1 (5,0)
Tag 421	50	16 (32,0)	15	0 (0,0)
Tag 463	39	12 (30,8)	9	0 (0,0)
Tag 505	30	8 (26,7)	9	0 (0,0)
Tag 547	24	6 (25,0)	8	0 (0,0)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Tag 589	17	5 (29,4)	5	0 (0,0)
Tag 631	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)
Tag 673	9	2 (22,2)	1	0 (0,0)
Tag 715	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 757	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 799	3	1 (33,3)	1	0 (0,0)
Tag 841	2	1 (50,0)	0	0 (NB)
Tag 883	2	1 (50,0)	0	0 (NB)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum, Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
 Datenschnitt: 03.06.2020
 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga aus RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von FACT-Ga

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	Der FACT-Ga ist ein Messinstrument zur Eigenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit einem Magenkarzinom. Er besteht aus einer Magenkarzinom-spezifischen Subskala (GaCS), die 19 Items enthält und weiteren 27 Items, die zu den folgenden generischen Subskalen zugeordnet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Physisches Wohlbefinden (PWB)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Soziales Wohlbefinden (SWB) • Emotionales Wohlbefinden (EWB) • Funktionales Wohlbefinden (FWB) <p>Der Wertebereich jedes Items liegt zwischen 0 und 4, wodurch die Subskalen PWB, SWB und FWB Werte zwischen 0 und 28 und die Subskala EWB Werte zwischen 0 und 24 annehmen können.</p> <p>Zusammengefasst werden die vier generischen Subskalen zu einem generischen Gesamtscore FACT-G mit einem Wertebereich von 0 bis 108. Der FACT-Ga kombiniert den FACT-G mit der Magenkarzinom-spezifischen Subskala GaCS und nimmt Werte zwischen 0 und 184 an.</p> <p>Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden primär der FACT-Ga, der FACT-G und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS herangezogen; die anderen Subskalen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Gesamtscores und Subskalen FACT-G und GaCS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline. Patient*innen, bei denen keine Werte der entsprechenden Subskala oder des Gesamtscores nach Baseline vorlagen, wurden zu Randomisierung zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert.</p> <p>Zum Vergleich des FACT-Ga, des FACT-G und der GaCS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Region verwendet. Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Neben der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung wurde supportiv auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga, FACT-G und GaCS untersucht. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Die Analyse erfolgte analog zu der der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>Zusätzlich wurde zum Vergleich der Veränderung des FACT-Ga, des FACT-G und der Subskalen vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg ein MMRM angewandt, wobei zu den Kovariaten die Behandlung, der Baseline-Wert, der Erhebungszeitpunkt in Tagen und ein Interaktionsterm zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt gehörten. Es wurde nach der Region stratifiziert und die Regressionskonstante als zufälliger Effekt modelliert. Für die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt und der Interaktion wurden entsprechende p-Werte berechnet. Ebenfalls dargestellt wurden die Differenzen der Least-Squares-Mittelwerte und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI zu ausgewählten Zeitpunkten. Eingeschlossen in das MMRM wurden Patient*innen, die einen Baseline-Wert und mindestens einen nicht-fehlenden Wert zu einem späteren Erhebungszeitpunkt vorwiesen. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Gesamtscores und Subskalen mit zugehörigen 95 %-KI wurden grafisch dargestellt. Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Gastric01 deskriptive Analysen des FACT-Ga, FACT-G und GaCS über die Zeit.</p> <p>Die Subgruppen zur stetigen Analyse und zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.
Abkürzungen: EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measurements, PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Ga in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung des FACT-Ga war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts FACT-Ga erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-Ga als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-52: Anteil der Patient*innen mit Wert für FACT-Ga zu Baseline und post-Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62
FACT-Ga, n (%)	123 (98,4)	54 (87,1)
FACT-G, n (%)	123 (98,4)	54 (87,1)
GaCS, n (%)	124 (99,2)	55 (88,7)

Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; N: Anzahl Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme in allen betrachteten Domänen des FACT-Ga erreicht wurde.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI]^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI]^a in Monaten	HR^b [95 %-KI]	p-Wert^c
FACT-Ga	44 (35,2)	11,2 [6,9; NB]	13 (21,0)	NE [5,4; NB]	1,15 [0,61; 2,16]	0,6782
FACT-G	43 (34,4)	11,3 [7,0; NB]	15 (24,2)	5,7 [4,3; NB]	0,95 [0,52; 1,74]	0,8645
GaCS	58 (46,4)	5,9 [4,1; NB]	19 (30,6)	NE [3,1; NB]	1,19 [0,70; 2,02]	0,5215

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell
c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd zeigte bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aller Subdomänen des FACT-Ga um 15 % im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes keine statistisch signifikanten Unterschiede.

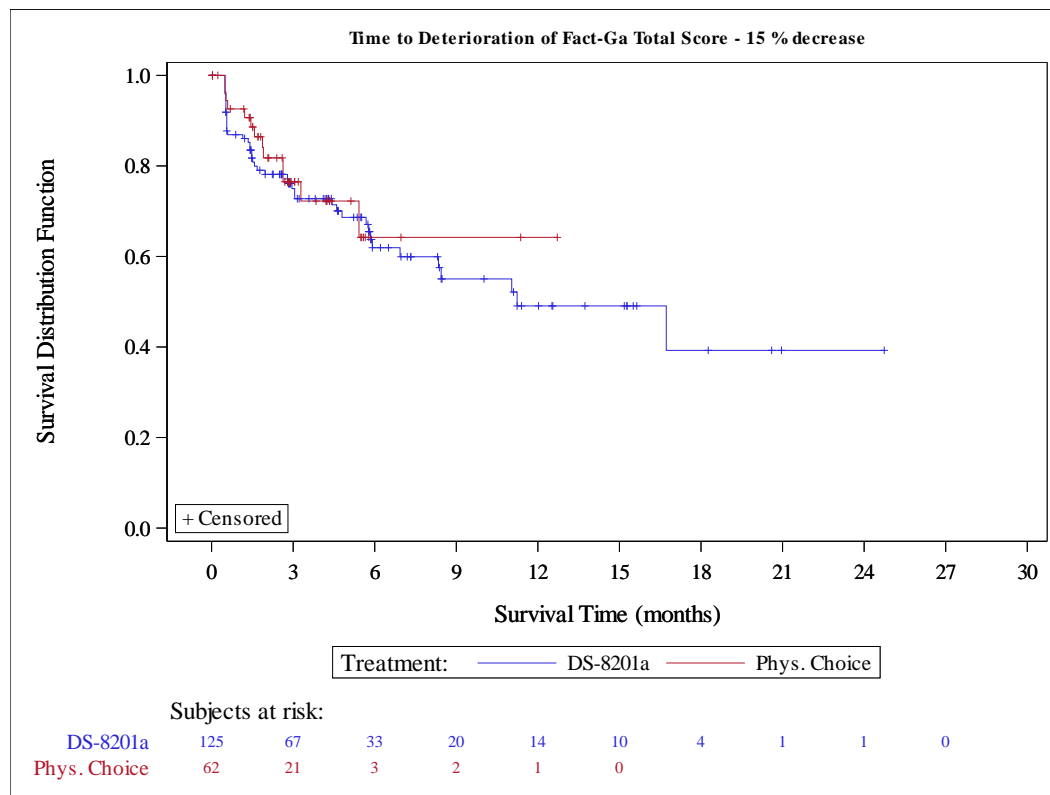


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 11,2 [6,9; NB], Phys. Choice NE [5,4; NB], HR [KI]: 1,15 [0,61; 2,16], $p = 0,6782$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

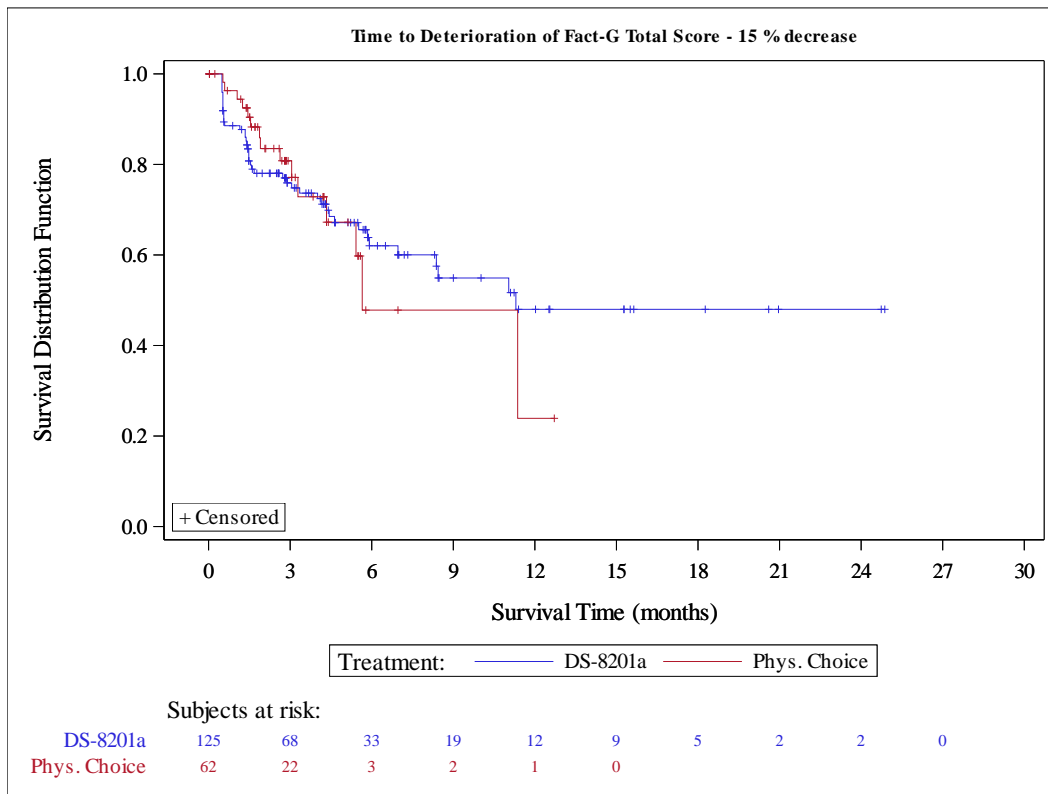


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 11,3 [7,0; NB], Phys. Choice 5,7 [4,3; NB], HR [KI]: 0,95 [0,52; 1,74], p = 0,8645

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

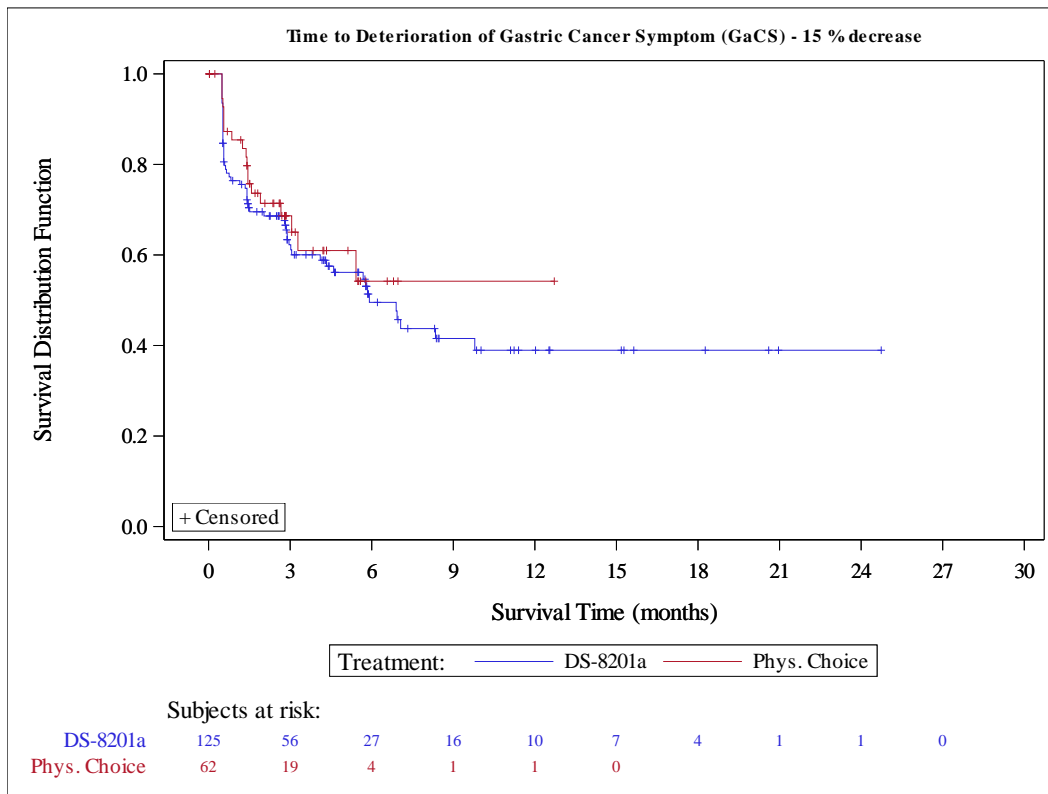


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 5,9 [4,1; NB], Phys. Choice NE [3,1; NB], HR [KI]: 1,19 [0,70; 2,02], p = 0,5215

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
FACT-Ga	33 (26,4)	16,7 [11,0; NB]	12 (19,4)	NE [5,4; NB]	0,77 [0,39; 1,53]	0,4522
FACT-G	32 (25,6)	16,7 [11,0; NB]	14 (22,6)	11,4 [4,3; NB]	0,52 [0,27; 1,01]	0,0502

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
GaCS	45 (36,0)	14,1 [7,0; NB]	11 (17,7)	NE [5,4; NB]	1,36 [0,69; 2,66]	0,3731

Analysen stratifiziert nach Region (Japan vs. Korea)
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell
c: Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Auch bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga, FACT-G und GaCS konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden.

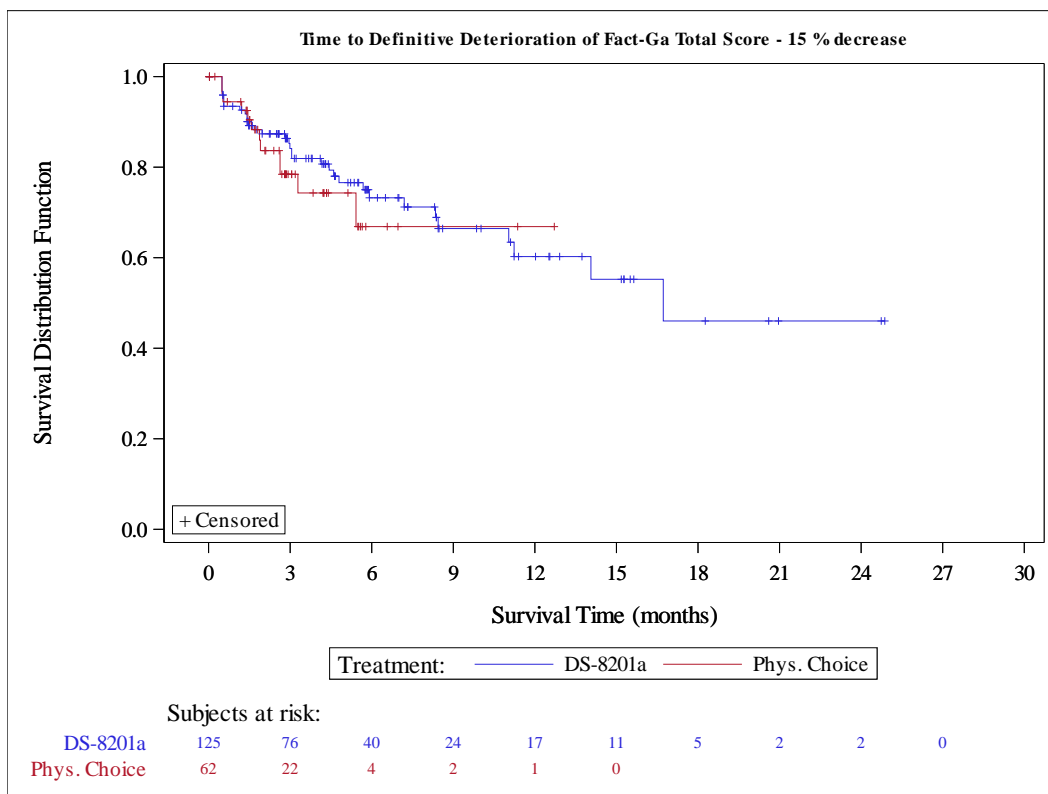


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 16,7 [11,0; NB], Phys. Choice NE [5,4; NB], HR [KI]: 0,77 [0,39; 1,53], p = 0,4522

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

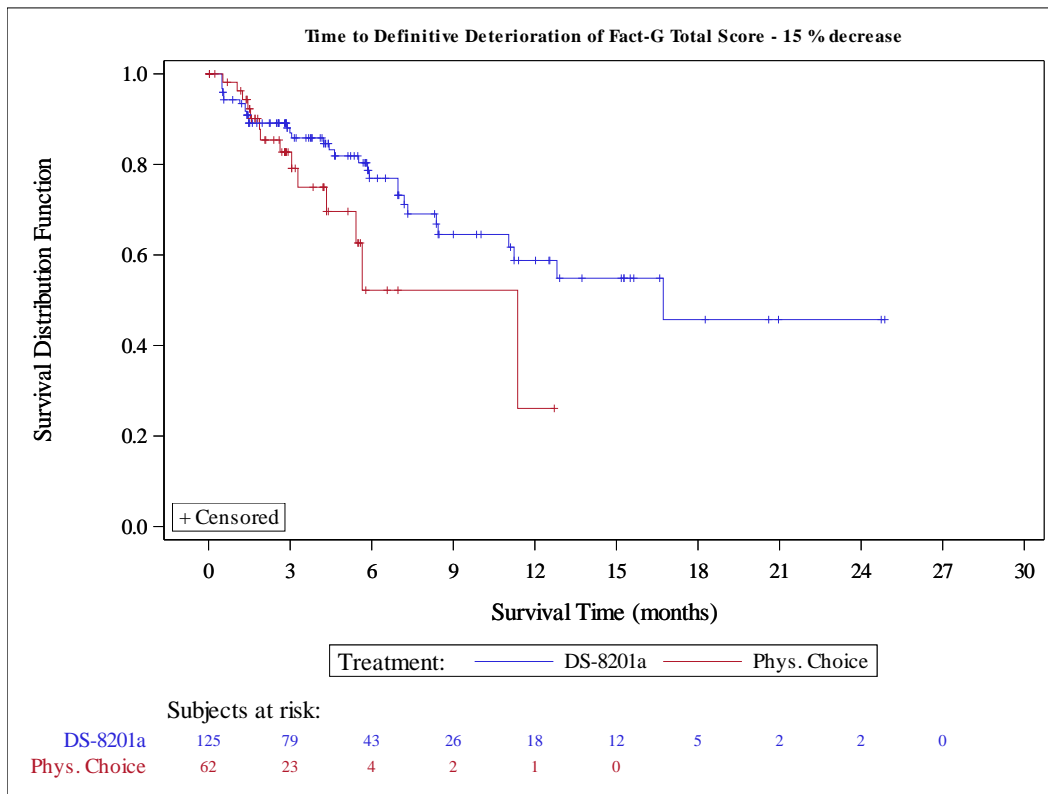


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 16,7 [11,0; NB], Phys. Choice 11,4 [4,3; NB], HR [KI]: 0,52 [0,27; 1,01], p = 0,0502

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

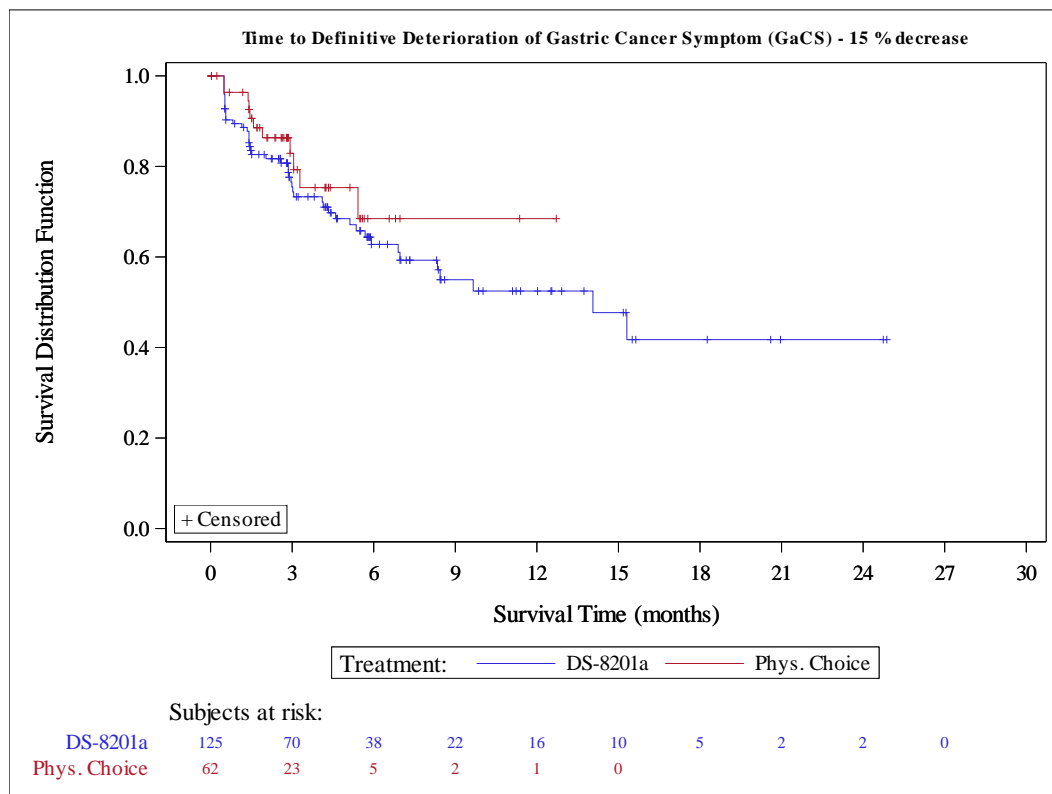


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 14,1 [7,0; NB], Phys. Choice NE [5,4; NB], HR [KI]: 1,36 [0,69; 2,66], p = 0,3731

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung des FACT-Ga im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125			Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62			T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean- Differenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
FACT-Ga	123	2	-9,95 [-13,45; -6,44]	54	8	-10,53 [-17,50; -3,55]	0,58 [-6,67; 7,83] 0,8751	0,03 [-0,29; 0,35]
FACT-G	123	2	-6,05 [-7,84; -4,26]	54	8	-7,08 [-10,95; -3,22]	1,03 [-2,95; 5,02] 0,6105	0,09 [-0,23; 0,41]

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125			Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62			T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	N ^a	NMISS ^b	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean- Differenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GaCS	124	1	-3,71 [-5,57; -1,86]	55	7	-1,35 [-4,99; 2,28]	-2,36 [-6,13; 1,41] 0,2192	-0,20 [-0,52; 0,11]

Lineares MMRM zur Schätzung des Behandlungseffekts über die Zeit mit Kovariaten Behandlung, Region als Stratifizierungsfaktor, Visite (in Tagen) und Interaktion zwischen Behandlung und Visite.
 Gesamt: Ergebnisse über Visiten ab Tag 15 bis Tag 883; nur Gesamtergebnis wird dargestellt.
 Eine AR(1)-Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Kovarianz innerhalb einer Patientin bzw. eines Patienten verwendet.
 a: Anzahl der Patient*innen, die in das MMRM eingeschlossen wurden.
 b: Anzahl der Patient*innen, die nicht in das MMRM eingeschlossen wurden.
 Datenschnitt: 03.06.2020
 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model Repeated Measurements; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Die Ergebnisse der Analyse zur Veränderung des FACT-Ga im Vergleich zu Baseline waren ebenfalls nicht statistisch signifikant oder klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: 0,03 [-0,29; 0,35]). Auch die Ergebnisse der Subdomänen FACT-G und GaCS erreichten weder statistische Signifikanz noch klinische Relevanz.

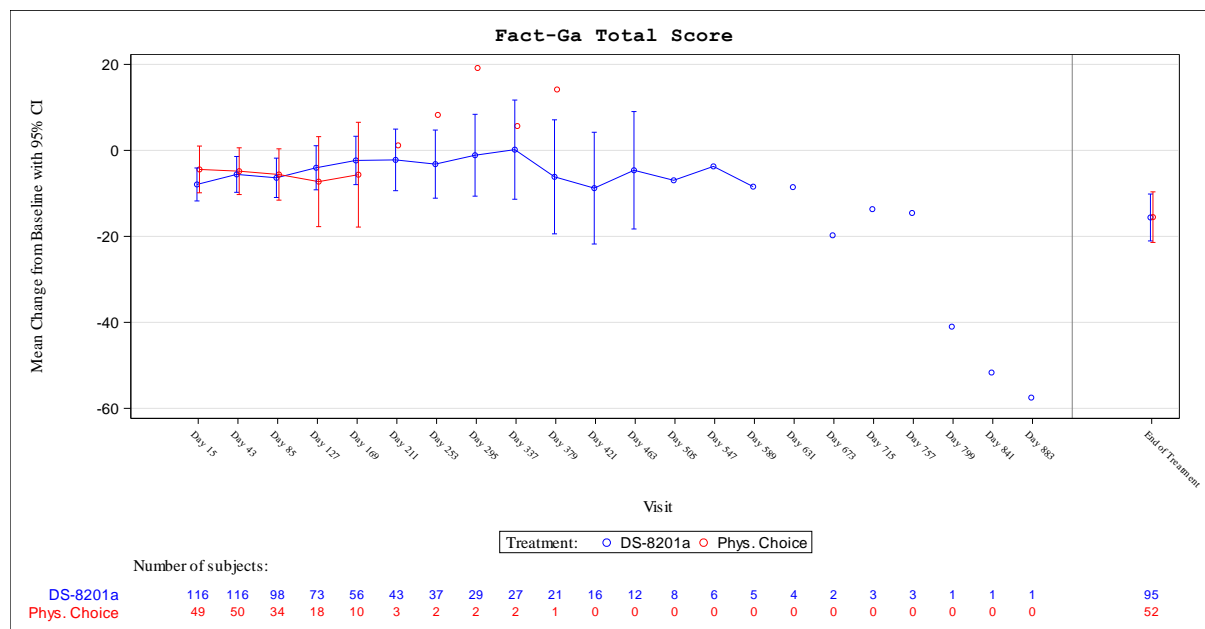


Abbildung 4-19: Verlauf über die Zeit für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DS-8201a: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

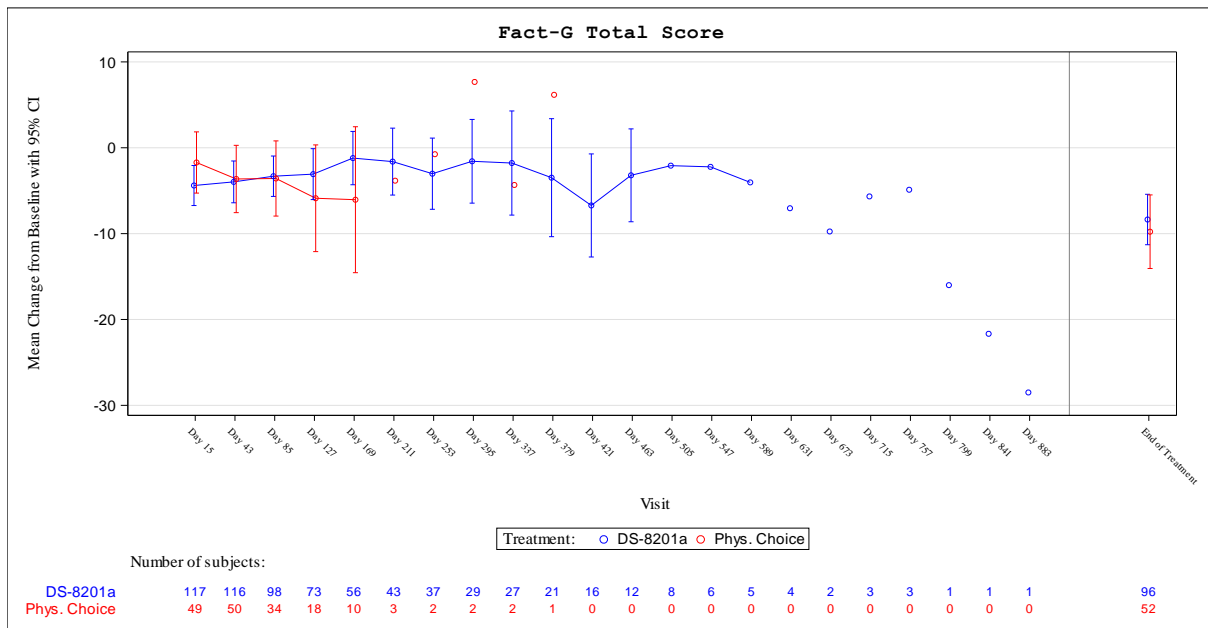


Abbildung 4-20: Verlauf über die Zeit für FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DS-8201a: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

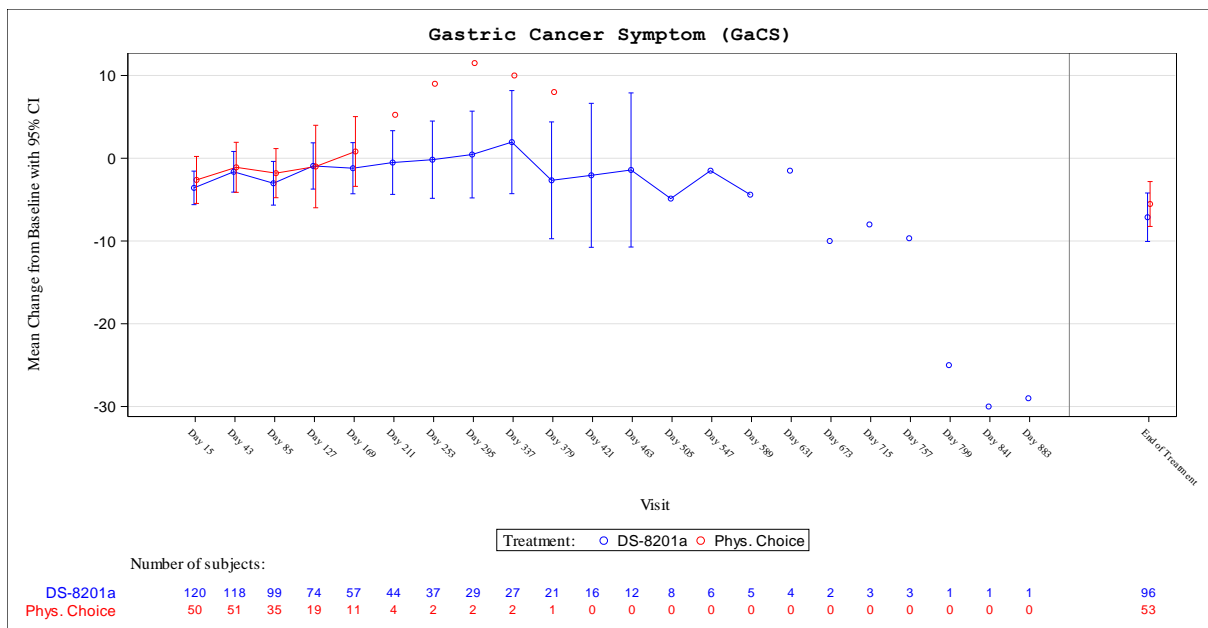


Abbildung 4-21: Verlauf über die Zeit für GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DS-8201a: Trastuzumab-Deruxtecan; GaCS: Gastric Cancer Subscale; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Baseline	125	124 (99,2)	62	58 (93,5)
Tag 15	125	117 (93,6)	62	52 (83,9)
Tag 43	124	117 (94,4)	62	53 (85,5)
Tag 85	117	99 (84,6)	57	36 (63,2)
Tag 127	111	74 (66,7)	50	19 (38,0)
Tag 169	105	57 (54,3)	45	11 (24,4)
Tag 211	93	44 (47,3)	40	4 (10,0)
Tag 253	84	37 (44,0)	34	2 (5,9)
Tag 295	77	29 (37,7)	27	2 (7,4)
Tag 337	70	27 (38,6)	21	2 (9,5)
Tag 379	60	21 (35,0)	20	1 (5,0)
Tag 421	50	16 (32,0)	15	0 (0,0)
Tag 463	39	12 (30,8)	9	0 (0,0)
Tag 505	30	8 (26,7)	9	0 (0,0)
Tag 547	24	6 (25,0)	8	0 (0,0)
Tag 589	17	5 (29,4)	5	0 (0,0)
Tag 631	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)
Tag 673	9	2 (22,2)	1	0 (0,0)
Tag 715	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 757	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 799	3	1 (33,3)	1	0 (0,0)
Tag 841	2	1 (50,0)	0	0 (NB)
Tag 883	2	1 (50,0)	0	0 (NB)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum, Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY- Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Baseline	125	124 (99,2)	62	58 (93,5)
Tag 15	125	118 (94,4)	62	52 (83,9)
Tag 43	124	117 (94,4)	62	53 (85,5)
Tag 85	117	99 (84,6)	57	36 (63,2)
Tag 127	111	74 (66,7)	50	19 (38,0)
Tag 169	105	57 (54,3)	45	11 (24,4)
Tag 211	93	44 (47,3)	40	4 (10,0)
Tag 253	84	37 (44,0)	34	2 (5,9)
Tag 295	77	29 (37,7)	27	2 (7,4)
Tag 337	70	27 (38,6)	21	2 (9,5)
Tag 379	60	21 (35,0)	20	1 (5,0)
Tag 421	50	16 (32,0)	15	0 (0,0)
Tag 463	39	12 (30,8)	9	0 (0,0)
Tag 505	30	8 (26,7)	9	0 (0,0)
Tag 547	24	6 (25,0)	8	0 (0,0)
Tag 589	17	5 (29,4)	5	0 (0,0)
Tag 631	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)
Tag 673	9	2 (22,2)	1	0 (0,0)
Tag 715	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 757	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 799	3	1 (33,3)	1	0 (0,0)
Tag 841	2	1 (50,0)	0	0 (NB)
Tag 883	2	1 (50,0)	0	0 (NB)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum, Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
 Datenschnitt: 03.06.2020
 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen;
 NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für GaCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY- Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Baseline	125	125 (100,0)	62	59 (95,2)
Tag 15	125	120 (96,0)	62	52 (83,9)
Tag 43	124	118 (95,2)	62	53 (85,5)
Tag 85	117	99 (84,6)	57	36 (63,2)
Tag 127	111	74 (66,7)	50	19 (38,0)
Tag 169	105	57 (54,3)	45	11 (24,4)
Tag 211	93	44 (47,3)	40	4 (10,0)
Tag 253	84	37 (44,0)	34	2 (5,9)
Tag 295	77	29 (37,7)	27	2 (7,4)
Tag 337	70	27 (38,6)	21	2 (9,5)
Tag 379	60	21 (35,0)	20	1 (5,0)
Tag 421	50	16 (32,0)	15	0 (0,0)
Tag 463	39	12 (30,8)	9	0 (0,0)
Tag 505	30	8 (26,7)	9	0 (0,0)
Tag 547	24	6 (25,0)	8	0 (0,0)
Tag 589	17	5 (29,4)	5	0 (0,0)
Tag 631	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)
Tag 673	9	2 (22,2)	1	0 (0,0)
Tag 715	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 757	5	3 (60,0)	1	0 (0,0)
Tag 799	3	1 (33,3)	1	0 (0,0)
Tag 841	2	1 (50,0)	0	0 (NB)
Tag 883	2	1 (50,0)	0	0 (NB)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum, Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
 Datenschnitt: 03.06.2020
 Abkürzungen: GaCS: Gastric Cancer Subscale; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.6 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric01	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis zu 40 (+ 7) Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Folgende UE werden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten jeglicher UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>UE von besonderem Interesse</p> <p>Zu den UE von besonderem Interesse gehören die interstitielle Lungenerkrankung (ILD), beurteilt durch den Prüfarzt, ein Bewertungskomitee und durch das Bewertungskomitee als medikamentenbedingt eingestuft, eine Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), eine QT-Zeit-Verlängerung und eine infusionsbedingte Reaktion. Für die UE von besonderem Interesse werden jeweils UE, SUE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt.</p> <p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind <p>Die deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analysen aller UE beruhen auf dem Safety Analysis Set. Zum Vergleich der UE zwischen den Behandlungsgruppen wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei der die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Hierbei wurden Kaplan-Meier-Überlebensraten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>berechnet und durch Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt (für UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT in Anhang 4-G). Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein nicht-stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt; die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Ergänzend wurden OR (berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells), RR und RD (mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode) und die zugehörigen 95 %-KI geschätzt; die Darstellung erfolgt in Anhang 4-G. Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Gastric01 deskriptive Auswertungen der UE.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (final) vom 03.06.2020 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric01	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric01 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf dem SAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten,

vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Sicherheit aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

4.3.1.4.1.6.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus RCT

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan N = 125		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 62		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Jegliche UE	125 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	61 (98,4)	0,1 [0,1; 0,2]	1,40 [1,03; 1,92]	0,0492
SUE	56 (44,8)	9,9 [5,6; NB]	16 (25,8)	NE [6,9; NB]	1,33 [0,76; 2,35]	0,3152
Schwere UE	107 (85,6)	0,7 [0,5; 0,7]	35 (56,5)	1,2 [0,6; NB]	1,72 [1,18; 2,53]	0,0045
Nicht schwere UE	124 (99,2)	0,1 [0,1; 0,1]	61 (98,4)	0,1 [0,1; 0,2]	1,32 [0,97; 1,80]	0,1073
UE, die zum Therapieabbruch führten	22 (17,6)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	1,32 [0,45; 3,91]	0,6154
UE, die zum Tod führten	8 (6,4)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,28 [0,27; 6,16]	0,7537

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells
c: p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm;
n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei den Gesamtraten der UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd für die Analyse von jeglichen UE (HR [95 %-KI]: 1,40 [1,03; 1,92]; p = 0,0492) und schweren UE (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,18; 2,53]; p = 0,0045). Die Analysen zu SUE, nicht schweren UE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE, die zum Tod führten, zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

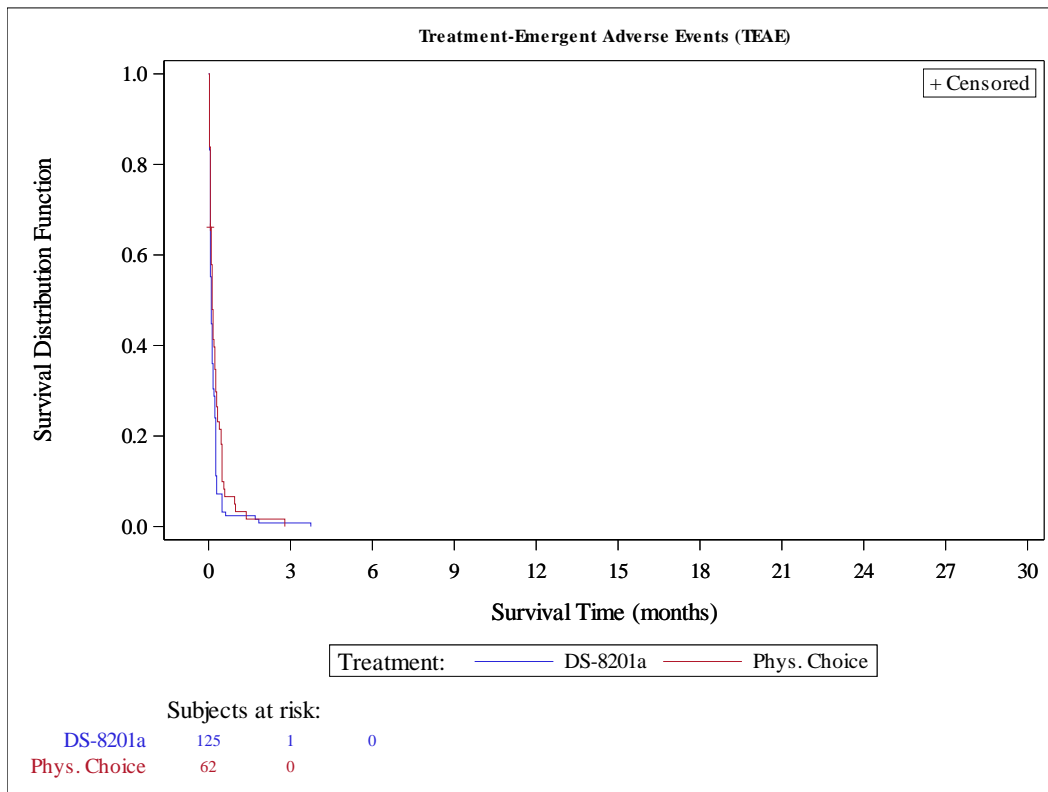


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,1 [0,1; 0,2], HR [KI]: 1,40 [1,03; 1,92], $p = 0,0492$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

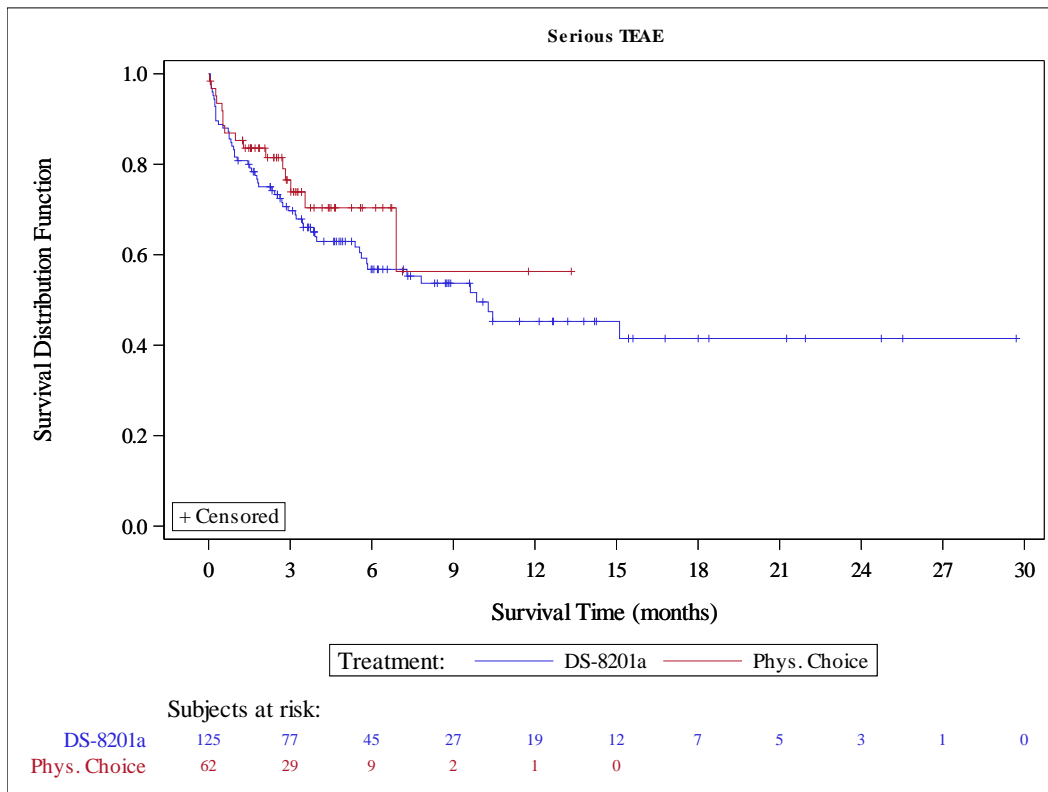


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 9,9 [5,6; NB], Phys. Choice NE [6,9; NB], HR [KI]: 1,33 [0,76; 2,35], p = 0,3152

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

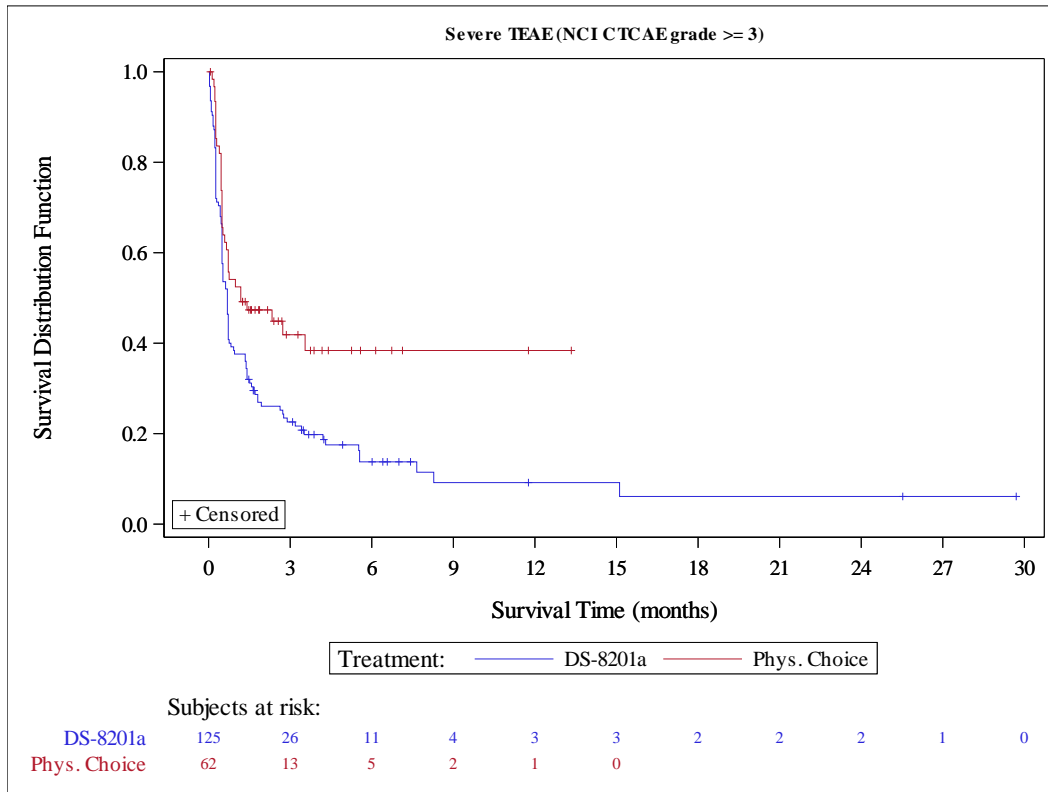


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,7 [0,5; 0,7], Phys. Choice 1,2 [0,6; NB], HR [KI]: 1,72 [1,18; 2,53], $p = 0,0045$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

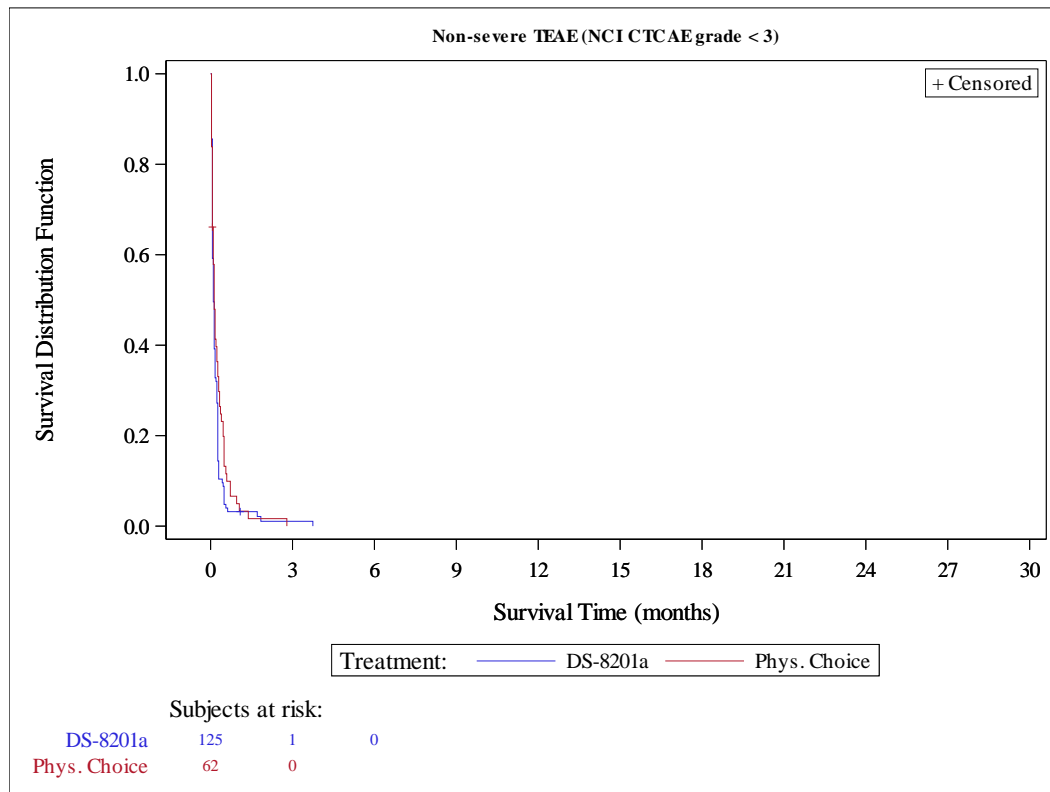


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,1 [0,1; 0,2], HR [KI]: 1,32 [0,97; 1,80], $p = 0,1073$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

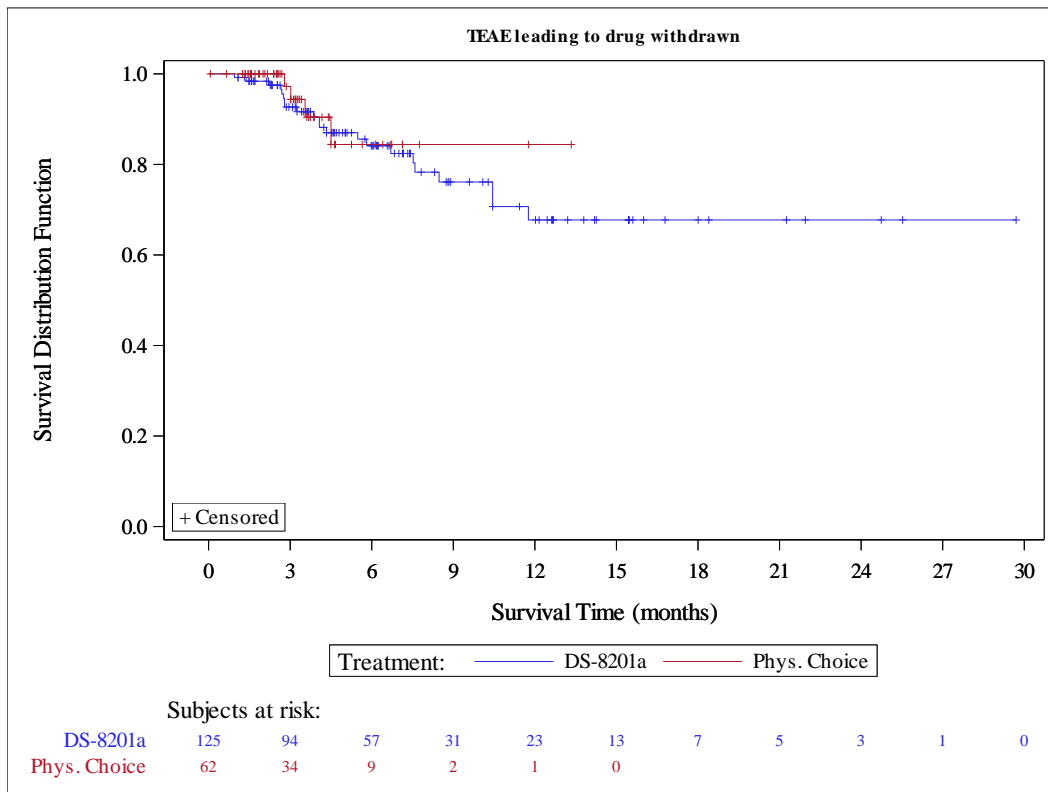


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd NE [NB; NB], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 1,32 [0,45; 3,91], p = 0,6154

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

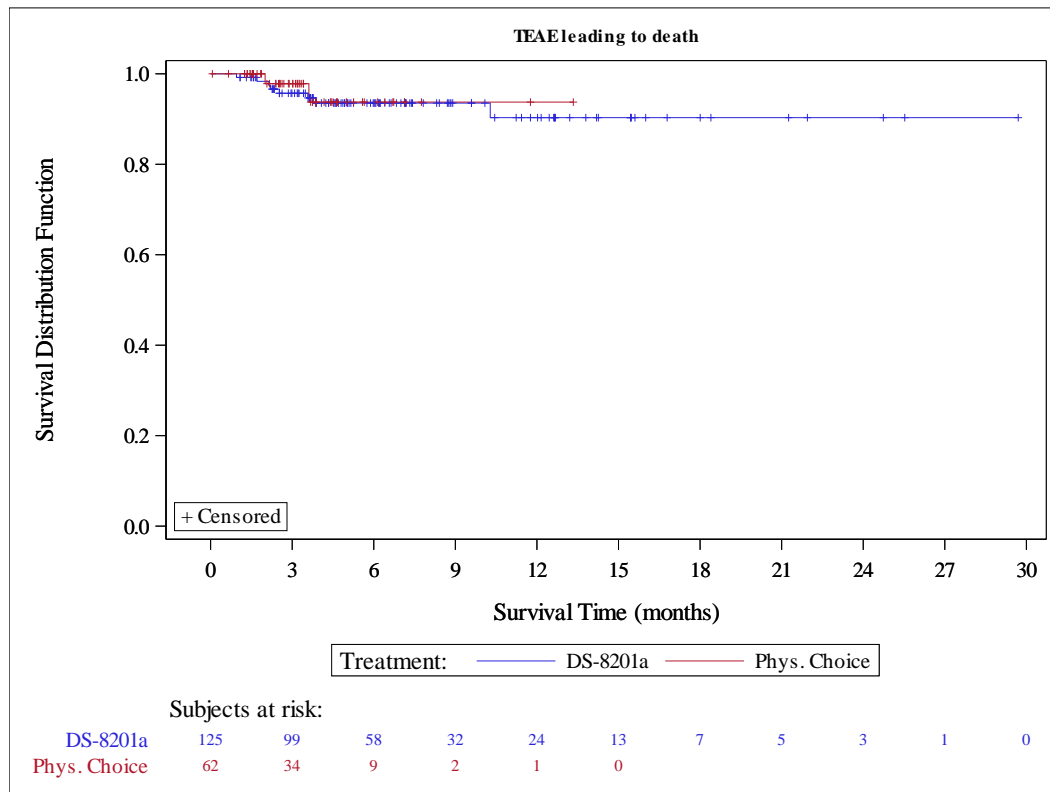


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd NE [NB; NB], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 1,28 [0,27; 6,16], $p = 0,7537$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.6.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
ILD (Prüfarzt)	18 (14,4)	22,3 [22,3; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (Bewertungskomitee)	16 (12,8)	NE [21,0; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (medikamentenbedingt)	16 (12,8)	NE [21,0; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
LVEF-Verringerung	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
QT-Zeit-Verlängerung	1 (0,8)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	0,18 [0,02; 2,09]	0,1271
Infusionsbedingte Reaktion	8 (6,4)	NE [20,3; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,34 [0,27; 6,51]	0,7191

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells
c: p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Da für die Analysen der ILD im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, lässt sich kein HR berechnen. Die ergänzende Analyse des RR zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da sich die Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen im Median um 2 Monate unterscheidet (T-DXd-Arm 5,2 Monate, Vergleichsarm 3,2 Monate) lassen sich binäre Analysemethoden nur sehr eingeschränkt interpretieren. Durch diese eingeschränkte Aussagesicherheit wird hier nicht von einem Nachteil für T-DXd ausgegangen.

Die Analysen zu LVEF-Verringerung, QT-Zeit-Verringerung und infusionsbedingten Reaktionen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
ILD (Prüfarzt)	7 (5,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (Bewertungskomitee)	7 (5,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (medikamentenbedingt)	7 (5,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
QT-Zeit-Verlängerung	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Infusionsbedingte Reaktion	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells
c: p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Wie bei den Gesamtraten der UE von besonderem Interesse beschrieben, kann für die ILD kein HR berechnet werden. Für die schwerwiegenden UE von besonderem Interesse zeigt auch das RR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch die Analysen zur QT-Zeit-Verlängerung und der infusionsbedingten Reaktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die LVEF-Verringerung wird hier nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis aufgetreten ist.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
ILD (Prüfarzt)	2 (1,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (Bewertungskomitee)	3 (2,4)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
ILD (medikamentenbedingt)	3 (2,4)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
QT-Zeit-Verlängerung	1 (0,8)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	0,18 [0,02; 2,09]	0,1271
Infusionsbedingte Reaktion	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells
c: p-Wert aus Log-Rank-Test
Datenschnitt: 03.06.2020
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Wie bei den Gesamtraten der UE von besonderem Interesse beschrieben, kann für die ILD kein HR berechnet werden. Für die schweren UE von besonderem Interesse zeigt auch das RR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch die Analysen zur QT-Zeit-Verlängerung und der infusionsbedingten Reaktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die LVEF-Verringerung wird hier nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis aufgetreten ist.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
ILD (Prüfarzt)	16 (12,8)	NE [22,3; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (Bewertungskomitee)	13 (10,4)	NE [21,0; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
ILD (medikamentenbedingt)	13 (10,4)	NE [21,0; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
QT-Zeit-Verlängerung	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Infusionsbedingte Reaktion	8 (6,4)	NE [20,3; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,34 [0,27; 6,51]	0,7191

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Wie bei den Gesamtraten der UE von besonderem Interesse beschrieben, kann für die ILD kein HR berechnet werden. Für die nicht schweren UE von besonderem Interesse zeigt auch das RR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die ILD nach Bewertungskomitee und die als medikamentenbedingt bewerteten ILD. Bei den ILD nach Prüfarzt zeigt sich beim RR ein statistisch signifikanter Unterschied, welcher aber aufgrund der eingeschränkten Interpretierbarkeit nicht als Nachteil bewertet wird.

Auch die Analysen zur QT-Zeit-Verlängerung und der infusionsbedingten Reaktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die LVEF-Verringerung wird hier nicht dargestellt, da in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis aufgetreten ist.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.6.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % oder 10 Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	77 (61,6)	3,4 [1,8; 4,4]	20 (32,3)	NE [NB; NB]	1,92 [1,17; 3,15]	0,0085
Anämie	71 (56,8)	3,9 [2,0; 6,9]	19 (30,6)	NE [NB; NB]	1,85 [1,11; 3,08]	0,0167
SOC: Augenerkrankungen						
Gesamt	11 (8,8)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	11,6 [11,6; NB]	2,07 [0,45; 9,46]	0,3381
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	104 (83,2)	0,2 [0,1; 0,3]	49 (79,0)	0,4 [0,2; 0,9]	1,21 [0,86; 1,70]	0,3181
Abdominalschmerz	14 (11,2)	NE [NB; NB]	8 (12,9)	NE [NB; NB]	0,49 [0,20; 1,24]	0,1249
Obstipation	31 (24,8)	25,5 [11,3; 25,5]	15 (24,2)	13,0 [NB; NB]	0,76 [0,40; 1,44]	0,3985
Diarrhö	41 (32,8)	NE [13,0; NB]	20 (32,3)	NE [NB; NB]	0,88 [0,51; 1,51]	0,6552
Übelkeit	79 (63,2)	0,3 [0,2; 1,7]	29 (46,8)	NE [0,8; NB]	1,64 [1,07; 2,51]	0,0238
Stomatitis	14 (11,2)	NE [16,8; NB]	3 (4,8)	NE [NB; NB]	1,82 [0,51; 6,44]	0,3456
Erbrechen	33 (26,4)	NE [NB; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	3,31 [1,29; 8,49]	0,0085
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	87 (69,6)	1,4 [0,7; 1,9]	34 (54,8)	2,4 [1,0; NB]	1,31 [0,88; 1,95]	0,1855
Ermüdung	27 (21,6)	NE [NB; NB]	15 (24,2)	NE [NB; NB]	0,81 [0,43; 1,53]	0,5161
Unwohlsein	43 (34,4)	NE [NB; NB]	10 (16,1)	NE [NB; NB]	2,23 [1,12; 4,44]	0,0192

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Ödem peripher	14 (11,2)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Fieber	31 (24,8)	NE [NB; NB]	10 (16,1)	NE [NB; NB]	1,16 [0,57; 2,40]	0,6813
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	22 (17,6)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [6,9; NB]	1,95 [0,66; 5,73]	0,2187
Leberfunktion anomal	10 (8,0)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	4,04 [0,51; 31,79]	0,1517
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	53 (42,4)	9,6 [4,8; 13,7]	14 (22,6)	8,0 [4,9; NB]	1,36 [0,75; 2,47]	0,3145
Nasopharyngitis	11 (8,8)	NE [NB; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	0,61 [0,20; 1,85]	0,3743
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	11 (8,8)	NE [NB; NB]	3 (4,8)	NE [5,9; NB]	1,38 [0,38; 5,00]	0,6234
SOC: Untersuchungen						
Gesamt	102 (81,6)	0,5 [0,3; 0,7]	33 (53,2)	2,8 [0,5; NB]	1,78 [1,20; 2,64]	0,0043
Aspartat-aminotransferase erhöht	12 (9,6)	NE [NB; NB]	3 (4,8)	NE [NB; NB]	1,30 [0,36; 4,72]	0,6867
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (8,8)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,50 [0,32; 7,00]	0,5996
Bilirubin im Blut erhöht	10 (8,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Lymphozytenzahl vermindert	29 (23,2)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	6,18 [1,46; 26,04]	0,0046
Neutrophilenzahl vermindert	79 (63,2)	1,3 [0,7; 3,5]	21 (33,9)	NE [2,8; NB]	1,87 [1,15; 3,04]	0,0105
Thrombozytenzahl vermindert	48 (38,4)	NE [7,8; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	6,68 [2,40; 18,56]	< 0,0001
Gewicht vermindert	19 (15,2)	NE [NB; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	1,33 [0,49; 3,61]	0,5790
Leukozytenzahl vermindert	48 (38,4)	NE [8,1; NB]	21 (33,9)	NE [2,8; NB]	0,99 [0,59; 1,65]	0,9317

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

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	87 (69,6)	0,5 [0,2; 1,5]	34 (54,8)	2,1 [0,6; NB]	1,39 [0,93; 2,07]	0,1107
Appetit vermindert	76 (60,8)	0,8 [0,3; 3,7]	28 (45,2)	6,0 [1,2; NB]	1,47 [0,95; 2,27]	0,0858
Hypalbuminämie	18 (14,4)	NE [NB; NB]	8 (12,9)	NE [NB; NB]	0,84 [0,36; 1,94]	0,6749
Hypokaliämie	10 (8,0)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	0,86 [0,26; 2,80]	0,7964
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	25 (20,0)	NE [14,5; NB]	8 (12,9)	8,5 [5,8; NB]	1,00 [0,44; 2,29]	0,9980
Rückenschmerzen	10 (8,0)	NE [15,4; NB]	3 (4,8)	NE [5,8; NB]	0,84 [0,21; 3,30]	0,7989
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	14 (11,2)	NE [NB; NB]	6 (9,7)	NE [NB; NB]	0,85 [0,32; 2,23]	0,7351
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	26 (20,8)	NE [NB; NB]	18 (29,0)	12,9 [NB; NB]	0,58 [0,32; 1,07]	0,0772
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	13 (10,4)	NE [NB; NB]	7 (11,3)	NE [NB; NB]	0,75 [0,30; 1,91]	0,5516
Schlaflosigkeit	11 (8,8)	NE [NB; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	0,86 [0,29; 2,50]	0,7780
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	39 (31,2)	22,3 [10,4; NB]	13 (21,0)	9,0 [NB; NB]	0,94 [0,49; 1,80]	0,8538
Pneumonitis	11 (8,8)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	51 (40,8)	10,9 [7,0; 20,4]	17 (27,4)	NE [NB; NB]	1,20 [0,68; 2,09]	0,5224
Alopezie	28 (22,4)	NE [NB; NB]	9 (14,5)	NE [NB; NB]	1,46 [0,69; 3,09]	0,3197
Pruritus	10 (8,0)	NE [16,8; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,44 [0,30; 6,80]	0,6471

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

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamt	6 (4,8)	NE [NB; NB]	7 (11,3)	NE [NB; NB]	0,37 [0,12; 1,11]	0,0649
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	6 (4,8)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	0,55 [0,15; 1,98]	0,3549
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	14 (11,2)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	5,13 [0,67; 39,52]	0,0803
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	7 (5,6)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	0,60 [0,17; 2,11]	0,4207
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	9 (7,2)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [6,9; NB]	0,64 [0,19; 2,17]	0,4685
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	12 (9,6)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	3,94 [0,51; 30,61]	0,1579
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	18 (14,4)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	7,16 [0,95; 54,04]	0,0259
Appetit vermindert	13 (10,4)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	5,12 [0,66; 39,48]	0,0813

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

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	8 (6,4)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	1,92 [0,23; 16,11]	0,5394
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Tabelle 4-68: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	53 (42,4)	9,9 [5,6; NB]	14 (22,6)	NE [NB; NB]	1,61 [0,89; 2,91]	0,1137
Anämie	48 (38,4)	11,7 [5,8; NB]	14 (22,6)	NE [NB; NB]	1,40 [0,77; 2,56]	0,2710
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	23 (18,4)	NE [14,8; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	1,71 [0,64; 4,59]	0,2812
Übelkeit	7 (5,6)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	2,99 [0,36; 24,87]	0,2852
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	14 (11,2)	NE [NB; NB]	5 (8,1)	NE [NB; NB]	1,23 [0,44; 3,44]	0,6886
Ermüdung	9 (7,2)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	2,22 [0,48; 10,29]	0,2943
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	12 (9,6)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [6,9; NB]	0,83 [0,26; 2,69]	0,7568

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

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	13 (10,4)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	3,98 [0,51; 30,90]	0,1534
SOC: Untersuchungen						
Gesamt	79 (63,2)	2,7 [0,7; 3,7]	18 (29,0)	NE [NB; NB]	2,27 [1,36; 3,79]	0,0013
Lymphozytenzahl vermindert	15 (12,0)	NE [NB; NB]	1 (1,6)	NE [NB; NB]	5,23 [0,68; 40,20]	0,0760
Neutrophilenzahl vermindert	62 (49,6)	4,2 [1,9; NB]	14 (22,6)	NE [NB; NB]	2,18 [1,22; 3,89]	0,0070
Thrombozytenzahl vermindert	14 (11,2)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	3,08 [0,70; 13,62]	0,1194
Leukozytenzahl vermindert	26 (20,8)	NE [NB; NB]	7 (11,3)	NE [NB; NB]	1,59 [0,69; 3,68]	0,2746
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	28 (22,4)	NE [NB; NB]	12 (19,4)	NE [NB; NB]	0,97 [0,49; 1,93]	0,9338
Appetit vermindert	21 (16,8)	NE [NB; NB]	8 (12,9)	NE [NB; NB]	1,14 [0,50; 2,60]	0,7490
Hypokaliämie	5 (4,0)	NE [NB; NB]	4 (6,5)	NE [NB; NB]	0,47 [0,12; 1,77]	0,2524
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	7 (5,6)	NE [NB; NB]	2 (3,2)	NE [NB; NB]	1,29 [0,26; 6,32]	0,7561
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus Log-Rank-Test Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric01) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.3.1.4.1.6.4 Sicherheit – Fazit

Für jegliche UE liegt die untere Grenze des Konfidenzintervalls unter der Relevanzschwelle und ist somit nicht klinisch relevant. Die schweren UE im T-DXd-Arm werden zu einem großen Teil durch UE, die die Blutwerte betreffen, ausgemacht (Lymphozytenzahl erniedrigt 12 %, Neutrophilenzahl erniedrigt 49,6 %, Thrombozytenzahl vermindert 11,2 %). Den Gesundheitszustand des Patienten können diese Ereignisse insofern beeinflussen, dass neutropenisches Fieber auftritt. Dies trat im T-DXd-Arm nur bei einem Patienten auf. Schlechte Blutwerte können insofern die Behandlung beeinflussen, als dass es zu einer Dosisreduktion oder –unterbrechung kommen kann. Im schlimmsten Fall muss die Behandlung abgebrochen werden. In der Regel sind niedrige Blutwerte jedoch gut behandelbar.

Des Weiteren sind unter T-DXd mehr Patient*innen von Übelkeit betroffen als unter einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, wie die Analyse der UE nach SOC und PT zeigt. Bezüglich schwerer UE nach SOC und PT ist der Unterschied im PT „Übelkeit“ jedoch nicht signifikant. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, die typische Nebenwirkungen von Anti-Tumortherapien darstellen, sind gut handhabbar und können durch eine geeignete antiemetische medikamentöse Prophylaxe minimiert werden (15).

Generell ist bei einer Behandlung mit T-DXd ein mögliches Risiko für das Auftreten von ILD zu berücksichtigen (1). ILD war in der Studie DESTINY-Gastric 01 als UE von besonderem Interesse definiert. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric 01 lassen jedoch keine aussagekräftigen Rückschlüsse zu, sodass hier nicht von einem Nachteil für T-DXd ausgegangen wird. In der klinischen Praxis hat sich die therapiebedingte ILD, obwohl potenziell schwerwiegende und lebensbedrohliche Verläufe möglich sind, als gut behandelbar erwiesen, sofern rechtzeitig eine korrekte Diagnose gestellt wird, eine frühzeitige und adäquate Behandlung erfolgt und der Patient bzw. die Patientin engmaschig überwacht wird (13). Um das Risiko zu minimieren, sollte vor Behandlungsbeginn geprüft werden, ob eine erhöhte Risikokonstellation für das Auftreten von ILD besteht – beispielsweise bei ILD/Pneumonitis in der Vorgeschichte – und T-DXd daher gar nicht erst eingesetzt bzw. die Gabe besonders streng überwacht werden sollte (14).

Die Analyse der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt für die Studie DESTINY-Gastric 01 zwar einen größeren Anteil an Therapieabbrüchern bei Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (17,6 % vs. 6,5 %), dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

In den Endpunkten zur Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.4.1.5) kann kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden. Dies deutet zusätzlich darauf hin, dass UE die Lebensqualität der Patient*innen nicht einschränken. Zusammenfassend führen die Unterschiede in den Behandlungsarmen nicht zu fazitrelevanten Unterschieden bei den UE, die

zum Therapieabbruch führten oder den UE, die zum Tod führten, weshalb die Ergebnisse zu schweren UE, die überwiegend durch hämatologische UE bedingt sind, ebenso nicht als fazitrelevant eingestuft werden.

Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von T-DXd auch von der EMA als akzeptabel und handhabbar bewertet (59).

4.3.1.4.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.4.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für DESTINY-Gastric01

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren	Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
Mortalität																				
OS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.
Morbidität																				
PFS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.
<i>Tumoransprechen</i>																				
ORR	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.
Prozentuale Veränderung der SLD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
DCR	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.
TTR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
DOR	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.
<i>EQ-5D-5L VAS</i>																				
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren	Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																				
Scores des FACT-Ga	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
Sicherheit																				
UE	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
UE von besonderem Interesse	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
UE nach SOC und PT	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala																				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen wurden wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben berechnet und im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Gastric01

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
Mortalität																	
OS	0,6851	0,1160	0,2640	0,5774	0,8045	0,0136	0,8694	0,2121	0,8166	0,0194	0,0390	0,7964	0,0143	0,0234	0,4215	0,7532	0,5709
Morbidität																	
PFS	0,8944	0,4591	0,5740	0,5709	0,3937	0,0238	0,8556	0,2289	0,7973	0,1438	0,7571	0,5596	0,2596	0,3414	0,1890	0,0627	0,5722
<i>Tumoransprechen</i>																	
Bestätigte ORR	0,9253	0,7969	0,1742	0,4064	0,4093	0,0204	0,9049	0,1579	0,9535	0,3894	0,3186	0,7239	0,7223	0,8968	0,7205	0,7736	0,4733
ORR	0,5585	0,9266	0,0987	0,6776	0,3685	0,0382	0,8577	0,2902	0,9522	0,7782	0,6820	0,3559	0,2789	0,4691	0,6614	0,5635	0,4351
Prozentuale Veränderung der SLD	0,5933	0,9552	0,0445	0,8133	0,3247	0,0533	0,5164	0,1700	0,4293	0,4020	0,1154	0,4285	0,7667	0,4764	0,4392	0,9033	0,3644
Bestätigte DCR	0,6742	0,7867	0,4232	0,7862	0,9816	0,2925	0,5727	0,6249	0,8572	0,3962	0,6673	0,3584	0,3542	0,2015	0,6929	0,0407	0,6559
DCR	0,5597	0,7833	0,3690	0,9027	0,9088	0,3751	0,5944	0,8508	0,8873	0,3704	0,6280	0,3258	0,3186	0,1727	0,6662	0,0504	0,6699
Bestätigte TTR	0,8516	0,9738	0,1646	0,6241	0,5507	0,0542	0,8646	0,9999	0,6969	0,9857	0,9888	0,5811	0,5583	0,7945	0,9859	0,5575	0,3673

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
TTR	0,8096	0,8139	0,0840	0,9302	0,4764	0,0869	0,9468	0,9998	0,6909	0,7767	0,4267	0,2319	0,2405	0,5156	0,9821	0,4146	0,3058
Bestätigte DOR	0,8823	0,7240	0,9921	0,5692	0,1482	0,7929	0,9921	NB	0,5016	NB	NB	0,7043	0,9756	0,8123	NB	0,8829	0,5300
DOR	0,9098	0,7708	0,9919	0,9533	0,1470	0,5137	0,9921	NB	0,4765	0,9941	0,9940	0,6253	0,9353	0,8942	0,9938	0,7830	0,4265
<i>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 %</i>																	
EQ-5D-5L VAS	0,0409	0,3107	0,5312	0,6930	0,3864	0,2208	0,6827	0,1271	0,7404	0,4503	0,4360	0,3056	0,5703	0,8106	0,4212	0,8595	0,7235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																	
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 %</i>																	
FACT-Ga	0,0237	0,5055	0,6032	0,6911	0,9144	0,9871	0,9884	0,5062	0,9885	0,5696	0,9860	0,4822	0,8925	0,7598	0,9879	0,2423	0,4525
FACT-G	0,1984	0,4878	0,9559	0,2670	0,7164	0,1178	0,9880	0,7036	0,9880	0,5127	0,9858	0,4032	0,2744	0,2638	0,9885	0,3192	0,6629
GaCS	0,1321	0,9246	0,4849	0,2753	0,6001	0,6610	0,5420	0,7634	0,2425	0,3027	0,5778	0,8987	0,6983	0,6987	0,9827	0,4167	0,3647
Sicherheit																	
<i>Gesamtraten UE</i>																	
UE	0,7684	0,8081	0,5792	0,4381	0,9970	0,8946	0,8768	0,0493	0,4863	0,0467	0,1649	0,9330	0,7752	0,4991	0,3343	0,1480	0,6151

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
SUE	0,7479	0,8387	0,7335	0,1238	0,5430	0,0352	0,9852	0,9596	0,9454	0,9899	0,7145	0,5381	0,6614	0,2610	0,2998	0,5117	0,6315
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	0,3233	0,7547	0,9744	0,4443	0,7410	0,8450	0,8903	0,0378	0,2963	0,0132	0,1633	0,7016	0,8080	0,1660	0,1327	0,3461	0,4352
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,8138	0,7141	0,7240	0,2133	0,5370	0,7615	0,7756	0,2647	0,7686	0,1750	0,1385	0,9500	0,1232	0,0314	0,9603	0,3799	0,8179
UE, die zum Tod führten	0,4008	1,0000	0,9932	0,9923	0,6392	0,9930	0,9949	0,6096	1,0000	0,2301	0,9943	0,7869	0,9921	0,9917	0,9948	0,9930	0,9927
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,8455	0,6402	0,9913	0,8619	0,5109	0,7489	0,9910	0,9859	0,5615	0,9917	0,9906	0,3732	0,9838	0,9064	0,3018	0,6488	0,9915
<i>UE von besonderem Interesse – jegliche UE</i>																	
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	0,9999	1,0000	0,9997	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9997	0,9999	0,9998	0,9998	0,9999	0,9999

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
ILD (Bewertungskomitee)	0,9999	1,0000	0,9997	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9997	0,9999	0,9998	0,9998	0,9999	0,9999
ILD (Prüfarzt)	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9997	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999
Infusionsbedingte Reaktion	0,9932	0,6899	0,6638	0,9940	0,9939	0,3801	0,1493	1,0000	0,9933	0,9937	0,9933	0,9935	0,4012	0,3000	0,9944	0,4380	0,9929
LVEF-Verringerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
QT-Zeit-Verlängerung	0,9998	1,0000	0,9965	0,9973	0,9965	0,9970	0,9982	1,0000	0,9963	0,9998	0,9998	0,9977	0,9966	0,9958	0,9998	0,9965	0,9985
<i>UE von besonderem Interesse – SUE</i>																	
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	1,0000	1,0000	0,9997	0,9999	0,9996	0,9998	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9987
ILD (Bewertungskomitee)	1,0000	1,0000	0,9997	0,9999	0,9996	0,9998	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9987
ILD (Prüfarzt)	1,0000	1,0000	0,9997	0,9999	0,9996	0,9998	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9998	0,9999	0,9999	1,0000	0,9986

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
Infusionsbedingte Reaktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
LVEF-Verringerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
QT-Zeit-Verlängerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
<i>UE von besonderem Interesse – nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)</i>																	
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	1,0000	1,0000	0,9998	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	1,0000
ILD (Bewertungskomitee)	1,0000	1,0000	0,9998	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998	1,0000
ILD (Prüfarzt)	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9997	0,9998	0,9998	0,9998	0,9999	0,9999
Infusionsbedingte Reaktion	0,9932	0,6899	0,6638	0,9940	0,9939	0,3801	0,1493	1,0000	0,9933	0,9937	0,9933	0,9935	0,4012	0,3000	0,9944	0,4380	0,9929

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
LVEF-Verringerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
QT-Zeit-Verlängerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
<i>UE von besonderem Interesse – schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>																	
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	0,9989	1,0000	0,9987	0,9998	0,9988	0,9999	0,9990	1,0000	0,9988	0,9989	0,9988	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9992
ILD (Bewertungskomitee)	0,9989	1,0000	0,9987	0,9998	0,9988	0,9999	0,9990	1,0000	0,9988	0,9989	0,9988	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9992
ILD (Prüfarzt)	0,9991	1,0000	0,9989	0,9999	0,9990	0,9999	0,9992	1,0000	0,9991	0,9992	0,9991	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9993
Infusionsbedingte Reaktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
LVEF-Verringerung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
QT-Zeit-Verlängerung	0,9998	1,0000	0,9965	0,9973	0,9965	0,9970	0,9982	1,0000	0,9963	0,9998	0,9998	0,9977	0,9966	0,9958	0,9998	0,9965	0,9985
<i>UE nach SOC und PT</i>																	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,4955	0,4865	0,4280	0,0594	0,5117	0,6303	0,9163	0,4695	0,6789	0,4045	0,6986	0,3201	0,8670	0,7968	0,2876	0,2454	0,7836
PT: Anämie	0,4380	0,6778	0,5792	0,0755	0,6111	0,5929	0,8162	0,5180	0,6332	0,2558	0,7587	0,1533	0,5255	0,5587	0,3684	0,3807	0,7582
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	0,1909	0,5240	0,8683	0,2956	0,4334	0,1068	0,2949	0,2315	0,2618	0,1162	0,9082	0,3732	0,8228	0,8761	0,1171	0,4100	0,5319
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Erbrechen	0,9909	0,7446	0,3121	0,4252	0,2360	0,9890	0,9889	0,8339	0,8597	0,9997	0,9889	0,5236	0,8380	0,9323	0,9887	0,1227	0,9910

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Unwohlsein	0,9997	0,3289	0,3949	0,3435	0,4841	0,1786	0,3402	0,8713	0,2525	0,0388	0,3334	0,9824	0,0752	0,1809	0,9852	0,5387	0,8459
SOC: Untersuchungen	0,0979	0,7334	0,4915	0,7715	0,1520	0,9859	0,1746	0,5681	0,2450	0,0371	0,3659	0,0354	0,2879	0,9082	0,5417	0,1563	0,2808
PT: Lymphozytenzahl vermindert	0,9995	0,9571	0,5390	0,5648	0,7656	0,2558	0,9916	0,7912	0,3977	0,9913	0,9894	0,9904	0,8505	0,7698	0,9912	0,5065	0,9916
PT: Neutrophilenzahl vermindert	0,9465	0,1912	0,5681	0,1057	0,7540	0,3840	0,5986	0,3657	0,2302	0,0821	0,0364	0,1070	0,0481	0,1537	0,0803	0,0871	0,0895
PT: Thrombozytenzahl vermindert	0,1090	0,9787	0,5690	0,9887	0,2017	0,7338	0,9883	0,3706	0,9898	0,1954	0,5377	0,8911	0,5384	0,6485	0,9877	0,9895	0,9904

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

DESTINY-Gastric01	Region	Vorangegangene Therapielinien	Alter	Geschlecht	ECOG PS	HER2-Status (Zentrallabor)	Lage des primären Tumors	Histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Vorherige vollständige Gastrektomie	Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie	Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie	Vorherige Therapie mit Nivolumab	Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor	Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar	Lebermetastasen	Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren
<i>SUE nach SOC und PT</i>																	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,9932	0,9999	0,9921	0,9935	0,9912	0,9903	0,9995	1,0000	0,9914	0,9931	0,9922	0,9922	0,9901	0,9930	0,9933	0,9909	0,9909
<i>Schwere UE nach SOC und PT</i>																	
SOC: Untersuchungen	0,1768	0,2580	0,2121	0,8221	0,2757	0,7071	0,4121	0,4044	0,1657	0,8652	0,7191	0,8069	0,0673	0,0490	0,5123	0,0804	0,3848
PT: Neutrophilenzahl vermindert	0,7003	0,2558	0,2686	0,5846	0,3956	0,6668	0,5607	0,6398	0,2087	0,9192	0,4644	0,6135	0,2015	0,1617	0,1205	0,1753	0,0903
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; NB: Nicht bestimmbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala																	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden in Anhang 4-G abgelegt.

4.3.1.4.2.1 Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion p-Wert ^c
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	
HER2-Status (Zentrallabor)						
IHC 3+	60/96 (62,5)	12,8 [10,8; 16,4]	38/47 (80,9)	8,6 [5,8; 10,4]	0,47 [0,31; 0,71] 0,0003	0,0136
IHC 2+/ISH+	24/29 (82,8)	10,1 [5,4; 13,1]	11/15 (73,3)	9,2 [3,9; 20,0]	1,48 [0,70; 3,16] 0,3052	
Vorherige vollständige Gastrektomie						
Ja	13/22 (59,1)	15,6 [7,7; NB]	9/9 (100,0)	8,4 [1,6; 10,7]	0,17 [0,06; 0,50] 0,0003	0,0194

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion p-Wert ^c
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	
Nein	71/103 (68,9)	11,5 [9,1; 14,3]	40/53 (75,5)	9,2 [5,8; 10,8]	0,72 [0,49; 1,06] 0,0951	
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie						
Ja	15/30 (50,0)	15,7 [12,5; NB]	9/10 (90,0)	7,9 [1,6; 11,7]	0,23 [0,10; 0,55] 0,0003	0,0390
Nein	69/95 (72,6)	10,6 [8,3; 13,0]	40/52 (76,9)	9,1 [6,4; 10,5]	0,74 [0,50; 1,10] 0,1381	
Vorherige Therapie mit Nivolumab						
Ja	18/33 (54,5)	18,0 [12,5; 21,2]	14/15 (93,3)	8,6 [3,4; 10,4]	0,27 [0,13; 0,56] 0,0002	0,0143
Nein	66/92 (71,7)	10,8 [8,6; 13,0]	35/47 (74,5)	9,1 [6,9; 10,8]	0,79 [0,53; 1,20] 0,2693	
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie						
Ja	25/44 (56,8)	17,0 [12,5; 21,2]	15/17 (88,2)	8,6 [3,6; 10,7]	0,34 [0,17; 0,65] 0,0007	0,0234
Nein	59/81 (72,8)	10,6 [8,2; 13,0]	34/45 (75,6)	9,1 [6,9; 10,8]	0,82 [0,53; 1,25] 0,3476	
a: Berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Es ergaben sich für den Endpunkt OS Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale HER2-Status (Zentrallabor) zu Baseline, vorherige vollständige Gastrektomie, vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie, vorherige Therapie mit Nivolumab und vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitor oder einer anderen immunonkologischen Therapie.

Bezüglich des Merkmals HER2-Status (Zentrallabor) zu Baseline ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zwischen den Behandlungsgruppen bei Patient*innen mit IHC 3+ zugunsten T-DXd, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Bei Patient*innen mit

HER2-Status IHC 2+/ISH+ war der Unterschied nicht signifikant. Sowohl bei Patient*innen mit als auch ohne vorherige vollständige Gastrektomie war ein Vorteil von T-DXd bezüglich des OS beobachtbar; dieser war signifikant für Patient*innen mit vorheriger vollständiger Gastrektomie. Auch in den Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien waren die Effekte immer gleichgerichtet zu denen der Hauptanalyse; die Ergebnisse waren durchweg bei denjenigen Patient*innen signifikant, welche die entsprechende Vortherapie erhalten haben. Insgesamt wird von keinen fazitrelevanten Effekten ausgegangen.

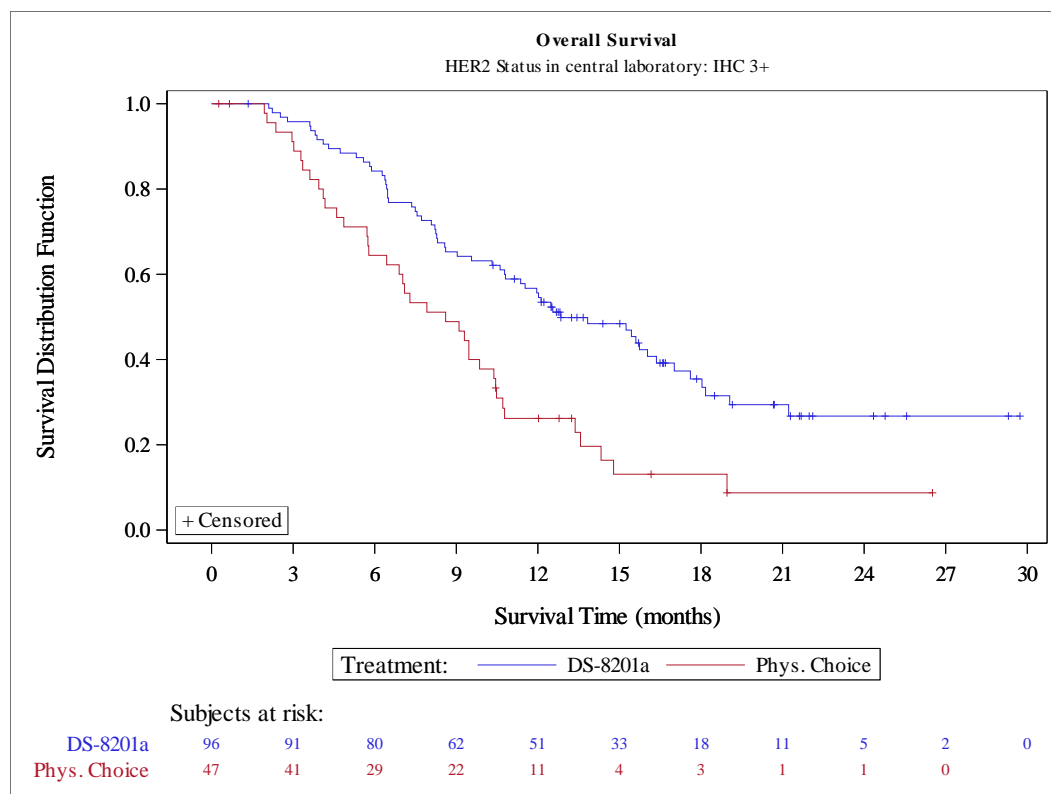


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe HER2-Status IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 12,8 [10,8; 16,4], Phys. Choice 8,6 [5,8; 10,4], HR [KI]: 0,47 [0,31; 0,71], $p = 0,0003$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

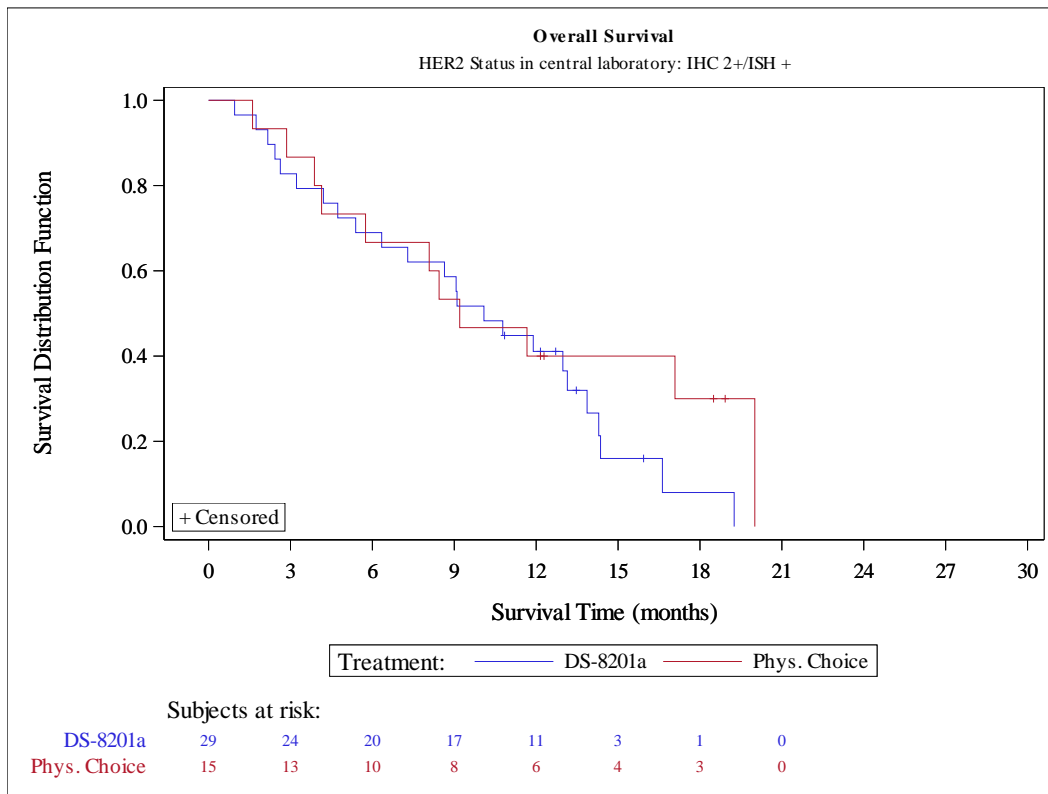


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 10,1 [5,4; 13,1], Phys. Choice 9,2 [3,9; 20,0], HR [KI]: 1,48 [0,70; 3,16], p = 0,3052

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

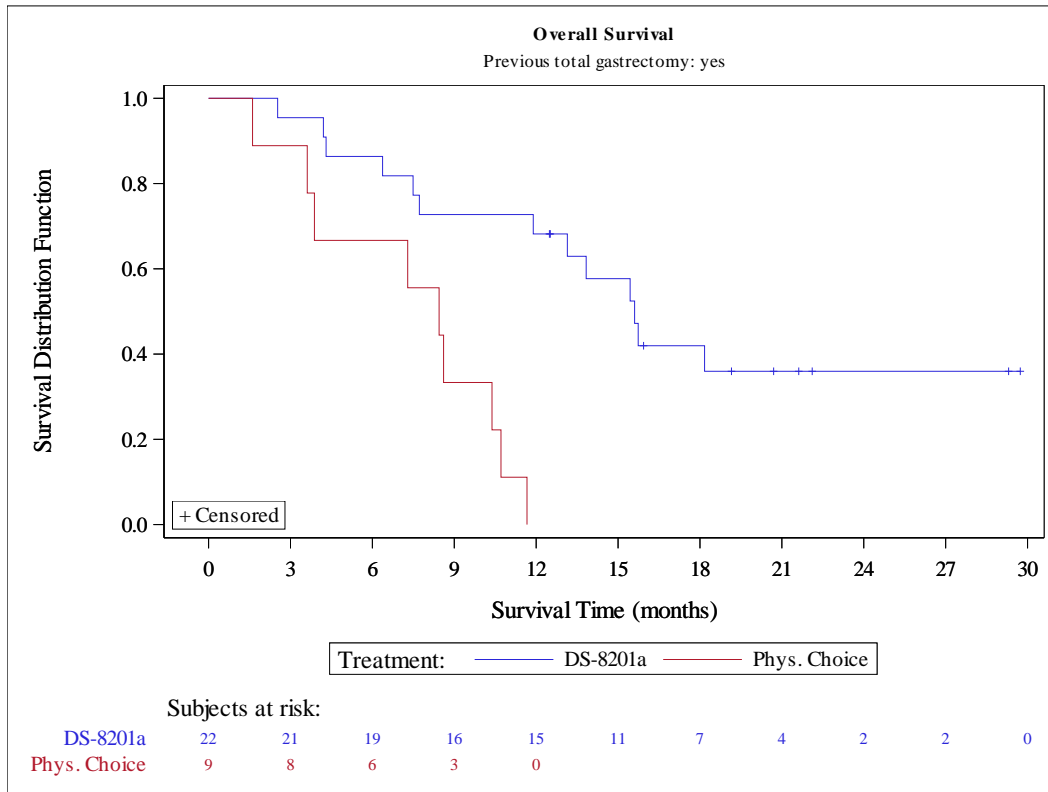


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 15,6 [7,7; NB], Phys. Choice 8,4 [1,6; 10,7], HR [KI]: 0,17 [0,06; 0,50], p = 0,0003

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

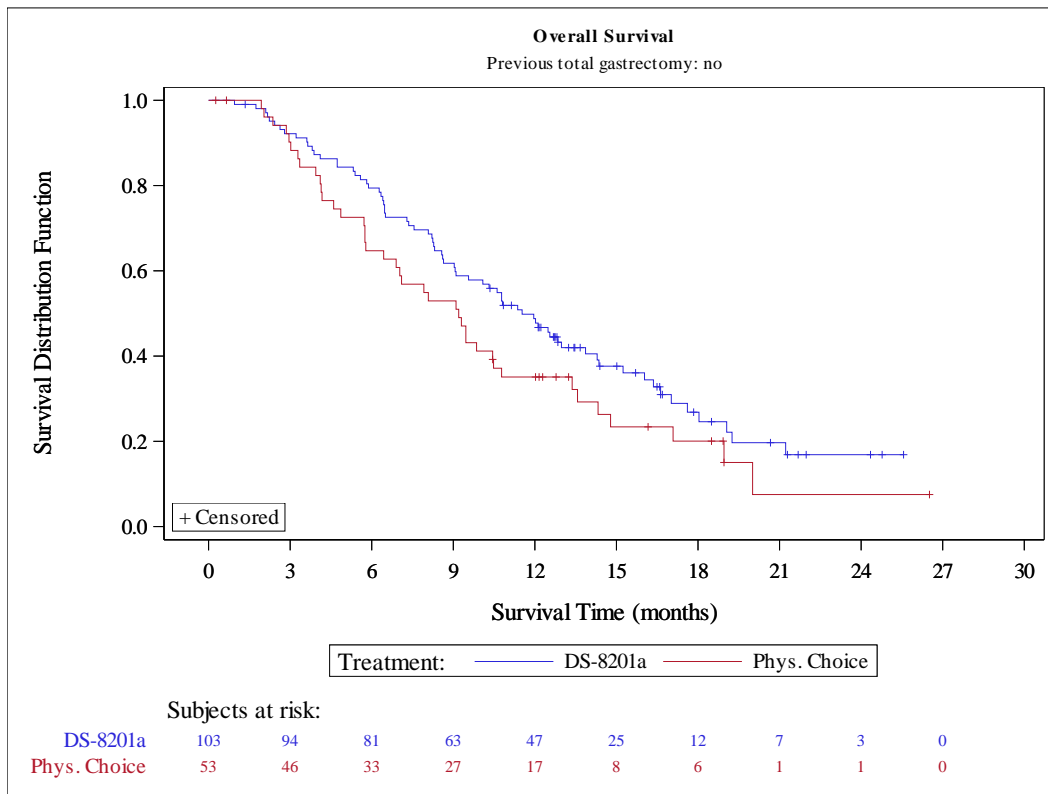


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 11,5 [9,1; 14,3], Phys. Choice 9,2 [5,8; 10,8], HR [KI]: 0,72 [0,49; 1,06], p = 0,0951

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice:

Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

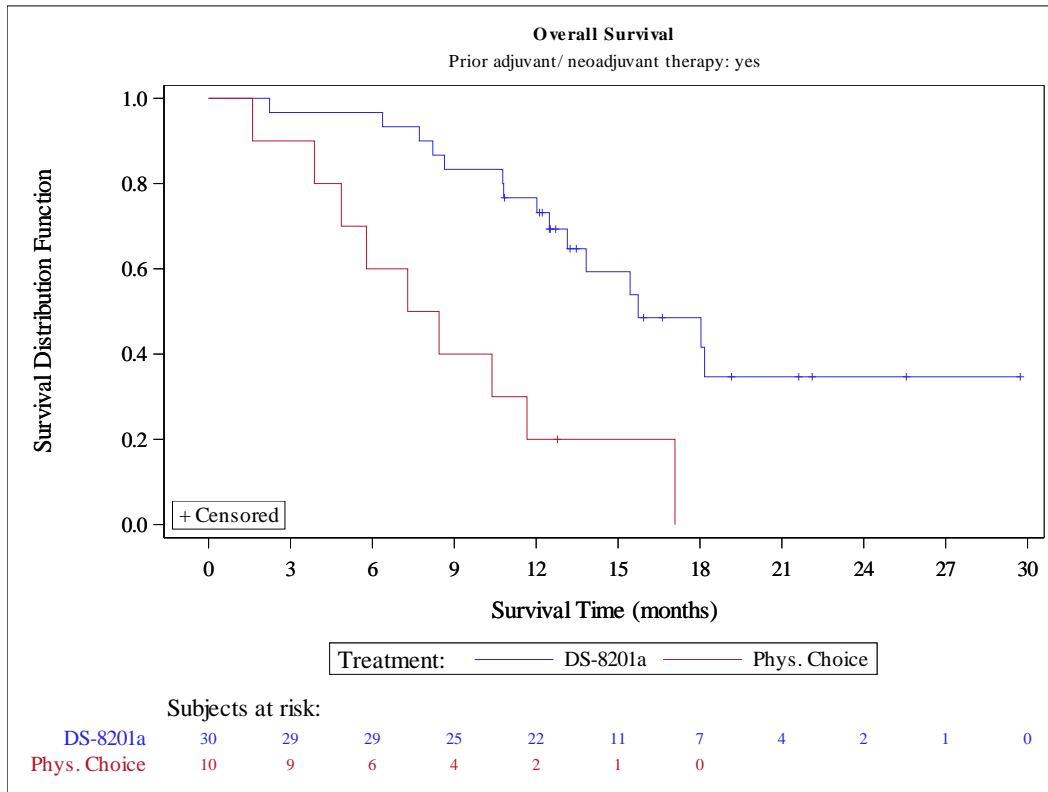


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 15,7 [12,5; NB], Phys. Choice 7,9 [1,6; 11,7], HR [KI]: 0,23 [0,10; 0,55], p = 0,0003
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

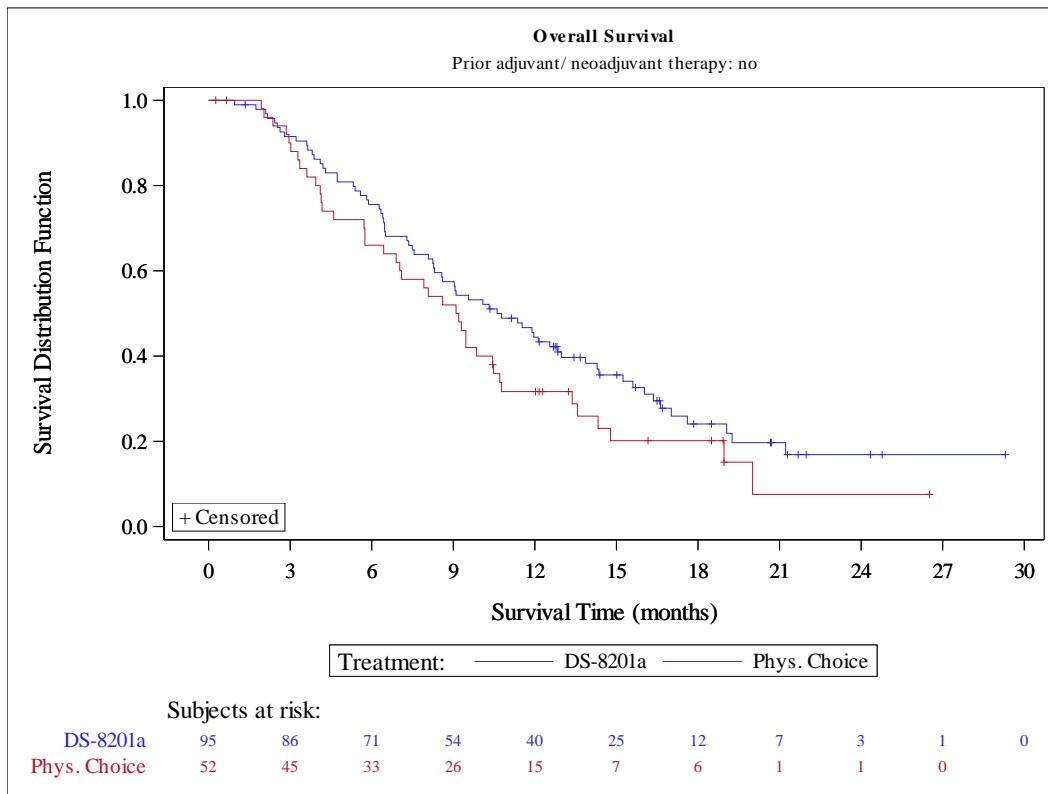


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 10,6 [8,3; 13,0], Phys. Choice 9,1 [6,4; 10,5], HR [KI]: 0,74 [0,50; 1,10], p = 0,1381
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
 Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

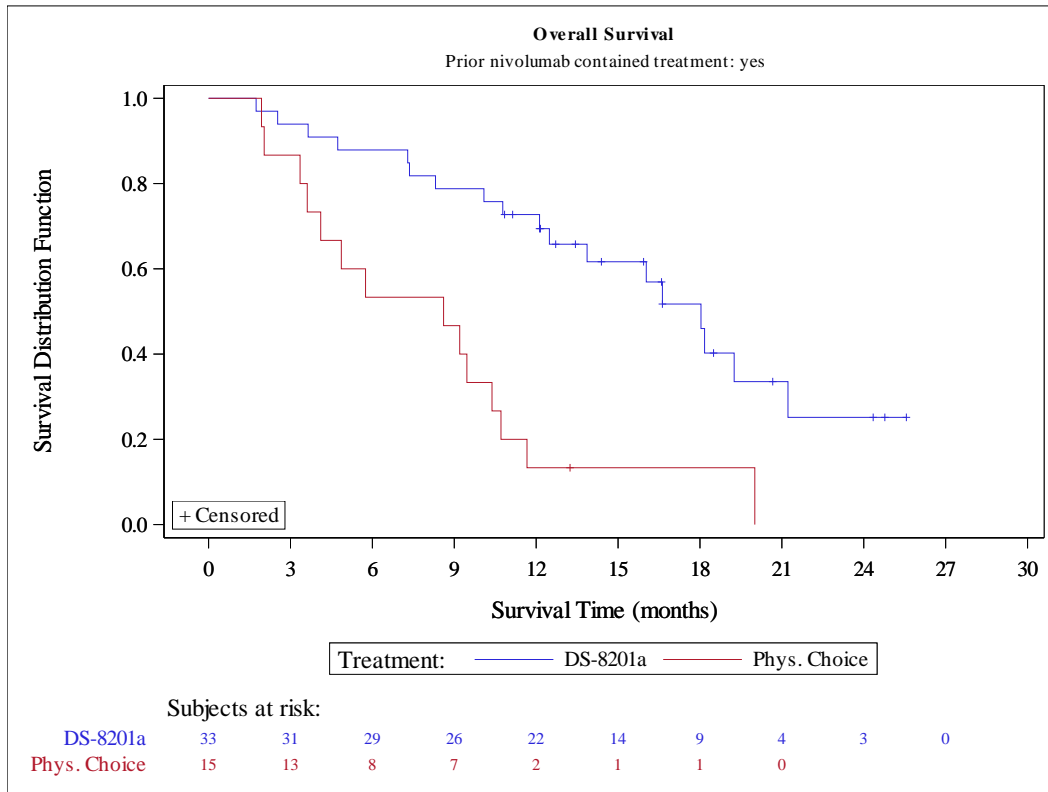


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit Nivolumab Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 18,0 [12,5; 21,2], Phys. Choice 8,6 [3,4; 10,4], HR [KI]: 0,27 [0,13; 0,56], p = 0,0002

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

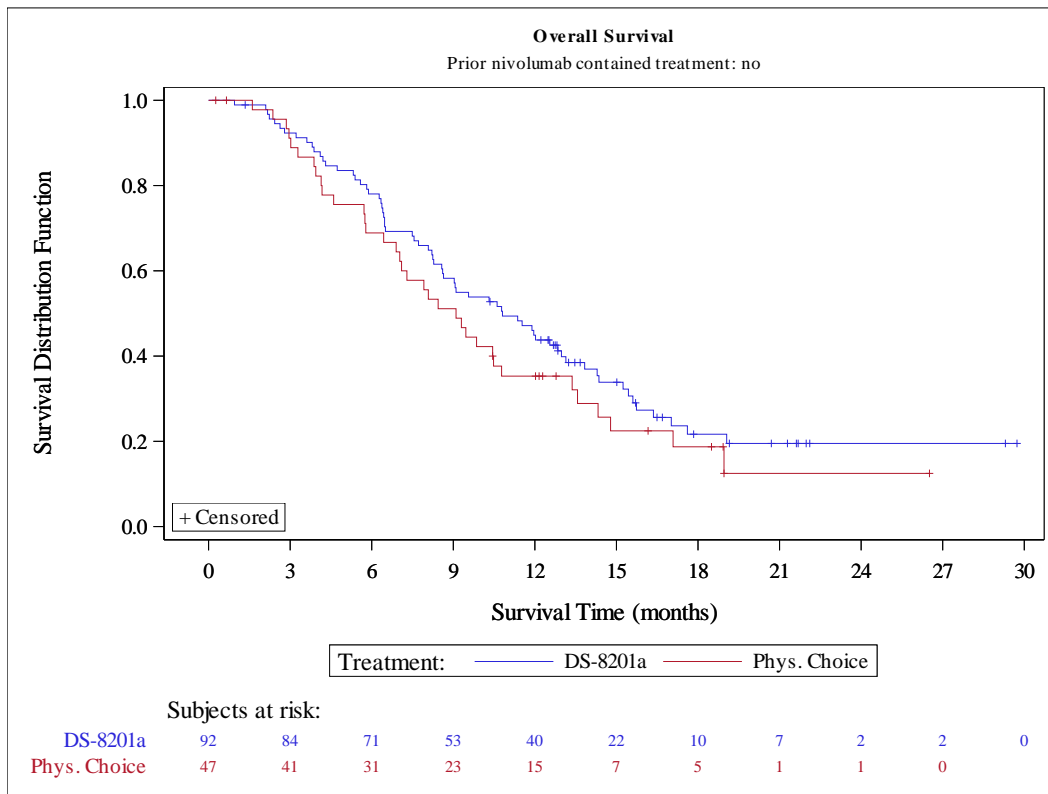


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit Nivolumab Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 10,8 [8,6; 13,0], Phys. Choice 9,1 [6,9; 10,8], HR [KI]: 0,79 [0,53; 1,20], p = 0,2693

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

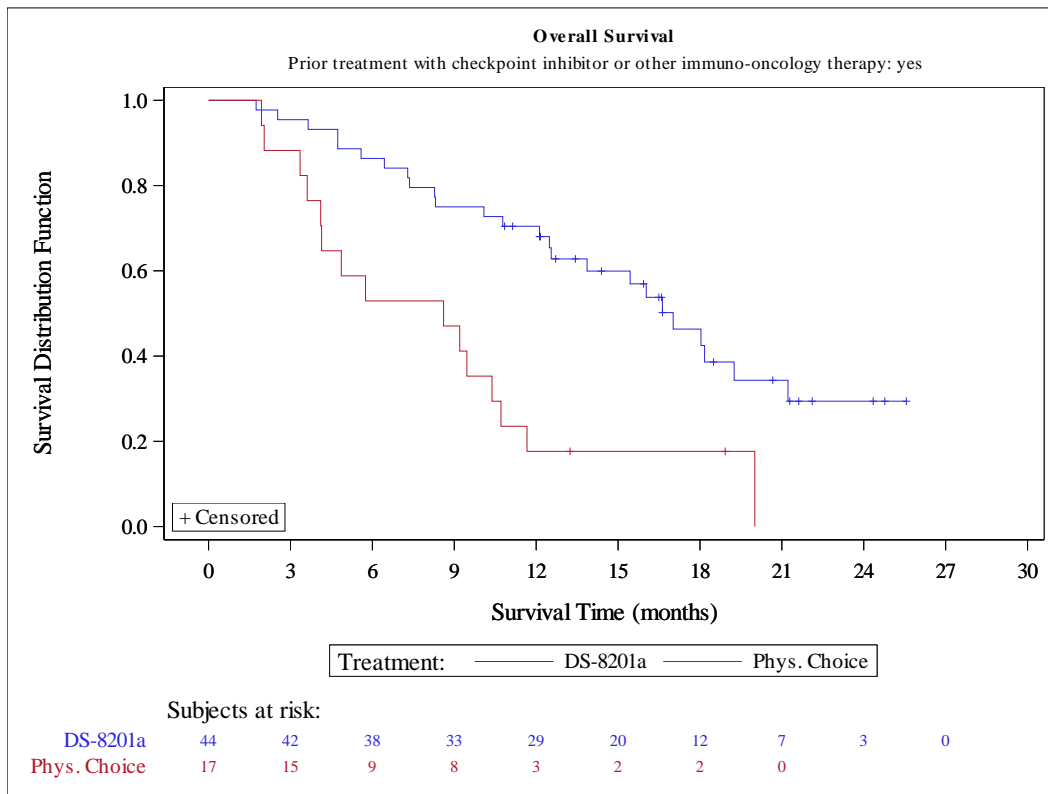


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 17,0 [12,5; 21,2], Phys. Choice 8,6 [3,6; 10,7], HR [KI]: 0,34 [0,17; 0,65], p = 0,0007
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
 Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

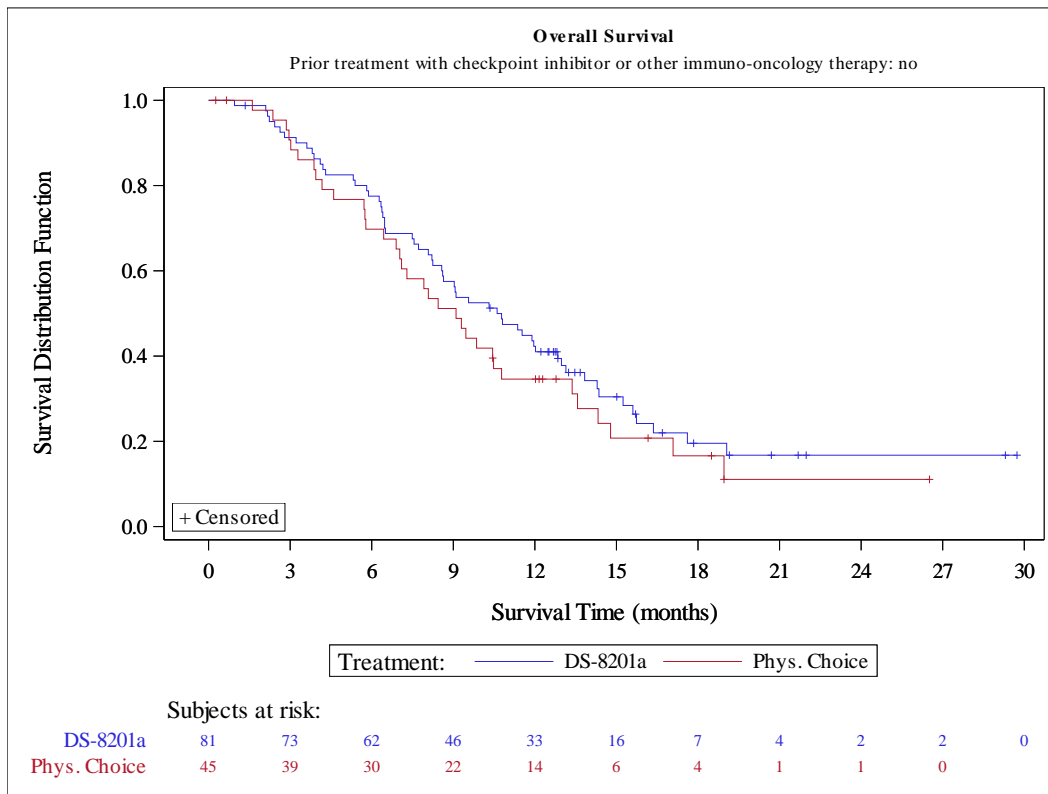


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 10,6 [8,2; 13,0], Phys. Choice 9,1 [6,9; 10,8], HR [KI]: 0,82 [0,53; 1,25], p = 0,3476
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
 Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.4.2.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert ^c
HER2-Status (Zentrallabor)						
IHC 3+	59/96 (61,5)	5,8 [4,4; 9,8]	29/47 (61,7)	2,8 [1,8; 4,3]	0,37 [0,23; 0,59] < 0,0001	0,0238
IHC 2+/ ISH+	23/29 (79,3)	4,3 [2,7; 5,7]	7/15 (46,7)	4,3 [1,6; NB]	1,01 [0,42; 2,42] 0,9729	
a: Berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für den Endpunkt PFS ergab sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals HER2-Status (Zentrallabor) zu Baseline. Für Patient*innen mit HER2-Status IHC 3+ konnte ein signifikanter Vorteil von T-DXd gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes festgestellt werden; bei Patient*innen mit HER2-Status IHC 2+/ISH+ konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Es wird von keinem fazitrelevanten Effekt ausgegangen.

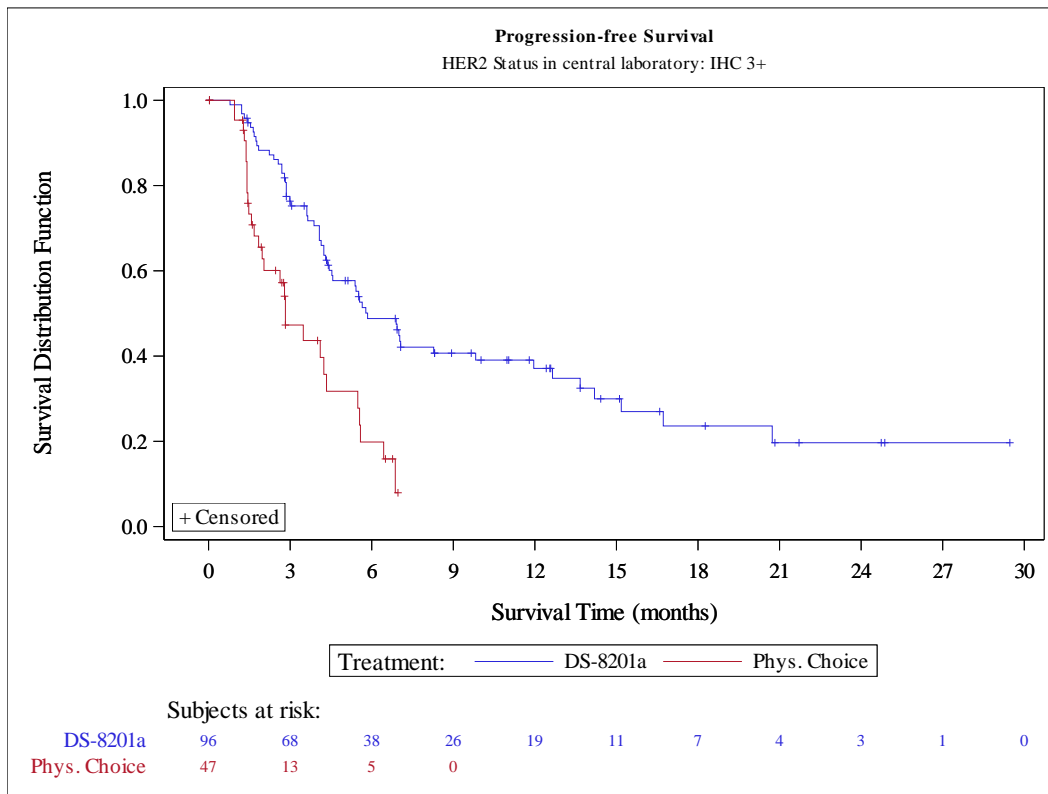


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Subgruppe HER2-Status IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 5,8 [4,4; 9,8], Phys. Choice 2,8 [1,8; 4,3], HR [KI]: 0,37 [0,23; 0,59], $p < 0,0001$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

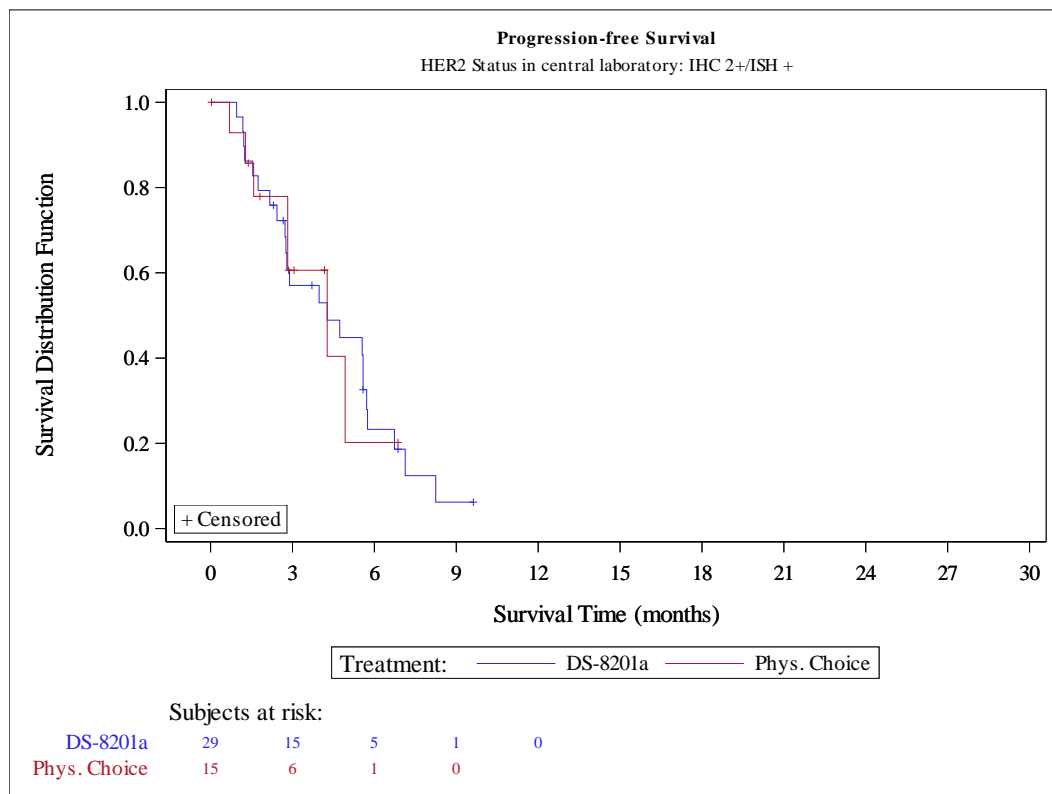


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 4,3 [2,7; 5,7], Phys. Choice 4,3 [1,6; NB], HR [KI]: 1,01 [0,42; 2,42], p = 0,9729

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.4.2.3 Morbidität – Tumorsprechen (Subgruppenanalysen)

4.3.1.4.2.3.1 Morbidität – Objektive Ansprechrate (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	p-Wert ^e
HER2-Status (Zentrallabor)							
IHC 3+	44/91 (48,4) [37,7; 59,1]	4/44 (9,1) [2,5; 21,7]	9,36 [3,09; 28,32]	5,32 [2,04; 13,87]	39,26 [24,25; 54,27]	< 0,0001	0,0204

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

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
			n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	
IHC 2+/ ISH+	6/28 (21,4) [8,3; 41,0]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	0,82 [0,17; 4,00]	0,86 [0,26; 2,87]	-3,57 [-38,35; 31,21]	0,8066	
<p>a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Logit-Schätzer für OR und RR mit Nullzellenkorrektur (+ 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel, falls in einer Zelle keine Ereignisse auftraten), Wald-Konfidenzintervalle c: Berechnet aus der absoluten Differenz der Anteile angegeben in Prozentpunkten, mit Stetigkeitskorrektur d: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test e: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>							

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
			n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	
HER2-Status (Zentrallabor)							
IHC 3+	53/91 (58,2) [47,4; 68,5]	5/44 (11,4) [3,8; 24,6]	10,88 [3,92; 30,17]	5,13 [2,21; 11,91]	46,88 [31,39; 62,37]	< 0,0001	0,0382
IHC 2+/ ISH+	8/28 (28,6) [13,2; 48,7]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	1,20 [0,26; 5,61]	1,14 [0,36; 3,58]	3,57 [-32,05; 39,19]	0,8189	
<p>a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Logit-Schätzer für OR und RR mit Nullzellenkorrektur (+ 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel, falls in einer Zelle keine Ereignisse auftraten), Wald-Konfidenzintervalle c: Berechnet aus der absoluten Differenz der Anteile angegeben in Prozentpunkten, mit Stetigkeitskorrektur d: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test e: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>							

Sowohl für die bestätigte ORR als auch die ORR ergaben sich signifikante Subgruppeneffekte bezüglich des Merkmals HER2-Status (Zentrallabor) zu Baseline. Für Patient*innen mit HER2-Status IHC 3+ konnte jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten T-DXd wie auch bei der Hauptanalyse festgestellt werden; für Patient*innen mit HER2-Status IHC 2+/ISH+ war der Effekt jeweils nicht signifikant.

4.3.1.4.2.3.2 Morbidität – Summe der längsten Durchmesser (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan			Therapie nach Maßgabe des Arztes			T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes		Interaktion
	N	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] ^a	N	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] ^a	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert ^b
Alter									
< 65 Jahre	52	-40,0 (37,01)	-40,23 [-49,46; -31,01]	19	0,0 (25,84)	0,63 [-14,65; 15,90]	-40,86 [-58,71; -23,01] < 0,0001	-1,20 [-1,76; -0,64]	0,0445
≥ 65 Jahre	65	-32,5 (37,15)	-32,09 [-40,62; -23,57]	33	-14,2 (30,77)	-14,98 [-26,97; -3,00]	-17,11 [-31,86; -2,36] 0,0230	-0,49 [-0,91; -0,06]	
a: LS-Mean aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert b: p-Wert aus demselben Modell mit zusätzlicher Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan									

Für den Endpunkt SLD ergab sich ein signifikanter Interaktionsterm bezüglich des Merkmals Alter der Patient*innen. Für beide Altersgruppen ergaben sich dabei wie auch bei der Hauptanalyse einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten T-DXd bezüglich des prozentualen Rückgangs der SLD der messbaren Läsionen; der Effekt war für Patient*innen jünger als 65 Jahre signifikant.

4.3.1.4.2.3.3 Morbidität – Klinische Kontrollrate (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	p-Wert ^e
Lebermetastasen zu Baseline							
Ja	56/68 (82,4) [71,2; 90,5]	16/33 (48,5) [30,8; 66,5]	4,96 [1,97; 12,50]	1,70 [1,17; 2,46]	33,87 [12,31; 55,43]	0,0004	0,0407
Nein	46/51 (90,2) [78,6; 96,7]	19/23 (82,6) [61,2; 95,0]	1,94 [0,47; 8,01]	1,09 [0,89; 1,34]	7,59 [-13,08; 28,25]	0,3586	

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	p-Wert ^e
a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Logit-Schätzer für OR und RR mit Nullzellenkorrektur (+ 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel, falls in einer Zelle keine Ereignisse auftraten), Wald-Konfidenzintervalle c: Berechnet aus der absoluten Differenz der Anteile angegeben in Prozentpunkten, mit Stetigkeitskorrektur d: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test e: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan							

Für den Endpunkt bestätigte DCR ergab sich eine signifikante Interaktion bezüglich des Merkmals Vorliegen von Lebermetastasen zu Baseline. Bei Patient*innen mit Lebermetastasen zeigte sich wie auch bei der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DXd; bei Patient*innen ohne Lebermetastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant.

Für die Analyse der DCR ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.4.2.4 Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert ^c
Region						
Japan	46/99 (46,5)	6,8 [4,0; 27,7]	21/50 (42,0)	4,3 [1,8; NB]	0,86 [0,51; 1,45] 0,5501	0,0409
Korea	8/26 (30,8)	11,3 [4,2; NB]	6/12 (50,0)	1,4 [0,5; NB]	0,20 [0,06; 0,64] 0,0029	

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert ^c
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS ergab sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Region. Sowohl bei Patient*innen aus Japan als auch aus Korea führte die Gabe von T-DXd zu einer Verringerung des Risikos der erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite; bei Patient*innen aus Korea war dieser Effekt statistisch signifikant.

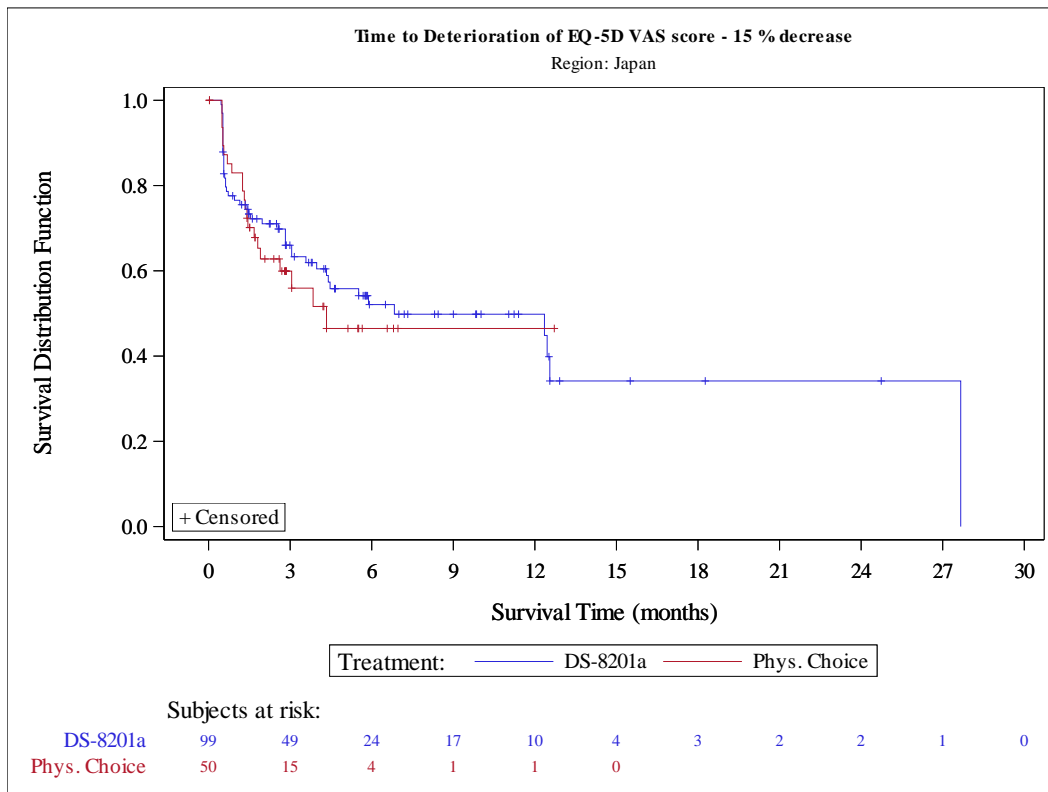


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % (Subgruppe Region Japan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 6,8 [4,0; 27,7], Phys. Choice 4,3 [1,8; NB], HR [KI]: 0,86 [0,51; 1,45], p = 0,5501
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen;
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

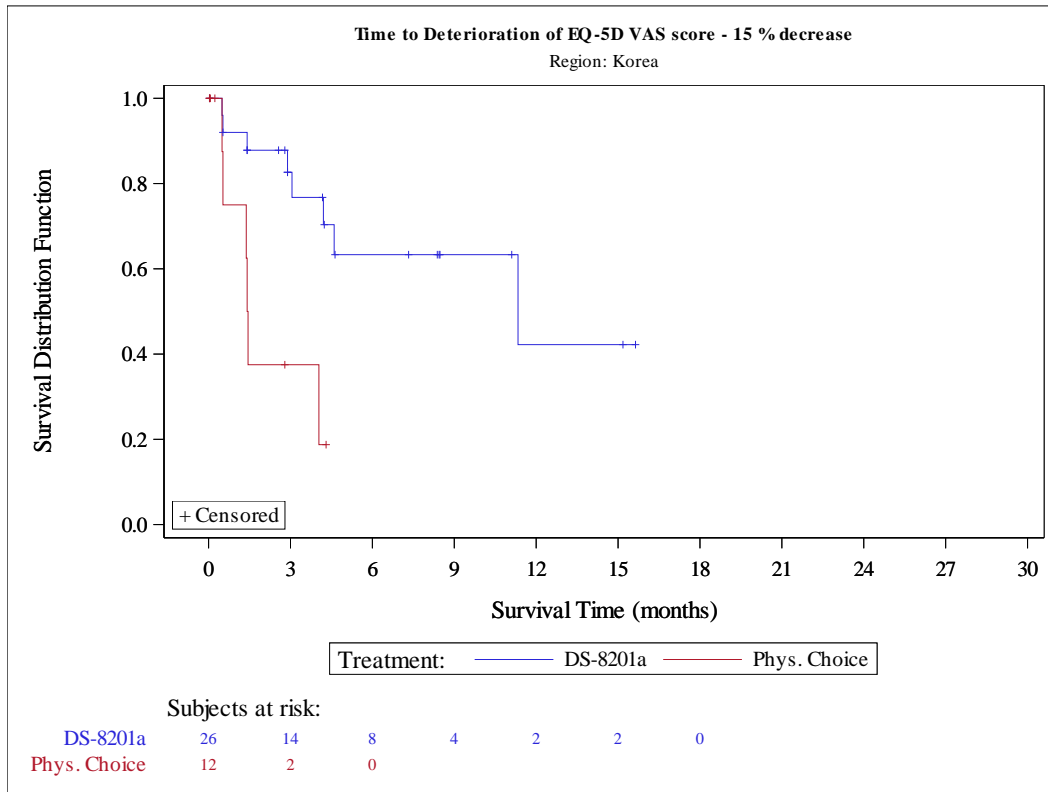


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % (Subgruppe Region Korea) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 11,3 [4,2; NB], Phys. Choice 1,4 [0,5; NB], HR [KI]: 0,20 [0,06; 0,64], p = 0,0029
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen;
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.4.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert ^c
Region						
Japan	36/99 (36,4)	11,2 [5,8; NB]	8/50 (16,0)	NE [NB; NB]	1,70 [0,78; 3,70] 0,1776	0,0237
Korea	8/26 (30,8)	NE [4,6; NB]	5/12 (41,7)	3,3 [0,5; NB]	0,34 [0,10; 1,12] 0,0619	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>						

Für den Endpunkt FACT-Ga ergab sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Region. Bei Patient*innen aus Japan ergab sich ein numerischer Vorteil für die Therapie nach Maßgabe des Arztes bei der erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um mindestens 15 %, bei Patient*innen aus Korea ein numerischer Vorteil für T-DXd. Beide Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant.

Für die Analysen der Subdomänen FACT-G und GaCS ergaben sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 % keine statistisch signifikanten Interaktionsterme.

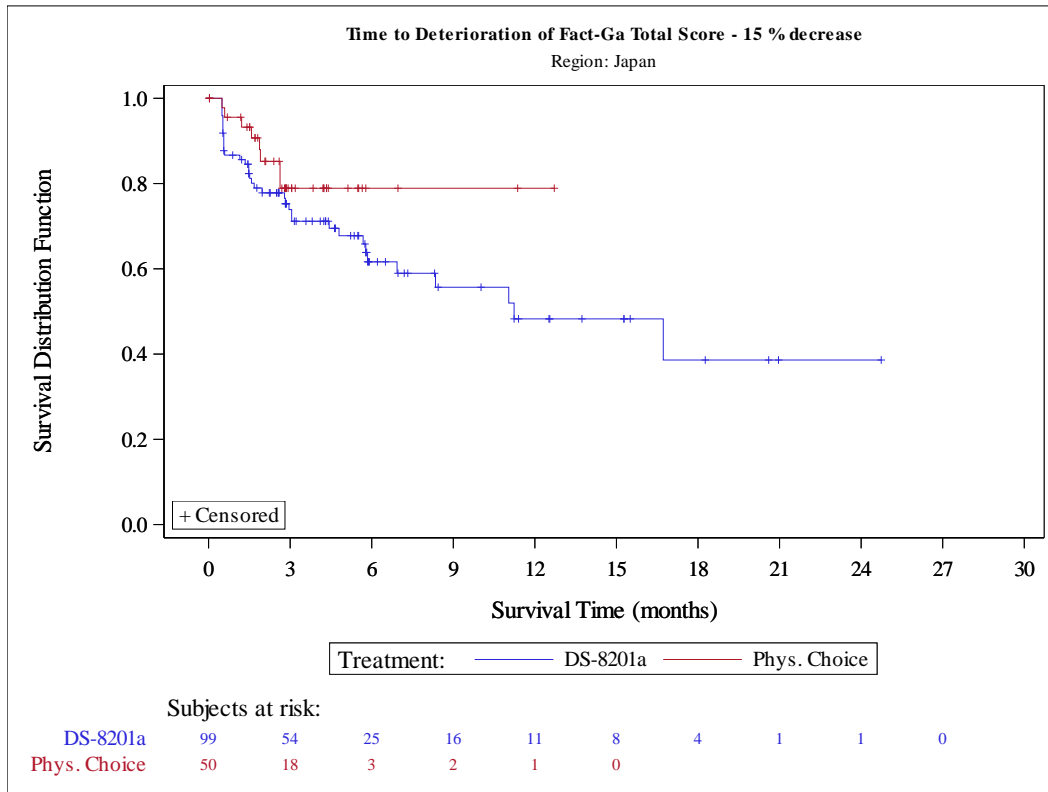


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % (Subgruppe Region Japan) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 11,2 [5,8; NB], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 1,70 [0,78; 3,70], p = 0,1776
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy;
 FACT-Ga: FACT Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht;
 Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

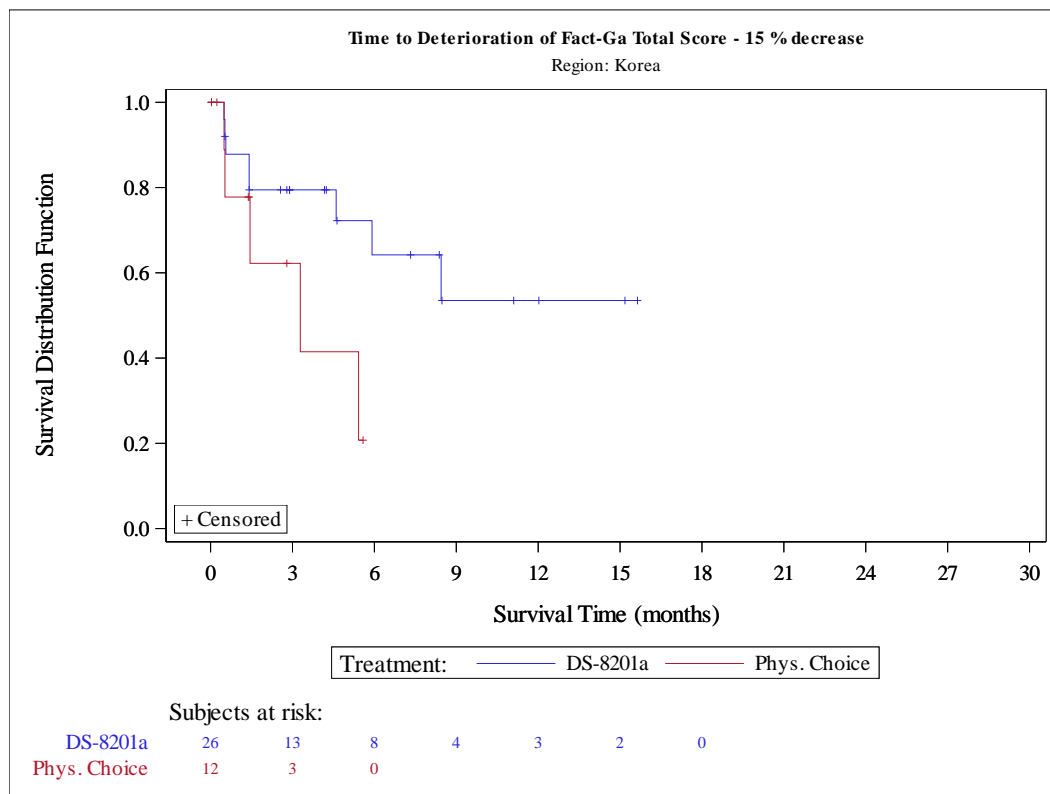


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für erstmalige Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % (Subgruppe Region Korea) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd NE [4,6; NB], Phys. Choice 3,3 [0,5; NB], HR [KI]: 0,34 [0,10; 1,12], p = 0,0619
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.4.2.6 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

4.3.1.4.2.6.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	
Histologischer Subtyp						
Intestinal	89/89 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	38/38 (100,0)	0,2 [0,1; 0,2]	1,73 [1,15; 2,60] 0,0128	0,0493

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
Diffus	28/28 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	17/18 (94,4)	0,1 [0,1; 0,5]	1,40 [0,75; 2,62] 0,3118	
Unbestimmbar/andere	8/8 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	6/6 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,36 [0,10; 1,34] 0,1114	
Vorherige vollständige Gastrektomie						
Ja	22/22 (100,0)	0,2 [0,1; 0,3]	9/9 (100,0)	0,1 [0,0; 0,5]	0,69 [0,31; 1,56] 0,3369	0,0467
Nein	103/103 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	52/53 (98,1)	0,2 [0,1; 0,2]	1,62 [1,15; 2,27] 0,0088	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für den Endpunkt jegliche UE ergaben sich Effektmodifikationen bezüglich der Merkmale histologischer Subtyp und vorherige vollständige Gastrektomie. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des histologischen Subtyps ließ sich nur bei der Kategorie intestinal feststellen; dieser Effekt war gleichgerichtet zu dem der Hauptanalyse. Auch bei der vorherigen vollständigen Gastrektomie war für Patient*innen ohne vollständige Gastrektomie ein signifikanter Unterschied zuungunsten T-DXd zu beobachten; bei Patient*innen mit vollständiger Gastrektomie war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant.

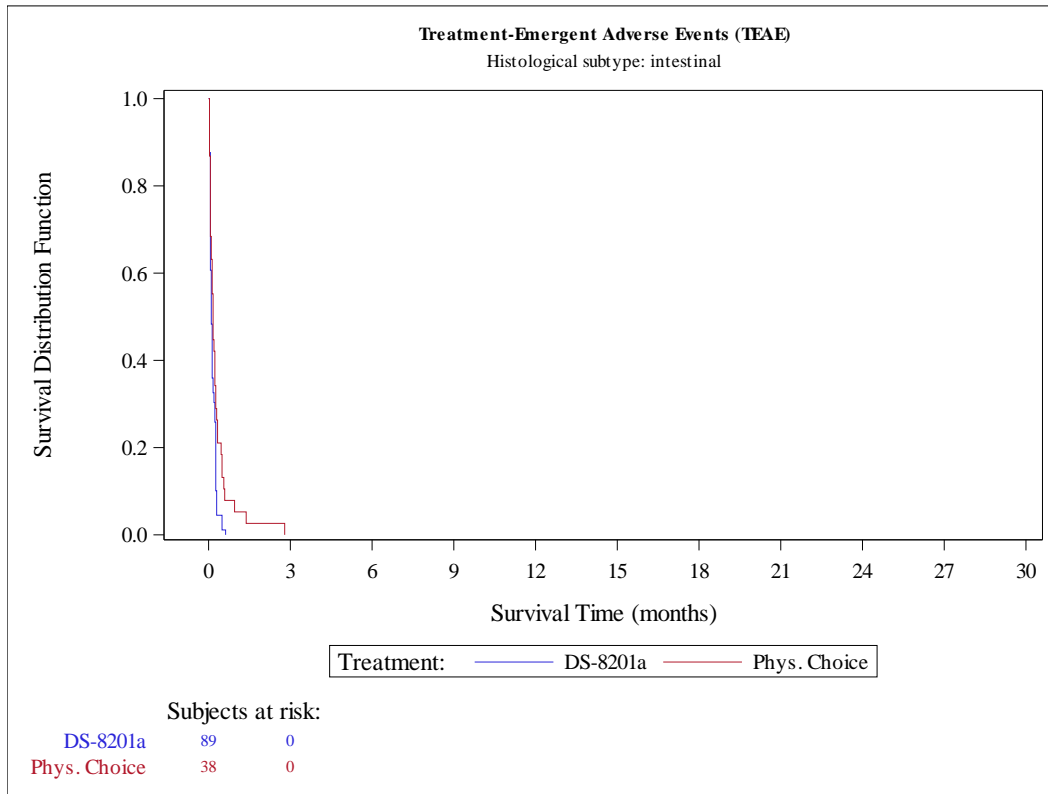


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Intestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,2 [0,1; 0,2], HR [KI]: 1,73 [1,15; 2,60], $p = 0,0128$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

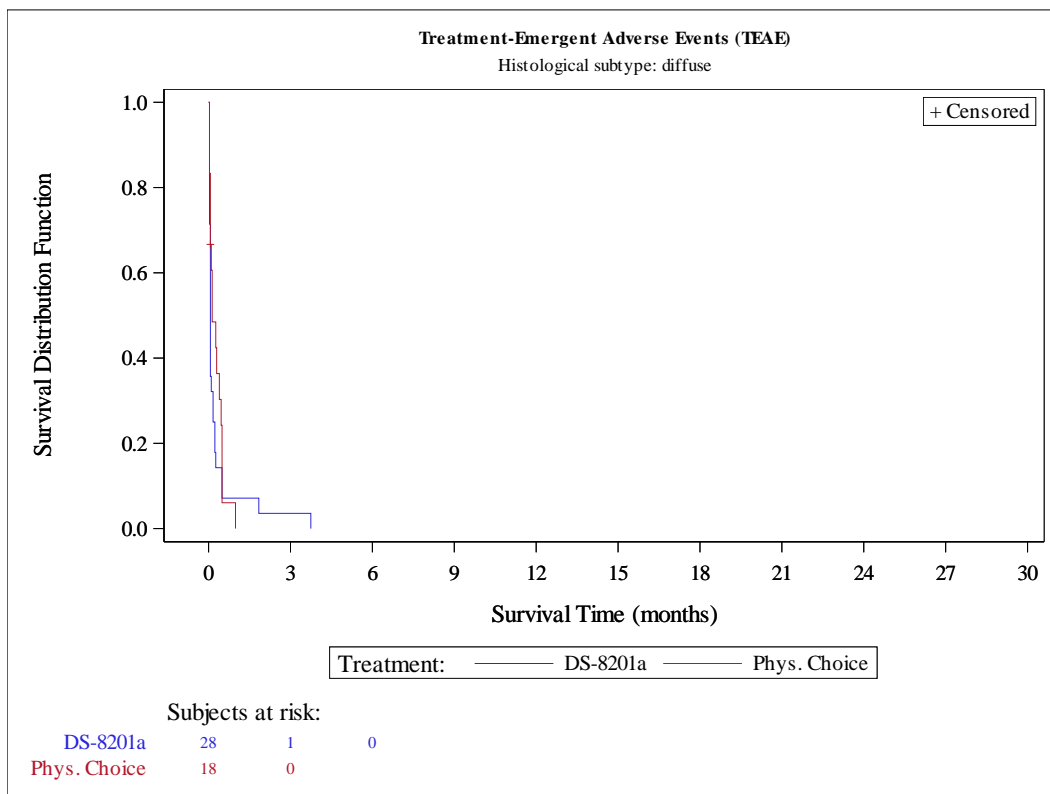


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Diffus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,1 [0,1; 0,5], HR [KI]: 1,40 [0,75; 2,62], p = 0,3118

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice:

Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

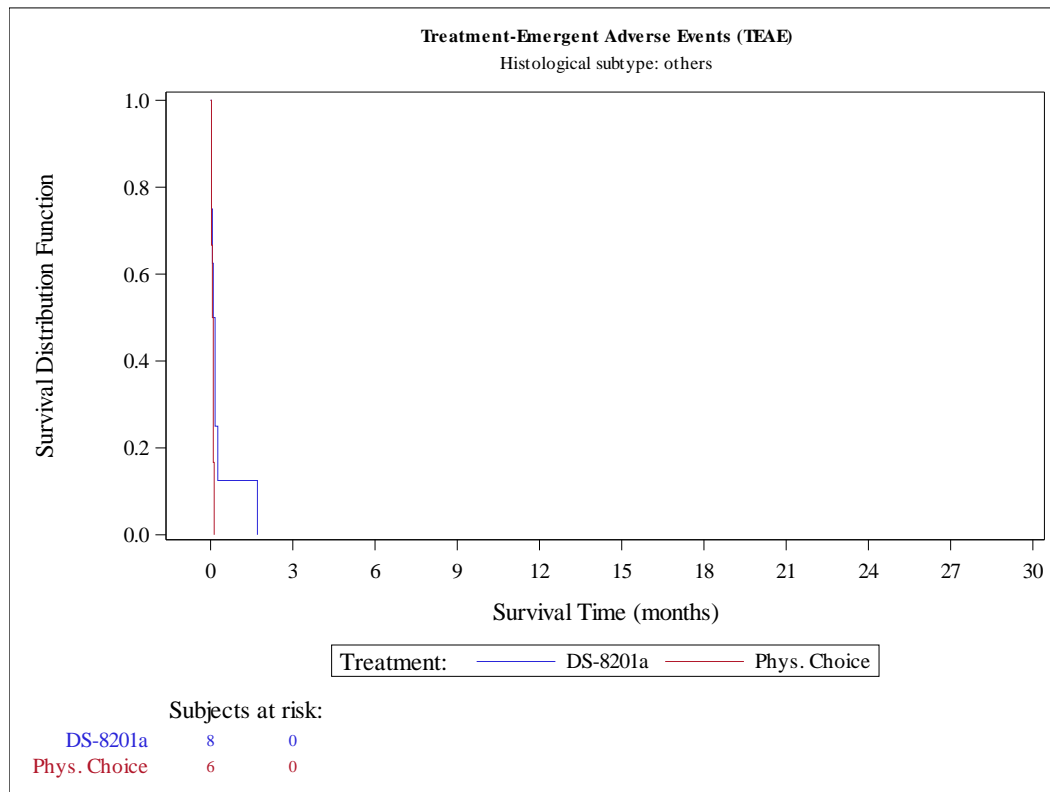


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Histologischer Subtyp Unbestimmbar/andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,0; 0,3], Phys. Choice 0,1 [0,0; 0,1], HR [KI]: 0,36 [0,10; 1,34], $p = 0,1114$
 Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

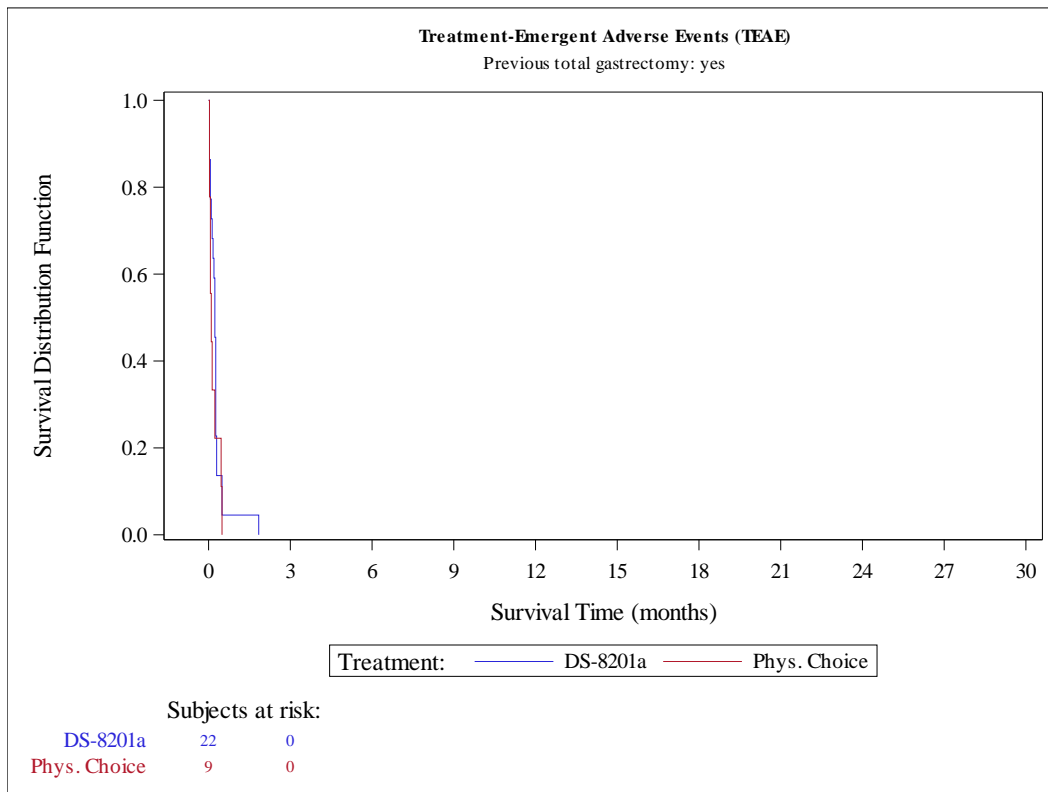


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: T-DXd 0,2 [0,1; 0,3], Phys. Choice 0,1 [0,0; 0,5], HR [KI]: 0,69 [0,31; 1,56], $p = 0,3369$

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

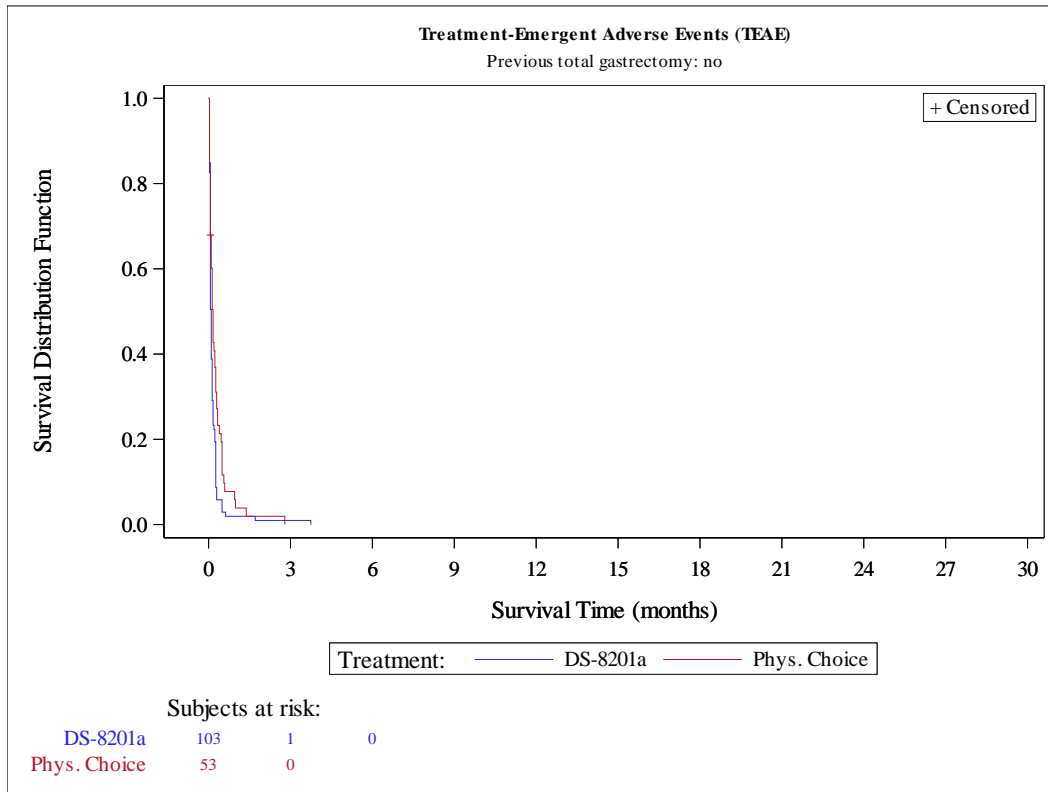


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,2 [0,1; 0,2], HR [KI]: 1,62 [1,15; 2,27], $p = 0,0088$
Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
HER2-Status (Zentrallabor)						
IHC 3+	39/96 (40,6)	15,1 [5,8; NB]	15/47 (31,9)	6,9 [3,0; NB]	0,91 [0,50; 1,68] 0,7688	0,0352
IHC 2+/ISH+	17/29 (58,6)	5,4 [1,7; NB]	1/15 (6,7)	NE [NB; NB]	7,80 [1,03; 59,19] 0,0187	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>						

Für den Endpunkt SUE konnte eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Subgruppenmerkmals HER2-Status (Zentrallabor) zu Baseline festgestellt werden. Für Patient*innen mit HER2-Status IHC 2+/ISH+ ergab sich ein signifikanter Nachteil von T-DXd, wie auch bei der Hauptanalyse. Bei Patient*innen mit HER2-Status IHC 3+ ergab sich ein numerischer Vorteil bezüglich der SUE, der allerdings nicht statistisch signifikant war.

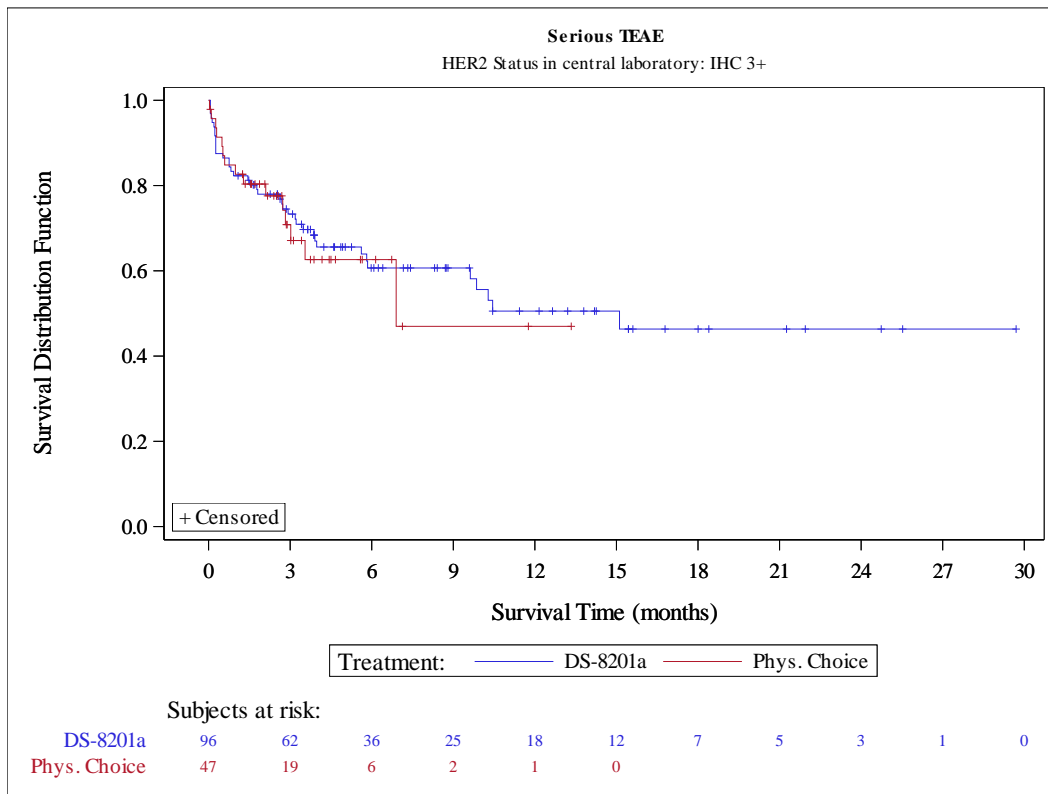


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe HER2-Status (Zentrallabor) IHC 3+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 15,1 [5,8; NB], Phys. Choice 6,9 [3,0; NB], HR [KI]: 0,91 [0,50; 1,68], p = 0,7688

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TEAE: Unerwünschtes Ereignis

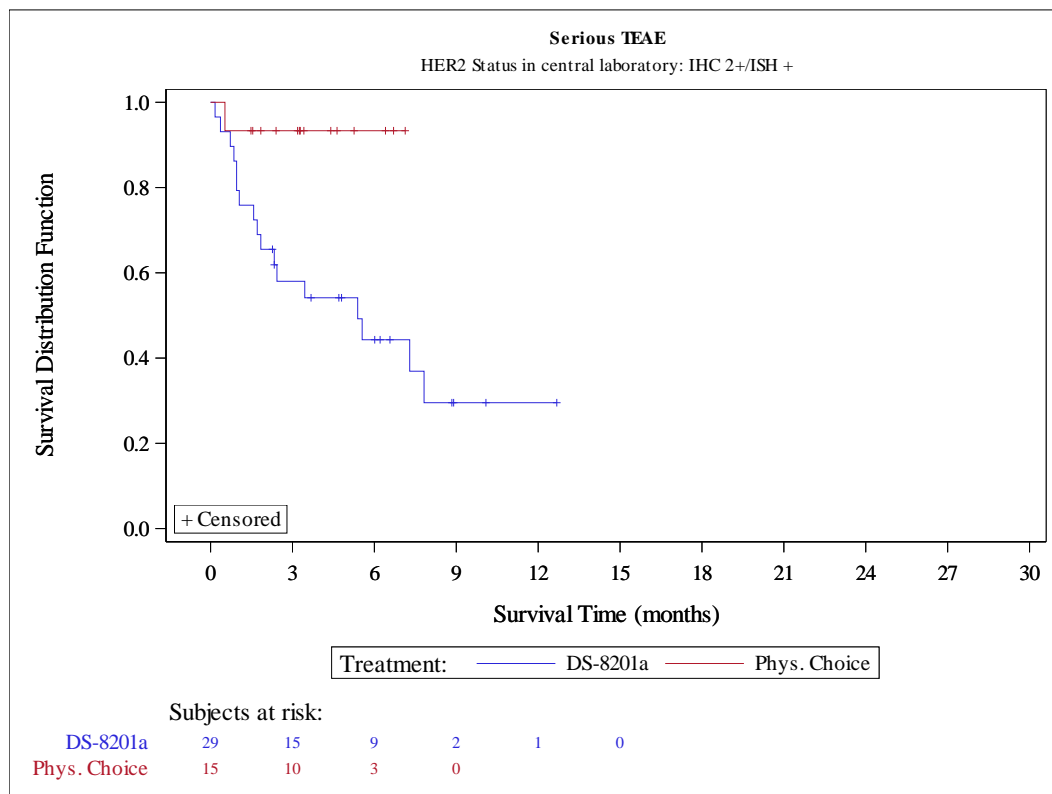


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe HER2-Status (Zentrallabor) IHC 2+/ISH+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 5,4 [1,7; NB], Phys. Choice NE [NB; NB], HR [KI]: 7,80 [1,03; 59,19], p = 0,0187

Abkürzungen: DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TEAE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
Histologischer Subtyp						
Intestinal	89/89 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	38/38 (100,0)	0,2 [0,1; 0,3]	1,78 [1,18; 2,69] 0,0083	0,0378
Diffus	27/28 (96,4)	0,1 [0,1; 0,2]	17/18 (94,4)	0,1 [0,1; 0,5]	1,13 [0,61; 2,10] 0,7822	

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
Unbestimmbar/ andere	8/8 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	6/6 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,36 [0,10; 1,34] 0,1114	
Vorherige vollständige Gastrektomie						
Ja	21/22 (95,5)	0,3 [0,1; 0,3]	9/9 (100,0)	0,1 [0,0; 0,5]	0,52 [0,23; 1,18] 0,0993	0,0132
Nein	103/103 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	52/53 (98,1)	0,2 [0,1; 0,3]	1,60 [1,14; 2,26] 0,0095	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für den Endpunkt nicht schwere UE ergaben sich Effektmodifikationen bezüglich des histologischen Subtyps und der vorherigen vollständigen Gastrektomie. Für Patient*innen mit histologischem Subtyp intestinales Karzinom konnte ein signifikanter Unterschied zuungunsten T-DXd beobachtet werden; für die anderen Subtypen war der Unterschied nicht signifikant. Bei Patient*innen ohne vorherige vollständige Gastrektomie war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zuungunsten T-DXd festzustellen, bei Patient*innen mit vorheriger vollständiger Gastrektomie war der Unterschied auch wieder nicht signifikant.

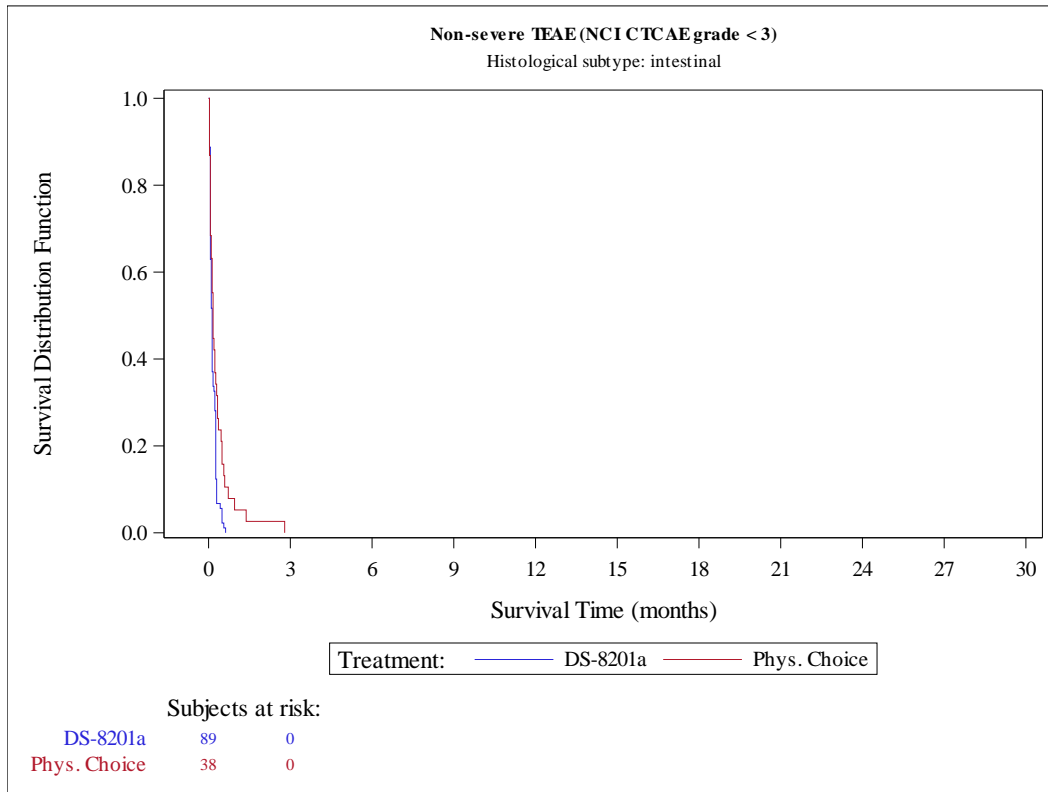


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Intestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,2 [0,1; 0,3], HR [KI]: 1,78 [1,18; 2,69], $p = 0,0083$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

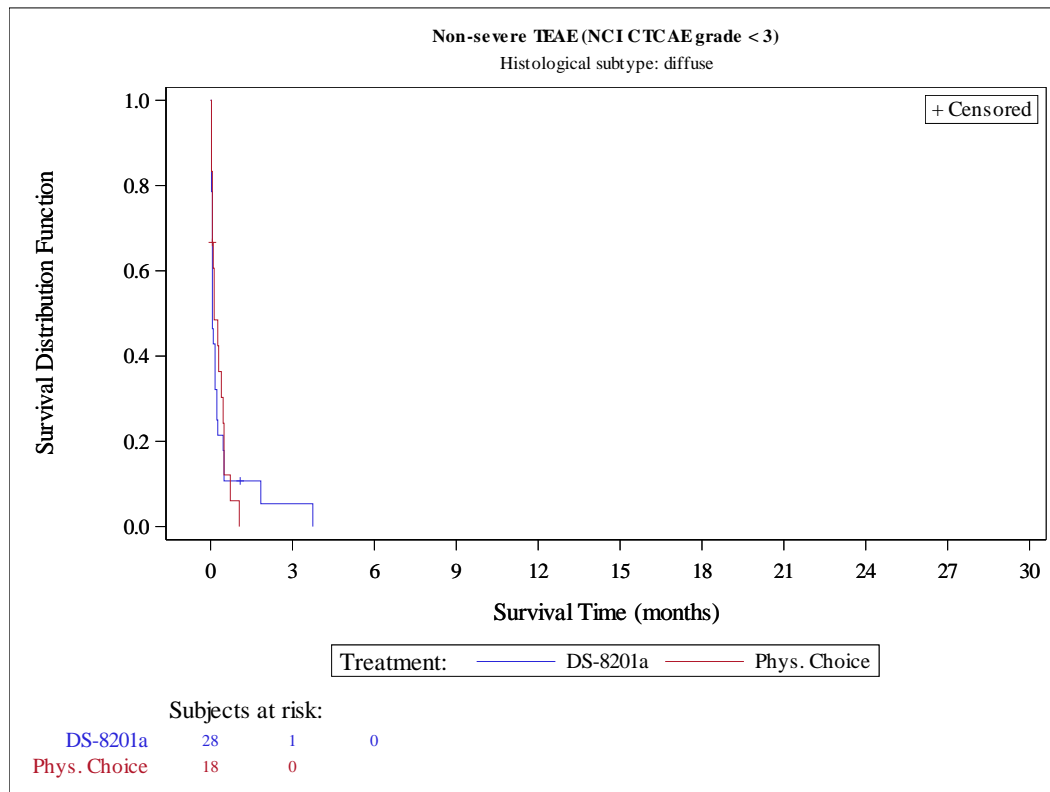


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Diffus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,2], Phys. Choice 0,1 [0,1; 0,5], HR [KI]: 1,13 [0,61; 2,10], $p = 0,7822$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan;

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

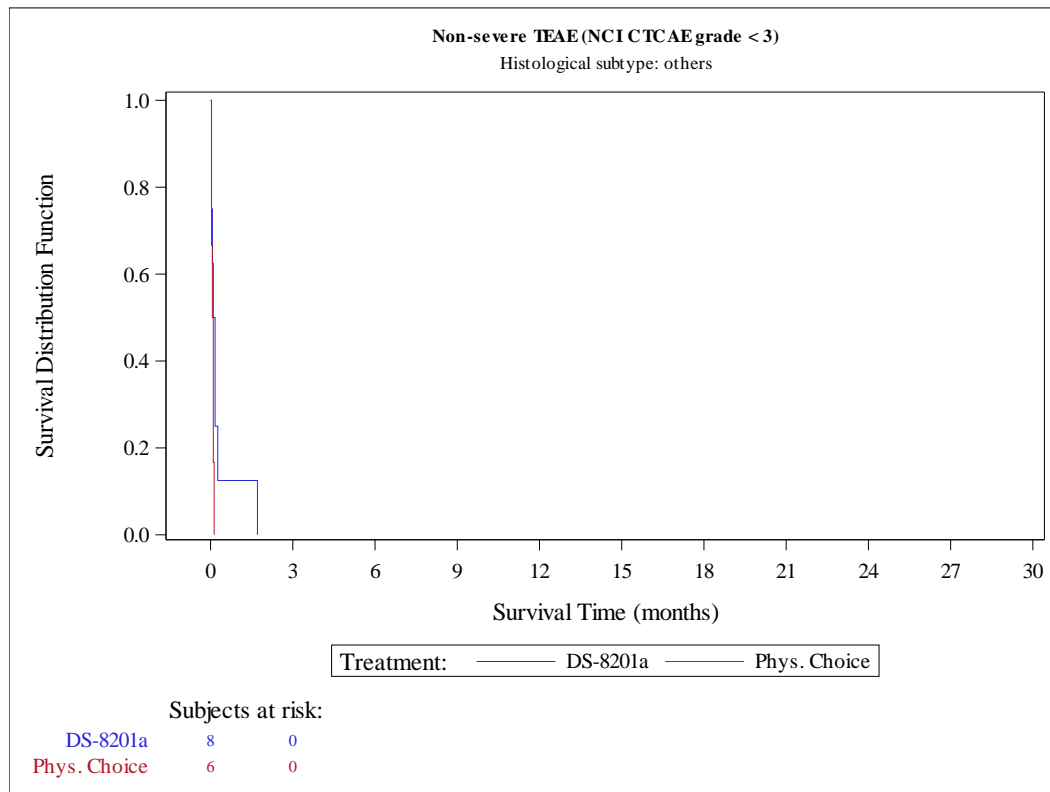


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Histologischer Subtyp Unbestimmbar/andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,0; 0,3], Phys. Choice 0,1 [0,0; 0,1], HR [KI]: 0,36 [0,10; 1,34], $p = 0,1114$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

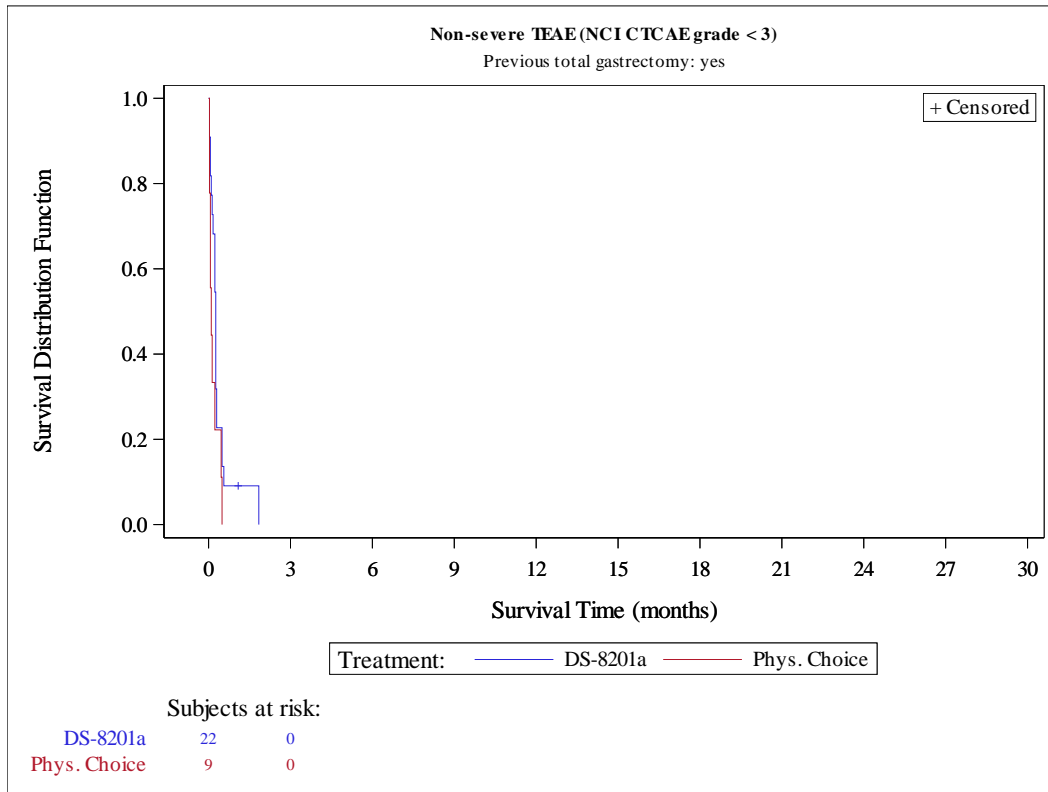


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,3 [0,1; 0,3], Phys. Choice 0,1 [0,0; 0,5], HR [KI]: 0,52 [0,23; 1,18], $p = 0,0993$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

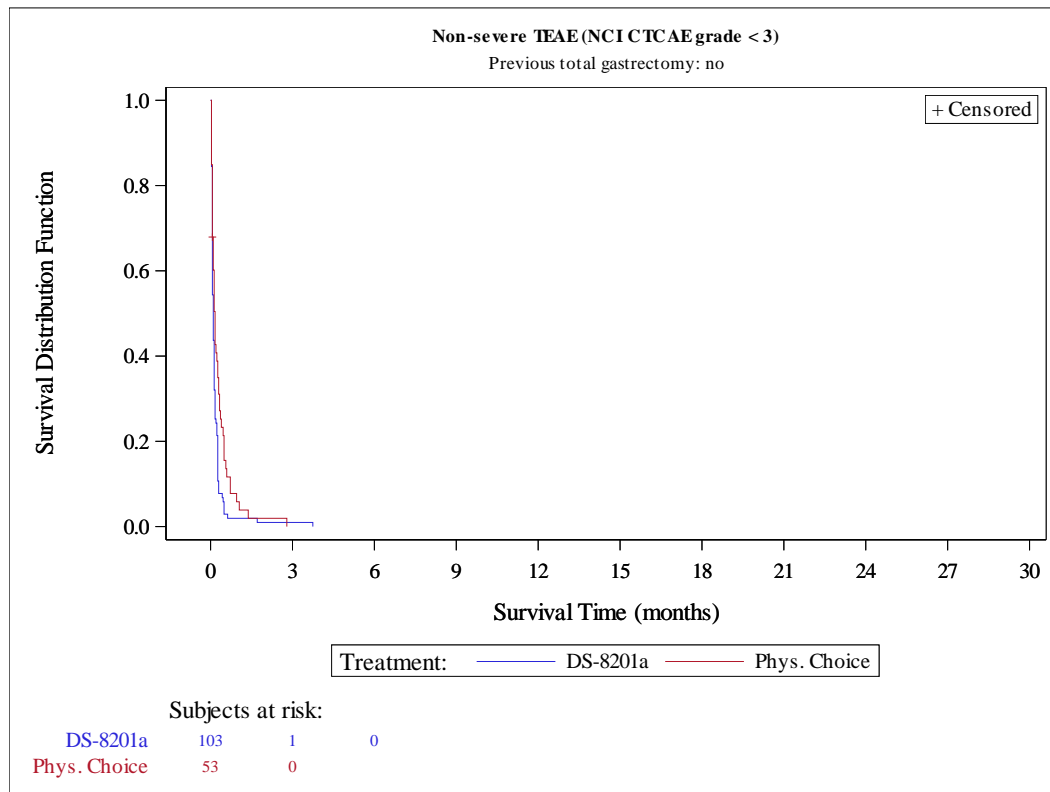


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (Subgruppe Vorherige vollständige Gastrektomie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,1 [0,1; 0,1], Phys. Choice 0,2 [0,1; 0,3], HR [KI]: 1,60 [1,14; 2,26], $p = 0,0095$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie						
Ja	41/44 (93,2)	0,5 [0,3; 0,5]	8/17 (47,1)	NE [0,5; NB]	3,37 [1,57; 7,27] 0,0010	0,0314
Nein	66/81 (81,5)	1,0 [0,7; 1,6]	27/45 (60,0)	0,9 [0,5; 3,5]	1,29 [0,82; 2,02] 0,2591	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für den Endpunkt schwere UE ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm bei der Subgruppe vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder einer anderen immunonkologischen Therapie. Die Effekte waren für beide Ausprägungen gleichgerichtet zu dem der Hauptanalyse, aber nur für Patient*innen mit der entsprechenden vorherigen Therapie signifikant.

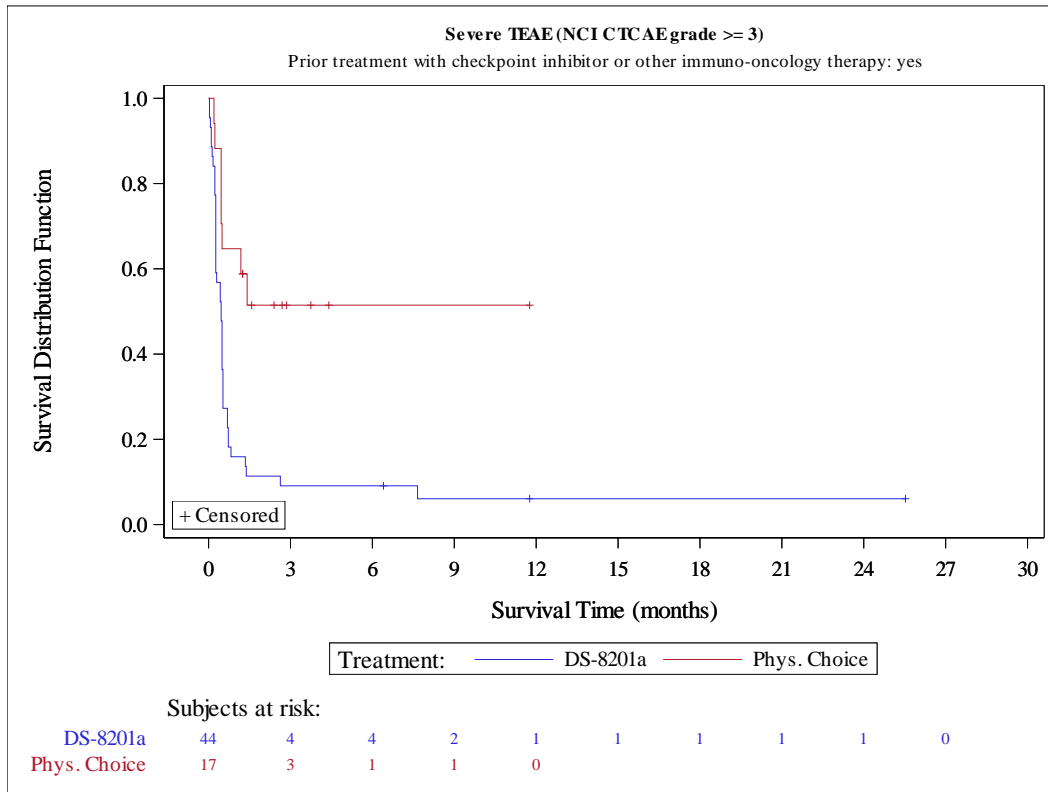


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 0,5 [0,3; 0,5], Phys. Choice NE [0,5; NB], HR [KI]: 3,37 [1,57; 7,27], $p = 0,0010$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán;

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht;

Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

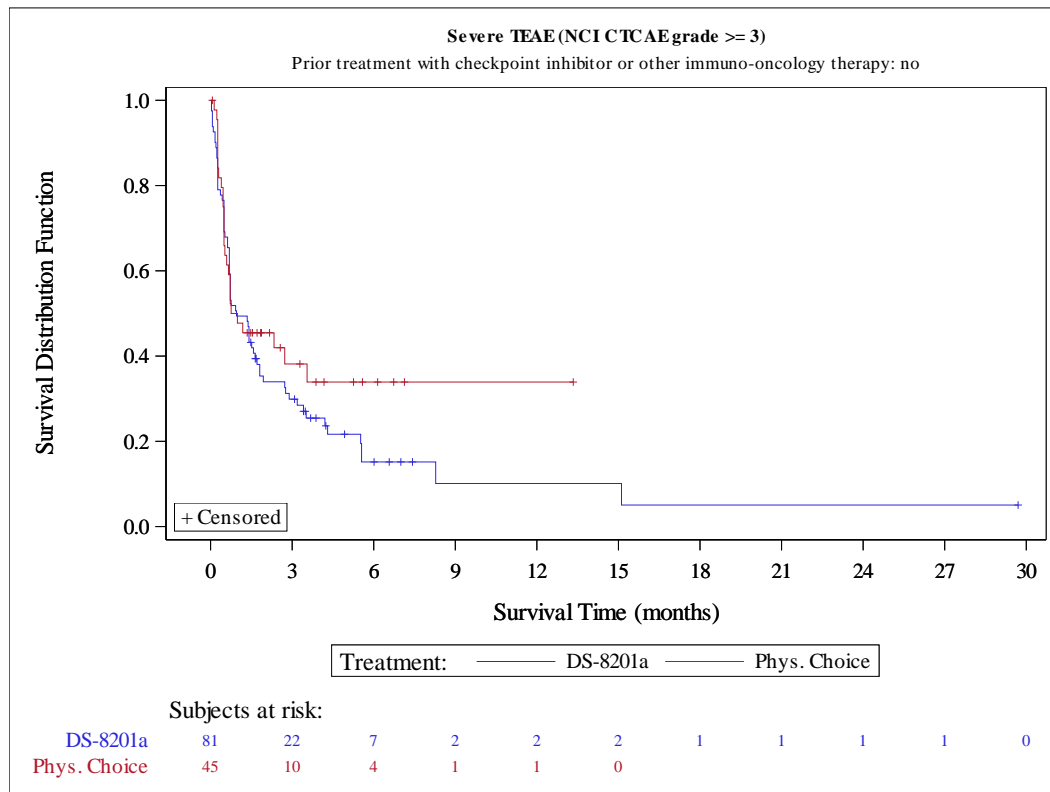


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: T-DXd 1,0 [0,7; 1,6], Phys. Choice 0,9 [0,5; 3,5], HR [KI]: 1,29 [0,82; 2,02], $p = 0,2591$

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS-8201a, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; Phys. Choice: Therapie nach Maßgabe des Arztes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Analysen der UE, die zum Tod führten und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.4.2.6.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Unwohlsein						
Vorherige vollständige Gastrektomie						
Ja	4/22 (18,2)	NE [NB; NB]	3/9 (33,3)	4,6 [0,2; NB]	0,48 [0,11; 2,18] 0,3263	0,0388
Nein	39/103 (37,9)	NE [NB; NB]	7/53 (13,2)	NE [NB; NB]	3,12 [1,39; 6,97] 0,0035	
SOC: Untersuchungen						
Vorherige vollständige Gastrektomie						
Ja	17/22 (77,3)	1,3 [0,3; 2,9]	7/9 (77,8)	0,5 [0,2; NB]	0,72 [0,29; 1,79] 0,4956	0,0371
Nein	85/103 (82,5)	0,5 [0,3; 0,7]	26/53 (49,1)	2,8 [0,7; NB]	2,09 [1,34; 3,24] 0,0010	
Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie						
Ja	80/94 (85,1)	0,3 [0,3; 0,7]	19/41 (46,3)	2,8 [0,5; NB]	2,36 [1,43; 3,91] 0,0007	0,0354
Nein	22/31 (71,0)	1,4 [0,5; 5,6]	14/21 (66,7)	1,4 [0,4; 3,7]	0,96 [0,49; 1,88] 0,9285	
SOC: Untersuchungen; PT: Neutrophilenzahl vermindert						
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie						
Ja	23/30 (76,7)	0,7 [0,5; 1,9]	7/10 (70,0)	0,5 [0,2; NB]	0,79 [0,34; 1,86] 0,5480	0,0364
Nein	56/95 (58,9)	1,9 [0,7; 5,6]	14/52 (26,9)	NE [NB; NB]	2,25 [1,25; 4,06] 0,0056	

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion p-Wert ^c
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	
Vorherige Therapie mit Nivolumab						
Ja	28/33 (84,8)	0,5 [0,5; 0,5]	4/15 (26,7)	NE [0,5; NB]	4,69 [1,62; 13,58] 0,0019	0,0481
Nein	51/92 (55,4)	3,5 [1,3; 6,1]	17/47 (36,2)	NE [1,4; NB]	1,36 [0,78; 2,37] 0,2678	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für jegliche UE nach SOC und PT ergab sich bei der Subgruppe vorherige vollständige Gastrektomie bei dem PT Unwohlsein der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und bei der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Bei Patient*innen ohne vollständige Gastrektomie war jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von T-DXd gleichgerichtet zum Haupteffekt zu beobachten; der Effekt bei Patient*innen mit vollständiger Gastrektomie war jeweils zugunsten T-DXd, aber nicht statistisch signifikant. Bei der SOC Untersuchungen gab es bei Patient*innen mit vorheriger Ramucirumab-basierter Therapie einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gleichgerichtet zum Haupteffekt; bei Patient*innen, die nicht mit Ramucirumab vorbehandelt wurden, konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Bezüglich dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt der SOC Untersuchungen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei Patient*innen, die vorherig nicht mit einer adjuvanten/neoadjuvanten Therapie behandelt wurde und bei Patient*innen, die mit Nivolumab behandelt wurden; beides Mal zuungunsten T-DXd.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Gastric01	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 125)		Therapie nach Maßgabe des Arztes (N = 62)		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten	HR ^b [95 %-KI] p-Wert	p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen						
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie						
Ja	33/44 (75,0)	0,5 [0,5; 1,4]	3/17 (17,6)	NE [NB; NB]	5,54 [1,69; 18,09] 0,0014	0,0490
Nein	46/81 (56,8)	3,5 [1,8; 6,6]	15/45 (33,3)	NE [2,4; NB]	1,55 [0,86; 2,78] 0,1366	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Für schwere UE nach SOC und PT ergab sich bei der SOC Untersuchungen eine Effektmodifikation bezüglich einer vorherigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder einer anderen immunonkologischen Therapie. Für beide Ausprägungen zeigt der Effekt in dieselbe Richtung wie der der Hauptanalyse; statistisch signifikant ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei den Patient*innen, die eine solche Therapie erhalten haben.

Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.4.2.7 Fazit Subgruppenanalysen

In der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit zeigten sich signifikante Interaktionsterme bezüglich der Subgruppenmerkmale HER2-Status (Zentrallabor), vorherige vollständige Gastrektomie sowie diverser vorheriger Behandlungen in mehr als einer Subgruppenanalyse. In den meisten Fällen waren die signifikanten Effekte der Subgruppenkategorien gleichgerichtet zu den der Hauptanalysen und ansonsten innerhalb der Subgruppen statistisch nicht signifikant. Alle Hinweise zu möglichen Effektmodifikationen werden somit als nicht fazitrelevant bewertet.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen, insbesondere wenn sie post hoc durchgeführt wurden, Einschränkungen unterliegt. Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte zudem die mit

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

4.3.1.5 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Tabelle 4-85: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Quellen
DESTINY-Gastric01	Publikationen (50) Klinischer Studienbericht (48, 49) Studienregistereinträge (46, 47)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.4.1.

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

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.4.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Gastric02 (DS8201-A-U205)	ja	ja	laufend	11/2019 – voraussichtlich 09/2022 <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt: 09. April 2021 2. <u>Datenschnitt:</u> 08. November ^a 2021	<ul style="list-style-type: none"> T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W
DS8201-A-J101	ja	ja	abgeschlossen	09/2015 – 09/2022 <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt: 01. Februar 2019 2. Datenschnitt: 01. August 2019 ^c	<ul style="list-style-type: none"> T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W oder T-DXd 5,4 mg/kg Q3W
DESTINY-Gastric06 (D9676C00002)	nein	ja ^b	laufend	08/2021 – voraussichtlich 11/2023	<ul style="list-style-type: none"> T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W

a: Der 2. Datenschnitt vom 08. November 2021 wurde nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, nicht jedoch für patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D-5L VAS, FACT-Ga) ausgewertet (60).
b: In Kollaboration mit AstraZeneca
c: Nur Outputs, kein Studienbericht verfügbar

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; Q3W: Alle drei Wochen; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; VAS: Visuelle Analogskala

Neben den in Tabelle 4-95 gelisteten Studien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung weitere Studien identifiziert, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Da diese Studien jedoch keine Patient*innen in dem Anwendungsgebiet enthalten, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, werden diese nicht dargestellt. In der Studie DESTINY-Gastric03 (D967LC00001) wurde in Part 1 Trastuzumab-Deruxtecán nicht als Monotherapie untersucht; in Part 2 wurden nur Patient*innen ohne Vorbehandlung eingeschlossen. An der Studie DS8201-A-A103 haben ausschließlich Patient*innen mit Mammakarzinom teilgenommen. In die Expanded access study Japan wurden ausschließlich Patient*innen nach mindestens zwei Vortherapien eingeschlossen. Für diese Therapiesituation steht mit der DESTINY-Gastric01 höherwertige Evidenz in Form einer RCT zur Verfügung.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 28. November 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-95 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DS8201-A-J101	<u>Part 1, dose escalation</u> Es wurde nur 1 Patient*in im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 6,4 mg/kg KG Trastuzumab-Deruxtecan behandelt. <u>Part 2b, dose expansion</u> Es wurden überwiegend Patient*innen nach mindestens zwei Vortherapien eingeschlossen. Für diese Therapiesituation steht mit der DESTINY-Gastric01 höherwertige Evidenz in Form einer RCT zur Verfügung. Der Anteil an Patient*innen mit einer Vortherapie liegt unter 20 %.
DESTINY-Gastric06	Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen keine Studienergebnisse vor.
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. Januar 2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A4 dargestellten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 1.432 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=269) blieben 1.163 Treffer; Titel und Abstracts dieser Publikationen wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. 1.159 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen; die vier verbliebenen potenziell relevanten Publikationen wurden im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C4). Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert. Die Gründe für den Ausschluss sind in Anhang 4-C4 dokumentiert.

In Abbildung 4-58 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

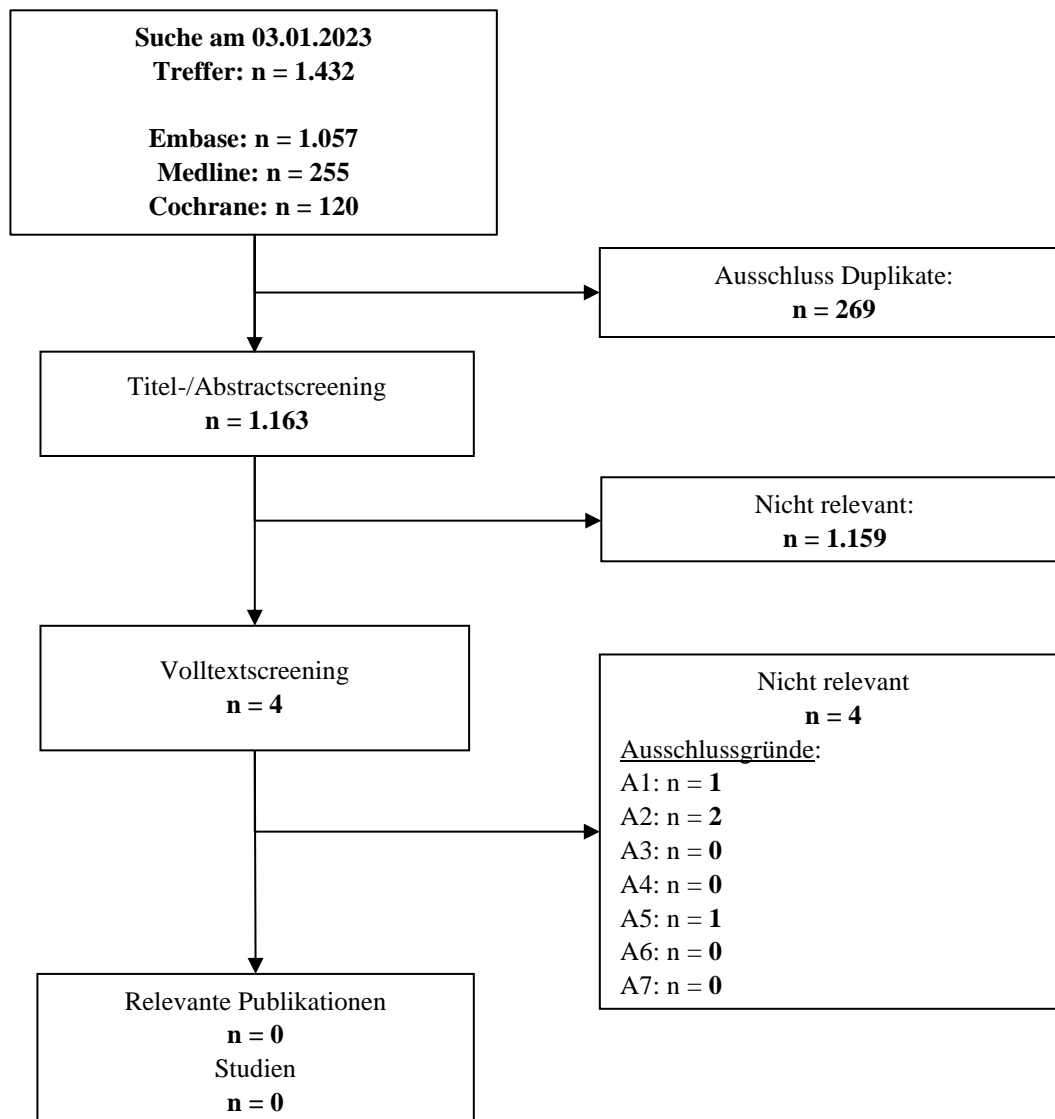


Abbildung 4-58: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Studienregistersuche wurde am 03. Januar 2023 gemäß der in Anhang 4-B4 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Es konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden (siehe Tabelle 4-97). Dabei

handelt es sich um die Studie DESTINY-Gastric02. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D4 aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 20. Januar 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Gastric02	Clinicaltrials.gov: NCT04014075 (61) EUCTR: EudraCT 2019-001512-34 (62) ICTRP: NCT04014075 (63)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Januar 2023

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Die Internetseite des G-BA wurde am 20. Januar 2023 nach Einträgen zur Studie DESTINY-Gastric02 durchsucht. Die Studie DESTINY-Gastric02 war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- DESTINY-Gastric02
- DESTINY-G02
- DS8201-A-U205
- NCT04014075
- 2019-001512-34

Die identifizierten Einträge wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA geprüft. Es konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Stand der Information: 20. Januar 2023

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-99: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DESTINY-Gastric02	ja	ja	nein	ja (58)	ja (61-63)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeit- raum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DESTINY- Gastric02	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase II	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, bei denen eine PD während oder nach Erhalt einer Therapie mit Trastuzumab aufgetreten ist	Trastuzumab- Deruxtecan (n = 79)	<u>1. Datenschnitt:</u> 09. April 2021 <u>2. Datenschnitt:</u> 08. November 2021 ^a	11/2019 – voraussichtlich 03/2023 Zentren in den USA und Europa (Italien, Großbritannien, Belgien, Spanien)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Bestätigte ORR <u>Sekundäre und explorative Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Beste prozentuale Veränderung der SLD • DCR • TTR • DOR • Zeit bis zur Hospitalisierung • EQ-5D-5L VAS • Scores des FACT- Ga • UE
<p>a: Der 2. Datenschnitt vom 08. November 2021 wurde nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, nicht jedoch für patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D-5L VAS, FACT-Ga) ausgewertet (60)</p> <p>Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
DESTINY-Gastric02	6,4 mg/kg KG Trastuzumab-Deruxtecan i.v. Q3W	Veränderte sich das Körpergewicht um mehr als 10 % des Baseline-Wertes, wurde die Dosis von 6,4 mg/kg KG T-DXd entsprechend angepasst. Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Die T-DXd-Dosis konnte zwei Mal auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg reduziert werden.
Abkürzungen: Q3W: Alle 3 Wochen; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 09.04.2021)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan
Disposition der Patient*innen, n (%)	
Gescreent	89
FAS	79
SAS	79
Therapie abgebrochen	56 (70,9)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%^a)	
PD nach RECIST	39 (69,6)
Klinische Progression	2 (3,6)
UE	9 (16,1)
Tod	2 (3,6)
Rückzug der Einwilligungserklärung	2 (3,6)
Entscheidung der Prüfer*in/des Prüfer*in	1 (1,8)
Andere	1 (1,8)
a: Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patient*innen, die die Therapie abgebrochen haben Datenschnitt: 09.04.2021 Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen; PD: Progression der Erkrankung, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 08.11.2021)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan
Disposition der Patient*innen, n (%)	
Gescreent	89
FAS	79

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

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan
SAS	79
Therapie abgebrochen	69 (87,3)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%^a)	
PD nach RECIST	48 (69,6)
Klinische Progression	4 (5,8)
UE	11 (15,9)
Tod	2 (2,9)
Rückzug der Einwilligungserklärung	2 (2,9)
Entscheidung der Prüferin/des Prüfers	1 (1,4)
Andere	1 (1,4)
a: Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patient*innen, die die Therapie abgebrochen haben Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen; PD: Progression der Erkrankung; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	57 (72,2)
Weiblich	22 (27,8)
Alter (Jahre)	
Median	60,7
Min; Max	20,3; 77,8
Altersgruppe, n (%)	
< 65 Jahre	46 (58,2)
≥ 65 Jahre	33 (41,8)
Region, n (%)	
Nordamerika	34 (43,0)
Europa	45 (57,0)
Abstammung, n (%)	
Kaukasisch	69 (87,3)
Asiatisch	4 (5,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (1,3)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (1,3)
Andere	3 (3,8)
Fehlend	1 (1,3)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)
Ethnie, n (%)	
Latino oder Hispanisch	5 (6,3)
Nicht Latino oder Hispanisch	70 (88,6)
Unbekannt	4 (5,1)
Gewicht (kg)	
Median	75,8
Min; Max	41,9; 120,7
BMI (kg/m²)	
Median	25,2
Min; Max	16,5; 35,4
Zeit von Diagnose zur ersten Studiendosis (Monate)	
Median	14,2
Min; Max	3,6; 88,5
Lage des primären Tumors, n (%)	
Magen	27 (34,2)
GEJ	52 (65,8)
HER2-Status (Zentrallabor), n (%)	
IHC 2+/ISH+	10 (12,7)
IHC 3+	68 (86,1)
Nicht auswertbar	1 (1,3)
Histologischer Subtyp, n (%)	
Intestinal	19 (24,1)
Diffus	1 (1,3)
Andere	59 (74,7)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe, n (%)	
< 2	5 (6,3)
≥ 2	74 (93,7)
Lebermetastasen zu Baseline, n (%)	
Ja	50 (63,3)
Nein	29 (36,7)
Nierenfunktion zu Baseline, n (%)	
Normale Funktion	32 (40,5)
Milde Funktionseinschränkung	25 (31,6)
Moderate Funktionseinschränkung	8 (10,1)
Fehlend	14 (17,7)

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

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)
Leberfunktion zu Baseline, n (%)	
Normale Funktion	64 (81,0)
Milde Funktionseinschränkung	14 (17,7)
Fehlend	1 (1,3)
ECOG-PS, n (%)	
0	29 (36,7)
1	50 (63,3)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen in der entsprechenden Kategorie	

Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulationen – vorangegangene Therapien und Interventionen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)
Vorherige vollständige Gastrektomie, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	79 (100,0)
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie, n (%)	
Ja	9 (11,4)
Nein	70 (88,6)
Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, n (%)	
Ja	6 (7,6)
Nein	73 (92,4)
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie, n (%)	
Ja	7 (8,9)
Nein	72 (91,1)
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)	
1	76 (96,2)
2	3 (3,8)
Anzahl der vorherigen Therapielinien bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Karzinom, n (%)	
0	6 (7,6)
1	73 (92,4)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen in der entsprechenden Kategorie	

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten aus weiteren Untersuchungen

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan			
	N	MW (SD)	Median [Q1; Q3]	Min; Max
Erster Datenschnitt, 09.04.2021				
Beobachtungsdauer ^a	79	6,7 (3,43)	5,9 [4,6; 8,6]	0,7; 15,4
Behandlungsdauer	79	5,1 (3,54)	4,3 [2,7; 6,9]	0,7; 15,9
Zweiter Datenschnitt, 08.11.2021				
Beobachtungsdauer ^a	79	10,1 (5,35)	10,2 [6,6; 12,9]	0,7; 22,1
Behandlungsdauer	79	6,4 (5,22)	4,3 [2,7; 10,1]	0,7; 22,1
a: Ab erster Gabe der Studienmedikation bis zur letzten Follow-up-Visite Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen; SD: Standardabweichung				

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

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

DESTINY-Gastric02

Studiendesign

Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit einer Trastuzumab-haltigen Therapie behandelt wurden und während oder nach dieser Therapie eine PD aufwiesen. Durchgeführt wurde die Studie in 24 Studienzentren in Nordamerika (USA) und Europa (Belgien, Großbritannien, Italien und Spanien).

Die Patient*innen wurden alle drei Wochen mit 6,4 mg/kg KG Trastuzumab-Deruxtecan intravenös behandelt, wobei im Falle des Auftretens unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg möglich war.

Die Behandlung konnte aufgrund der PD, UE, Tod, einer Schwangerschaft, einer Protokollverletzung, eines Rückzugs der Einwilligungserklärung oder aufgrund der Entscheidung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes abgebrochen werden. Patient*innen wurden bis 40 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachverfolgt.

Die Wirksamkeit von T-DXd wurde anhand der bestätigten ORR, beurteilt durch ein ICR nach RECIST-Kriterien, und sekundären Endpunkten, wie dem OS, PFS, weiteren Endpunkten des Tumoransprechens, der Zeit bis zur Hospitalisierung und patientenberichteten Fragebögen untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand der Erfassung von UE.

Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegt ein Datenschnitt vom 09. April 2021 und ein Datenschnitt vom 08. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 08. November 2021 wurde nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, nicht jedoch für patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D-5L VAS, FACT-Ga) ausgewertet (60).

Studienpopulation

In der Studie DESTINY-Gastric02 wurden insgesamt 89 Patient*innen gescreent, von denen 79 Patient*innen behandelt wurden. Das FAS umfasst diese 79 Patient*innen und ist identisch zum SAS.

Demografische Charakteristika

Knapp drei Viertel (72,2 %) der Patient*innen in der Studie DESTINY-Gastric02 waren männlich. Das mediane Alter belief sich auf 60,7 Jahre, wobei 58,2 % der Patient*innen jünger als 65 Jahre waren. Etwas mehr als die Hälfte (57,0 %) der Patient*innen stammten aus Europa, 43,0 % aus Nordamerika. Bezüglich der Abstammung war der Großteil der Patient*innen kaukasisch (ca. 87,3 %) und nicht Latino oder Hispanisch (88,6 %).

Andere Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika

Der mediane BMI der Patient*innen lag bei 25,2 kg/m². Bei der Mehrheit der Patient*innen, 65,8 %, handelte es sich um einen primären Tumor des GEJ, bei den anderen Patient*innen war der Magen die Lage des primären Tumors. Bei 24,1 % der Patient*innen handelte es sich um ein intestinales Karzinom, bei 1,3 % war der histologische Subtyp diffus, und bei 74,7 % wurde als histologischer Subtyp „Andere“ angegeben. Bezüglich des HER2-Status wurden 86,1 % der Patient*innen von einem zentralen Labor als IHC 3+ und 12,7 % als IHC 2+/ISH+ kategorisiert. Bei über der Hälfte der Patient*innen (63,3 %) waren Lebermetastasen zu Baseline vorhanden und bei fast allen Patient*innen (93,7 %) waren mindestens zwei Organe bzw. Gewebe von Metastasen betroffen. Bei einem Großteil der Patient*innen – 81,0 % – lag keine Funktionseinschränkung der Leber vor. Bezüglich der Nierenfunktion hatten 41,7 % der Patient*innen eine milde bis moderate Funktionseinschränkung. Knapp zwei Drittel (63,3 %) wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, etwas über ein Drittel (36,7 %) einen ECOG-PS von 0.

Vorangegangene Therapien und Interventionen

Bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten wurde vor Studienbeginn eine vollständige Gastrektomie durchgeführt. Es erhielten 11,4 % der Patient*innen zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie und nur 7,6 % wurden bereits mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt. Es erhielten 8,9 % der Patient*innen zuvor eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder eine andere immunonkologische Therapie. Fast alle Patient*innen (76 von 79, 96,2 %) haben eine vorherige Therapielinie erhalten, der Rest erhielt zwei vorherige Therapielinien. Nur 6 Patient*innen (7,6 %) waren vor Studienbeginn nicht in Therapie spezifisch für lokal fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Karzinom.

Therapieabbrüche, Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Bis zum ersten Datenschnitt brachen 56 Patient*innen (70,9 %) die Therapie vorzeitig ab, zum zweiten Datenschnitt waren es insgesamt 69 Abbrüche (87,3 %). Zu beiden Datenschnitten sind 69,6 % der Therapieabbrüche auf eine PD nach RECIST-Kriterien zurückzuführen. Der zweithäufigste Grund für die vorzeitige Beendigung der Therapie war das Auftreten eines UE (ca. 16,1 % bzw. 15,9 % der Therapieabbrüche). Jeweils zwei Patient*innen brachen die Therapie aufgrund von Versterben oder Rückzug der Einwilligungserklärung ab. Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts brachen 2 Patient*innen die Therapie aufgrund einer klinischen Progression ab, zum zweiten Datenschnitt kamen zwei weitere Patient*innen hinzu. Eine Patientin bzw. ein Patient beendete die Therapie vorzeitig nach Entscheidung des Prüfarztes.

Im Median wurden Patient*innen 4,3 Monate mit T-DXd behandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer bei knapp 16 Monaten zum ersten Datenschnitt und bei etwa 22 Monaten zum zweiten Datenschnitt lag. Beobachtet wurden die Patient*innen im Median 5,9 Monate zum ersten Datenschnitt und 10,2 Monate zum zweiten Datenschnitt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von T-DXd als gegeben erachtet. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Rapporteur angeichts des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten von asiatischen Patient*innen auf eine westliche Population extrapolieren zu können (64). Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 bei westlichen Patient*innen bestätigen die Vergleichbarkeit mit der Studie DESTINY-Gastric01 bei asiatischen Patient*innen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Darstellung in DESTINY-Gastric02
Mortalität	
OS	ja
Morbidität	
PFS	ja
Tumoransprechen	
Bestätigte ORR	ja
SLD	ja
Bestätigte DCR	ja
Bestätigte TTR	ja
Bestätigte DOR	ja
Zeit bis zur Hospitalisierung	ja
EQ-5D-5L VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-Ga	
FACT-Ga-Gesamtscore	ja
FACT-G	ja
GaCS-Subscore	ja
Sicherheit	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja
Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass die Patientin oder der Patient noch lebte, zensiert.</p> <p>Die Auswertung des OS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9, 12 Monate) wurden berechnet und die Ergebnisse grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Das mediane OS mit zugehörigem 95 %-KI, berechnet mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode, wurde ebenfalls geschätzt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 08.11.2021 herangezogen.</p>
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine einarmige Studie; eine Verblindung der Erhebung des OS war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Gesamtüberleben
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
n (%)	46 (58,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI] ^a in Monaten	12,1 [9,4; 15,4]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
3 Monate	94,9 [86,9; 98,0]
6 Monate	77,8 [66,8; 85,6]

DESTINY-Gastric02	Gesamtüberleben
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
9 Monate	65,6 [53,7; 75,2]
12 Monate	50,6 [38,4; 61,5]
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis	

Es verstarben insgesamt 46 Patient*innen (58,2 %), das mediane OS lag bei 12,1 Monaten. Nach 12 Monaten ab der ersten Gabe von T-DXd waren noch 50,6 % der Patient*innen unter Risiko am Leben.

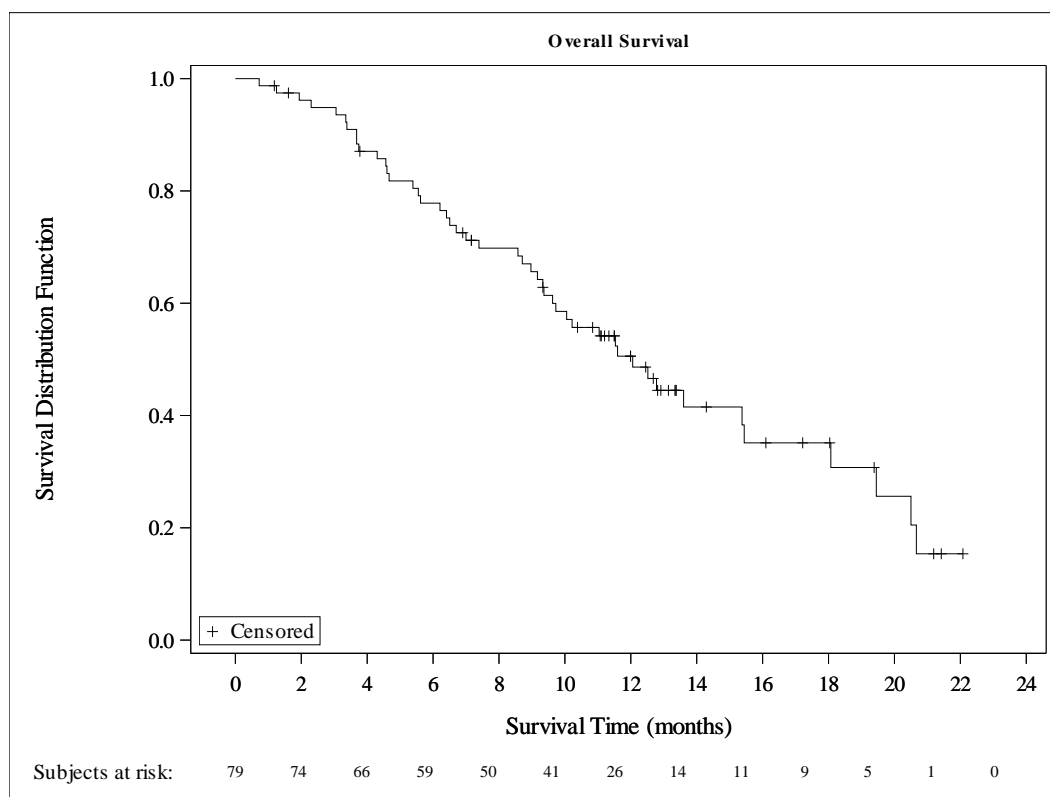


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 12,1 [9,4; 15,4]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von progressionsfreien Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung einer Progression erfolgte nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein ICR.</p> <p>Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. Die letzte auswertbare Tumorevaluierung wurde als letzten Zeitpunkt, zu dem die Tumorevaluierung nicht als „Inevaluable“ codiert wurde, definiert. • Lagen keine Tumorevaluierungen nach Baseline vor, wurden die betreffenden Patient*innen zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation zensiert. • Patient*innen, die verstarben oder eine Progression vorwiesen, vor diesem Ereignis aber eine andere Therapie als die Studienmedikation begannen, wurden zur letzten Tumorevaluierung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. • Patient*innen, bei denen ein PFS-Ereignis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten vorliegenden Evaluierung vor dem PFS-Ereignis zensiert. • Lag keine Tumorevaluierung zu Baseline vor, wurden die betreffenden Patient*innen zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation zensiert; im Fall eines Versterbens innerhalb 14 Wochen nach der ersten Gabe wurde dies aber als PFS-Ereignis gezählt. <p>Die Auswertung des PFS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse auf dem FAS. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9, 12 Monate) wurden berechnet und die Ergebnisse grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Das mediane PFS mit zugehörigem 95 %-KI, berechnet mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode, wurde ebenfalls geschätzt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 08.11.2021 herangezogen.</p> <p>Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Progressionsfreies Überleben
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
n (%)	51 (64,6)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI] ^a in Monaten	5,6 [4,2; 8,3]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
3 Monate	70,5 [58,7; 79,5]
6 Monate	48,9 [36,6; 60,2]
9 Monate	36,3 [24,5; 48,1]
12 Monate	20,0 [9,4; 33,3]
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis	

Bei insgesamt 51 Patient*innen (64,6 %) wurde eine Progression der Erkrankung oder der Tod beobachtet; das mediane PFS lag bei 5,6 Monaten. Nach 12 Monaten ab der ersten Gabe von T-DXd lag der Anteil der Patient*innen unter Risiko, die noch am Leben waren und keine Progression vorwiesen, bei 20,0 %.

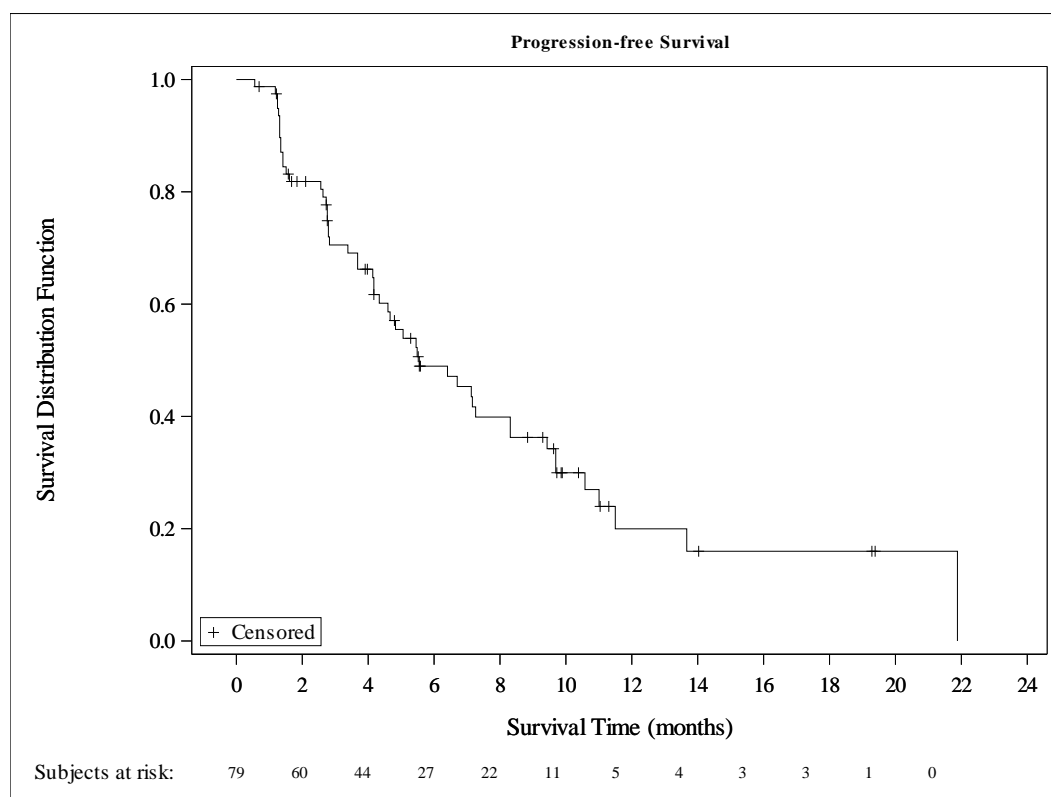


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 5,6 [4,2; 8,3]; Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität – Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Bestätigte objektive Ansprechrare</p> <p>Die bestätigte ORR ist der primäre Endpunkt der Studie DESTINY-Gastric02 und war definiert als der Anteil der Patient*innen mit CR oder PR als bestes Gesamtansprechen bewertet durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1. Ein objektives Ansprechen musste mindestens 4 Wochen nach der ersten Feststellung eines CR oder PR zentral mittels bildgebenden Verfahren bestätigt werden.</p> <p>Die Auswertung der bestätigten ORR erfolgte anhand des FAS. Es wurde die bestätigte ORR berechnet und das zugehörige exakte 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.</p> <p>Summe der längsten Durchmesser</p> <p>Die SLD aller messbaren Zielläsionen wurde zum Zeitpunkt jeder Tumorevaluierung durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben. Zur Charakterisierung eines objektiven Rückgangs der messbaren Tumormasse wurde die beste prozentuale Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (letzte Messung vor Therapiebeginn) deskriptiv ausgewertet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels eines Wasserfalldiagramms.</p> <p>Bestätigte klinische Kontrollrate</p> <p>Die bestätigte DCR beschreibt den Anteil der Patient*innen mit einem bestätigten CR, PR oder einer stabilen Erkrankung als bestes Gesamtansprechen bewertet durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Die Auswertung der DCR erfolgte anhand des FAS analog zur Auswertung der bestätigten ORR.</p> <p>Zeit bis zum bestätigten Ansprechen</p> <p>Die bestätigte TTR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR) nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein ICR. Patient*innen ohne ein bestätigtes Ansprechen wurden analog zu den Zensierungsregeln des PFS zensiert.</p> <p>Die Auswertung der TTR erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse auf dem FAS. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden berechnet und die Ergebnisse grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die mediane TTR</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mit zugehörigem 95 %-KI, berechnet mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode, wurde ebenfalls geschätzt.</p> <p>Dauer des bestätigten Ansprechens</p> <p>Die bestätigte DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Feststellung eines bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR) und der Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung eines objektiven Ansprechens und der Progression erfolgte durch ein ICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1. Die DOR wurde nur für Patient*innen im FAS mit bestätigtem objektivem Ansprechen betrachtet.</p> <p>Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten (oder bei Studienabbruch zum Datum des letzten Kontakts nicht verstorben waren) und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. Es wurde die mediane DOR mit zugehörigem 95 %-KI, berechnet mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode, und Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten geschätzt. Die Ergebnisse wurden grafisch anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Für die Analysen wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 08.11.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrare; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p>	

4.3.2.3.3.1.3.1 Morbidität – Bestätigte objektive Ansprechrare aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-113: Ergebnisse für bestätigte objektive Ansprechrare aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan		
	N	n (%)	[95 %-KI] ^a
Bestätigte ORR nach ICR	79	33 (41,8)	[30,8; 53,4]
<p>a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit (bestätigtem) Ansprechen; ORR: Objektive Ansprechrare</p>			

Insgesamt 33 von 79 Patient*innen (41,8 %) erreichten ein bestätigtes CR oder PR als bestes Gesamtansprechen, die bestätigte ORR lag somit bei 41,8 % (95 %-KI: [30,8; 53,4]).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.3.2 Morbidität – Summe der längsten Durchmesser aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan				
	N ^a	MW (SD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Beste Veränderung der SLD (mm)	76	-25,3 (31,89)	-19,0	-37,5; -7,0	-180,0; 31,0
Beste prozentuale Veränderung der SLD (%)	76	-37,1 (33,93)	-40,0	-62,0; -12,5	-100,0; 59,0
a: Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen; SD: Standardabweichung; SLD: Summe der längsten Durchmesser					

Die beste prozentuale Veränderung der SLD lag im Median bei -40,0 %.

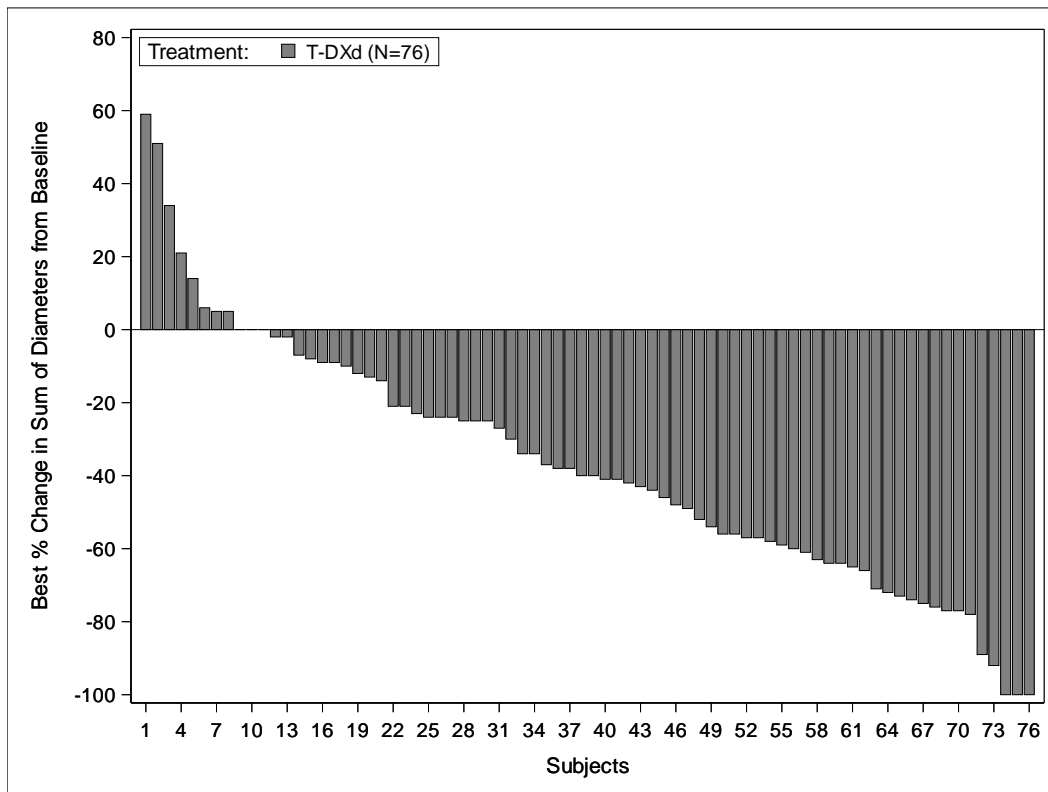


Abbildung 4-61: Wasserfalldiagramm für Summe der längsten Durchmesser aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.3.3 Morbidität – Bestätigte klinische Kontrollrate aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für bestätigte klinische Kontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan		
	N	n (%)	[95 %-KI] ^a
Bestätigte DCR nach ICR	79	64 (81,0)	[70,6; 89,0]
a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: DCR: Klinische Kontrollrate; ICR: Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis			

Insgesamt 64 von 79 Patient*innen (81,0 %) erreichten ein bestätigtes CR oder PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, die bestätigte DCR lag somit bei 81 % (95 %-KI: [70,6; 89,0]).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.3.4 Morbidität – Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Zeit bis zum bestätigten Ansprechen
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
n (%)	33 (41,8)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI] ^a in Monaten	4,1 [3,0; 7,4]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
3 Monate	62,5 [49,0; 73,3]
6 Monate	42,5 [27,2; 56,9]
9 Monate	27,9 [10,6; 48,3]
12 Monate	27,9 [10,6; 48,3]
a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis	

Die mediane bestätigte TTR lag bei 4,1 Monaten.

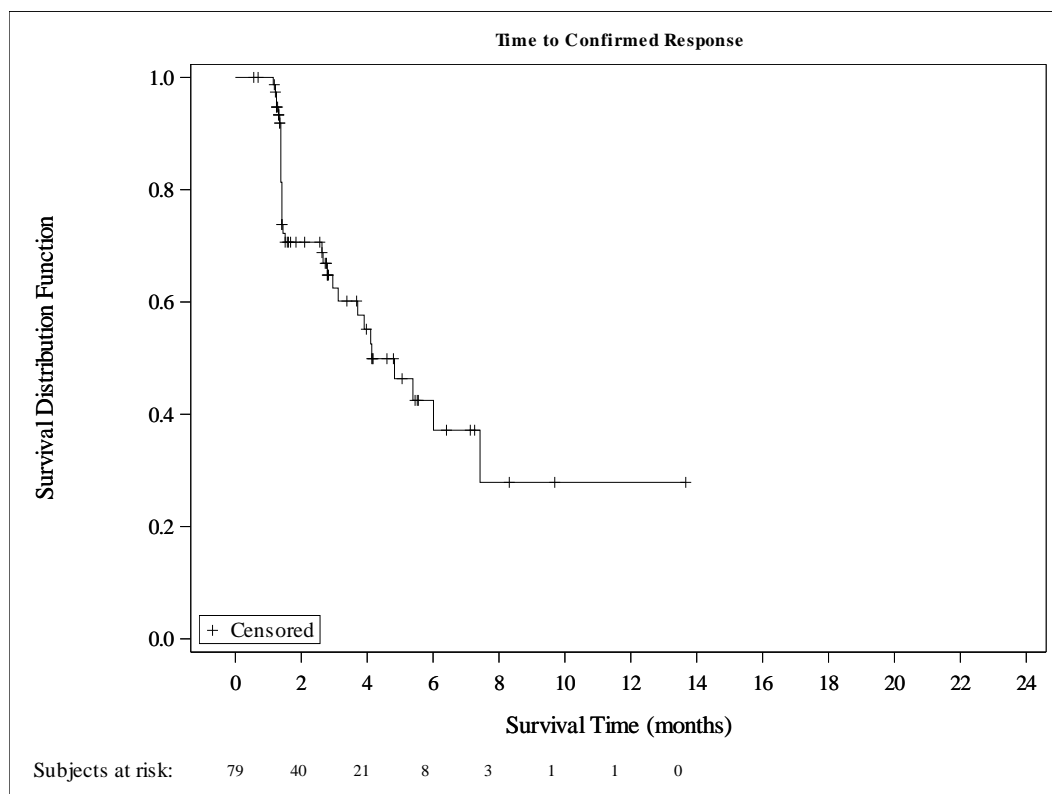


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 4,1 [3,0; 7,4]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.3.5 Morbidität – Dauer des bestätigten Ansprechens aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Dauer des bestätigten Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Dauer des bestätigten Ansprechens
	Trastuzumab-Deruxtecan N ^a = 33
n (%)	15 (45,5)

DESTINY-Gastric02	Dauer des bestätigten Ansprechens
	Trastuzumab-Deruxtecan N ^a = 33
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI] ^b in Monaten	8,1 [5,9; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
3 Monate	86,4 [67,7; 94,7]
6 Monate	67,3 [46,3; 81,6]
9 Monate	40,8 [20,1; 60,7]
12 Monate	40,8 [20,1; 60,7]
a: Nur Patient*innen mit bestätigtem kompletten oder teilweisen Ansprechen gingen in die Analyse ein b: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar	

Bei Patient*innen, bei denen ein bestätigtes Ansprechen vorlag, dauerte dieses Ansprechen im Median 8,1 Monate bis zur Progression der Erkrankung oder dem Versterben.

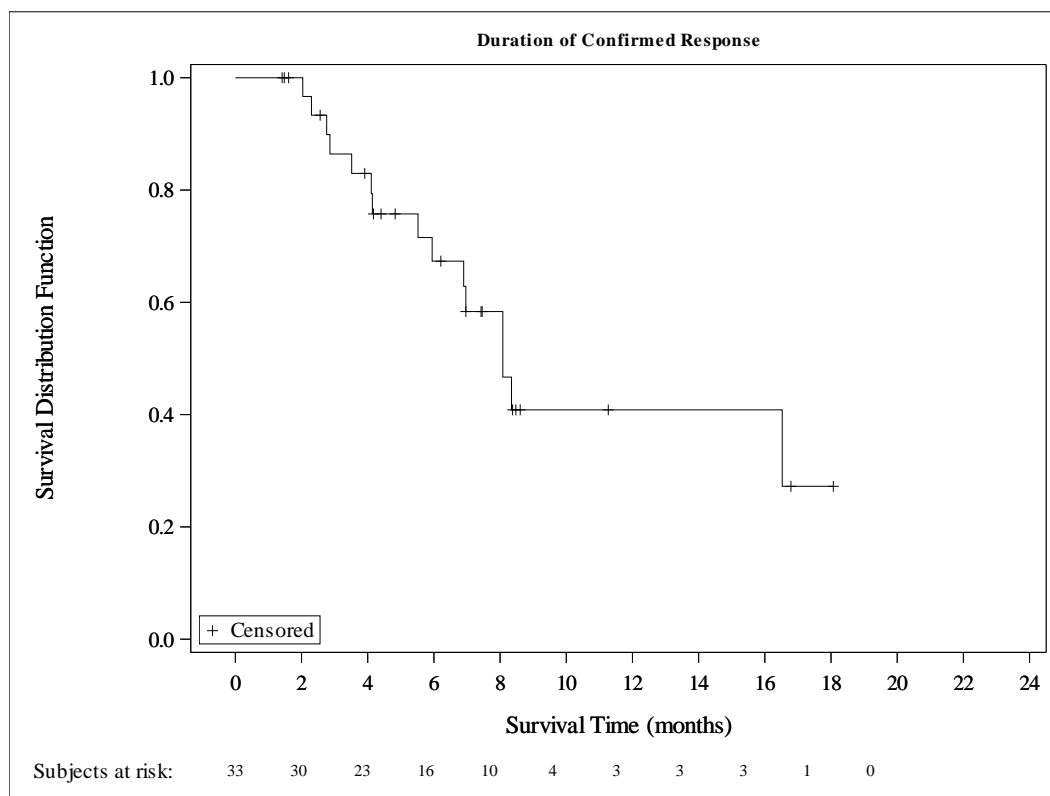


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 8,1 [5,9; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Die Zeit bis zur Hospitalisierung wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung innerhalb der Behandlungsperiode (bis zu 47 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation). Patient*innen, bei denen keine Hospitalisierung innerhalb dieses Zeitrahmens auftrat, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.</p> <p>Die Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse auf dem FAS. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden berechnet und die Ergebnisse grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung mit zugehörigem 95 %-KI, berechnet mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode, wurde ebenfalls geschätzt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 08.11.2021 herangezogen.</p>
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall	

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Zeit bis zur Hospitalisierung
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
n (%)	31 (39,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI] ^a in Monaten	NE [11,7; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI	
3 Monate	74,7 [63,5; 82,8]
6 Monate	66,7 [55,1; 76,0]
9 Monate	62,1 [50,1; 72,0]
12 Monate	59,6 [47,1; 70,1]
<p>a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht</p>	

Insgesamt 31 von 79 Patient*innen (39,2 %) wurden in der Behandlungsperiode hospitalisiert, wobei der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung nicht erreicht wurde. Nach 12 Monaten ab der ersten Gabe der Studienmedikation lag der Anteil der Patient*innen unter Risiko, die noch nicht hospitalisiert wurden bei 59,6 %. Dies zeigt, dass die Hospitalisierungsrate insgesamt auf einem niedrigen Niveau bleibt.

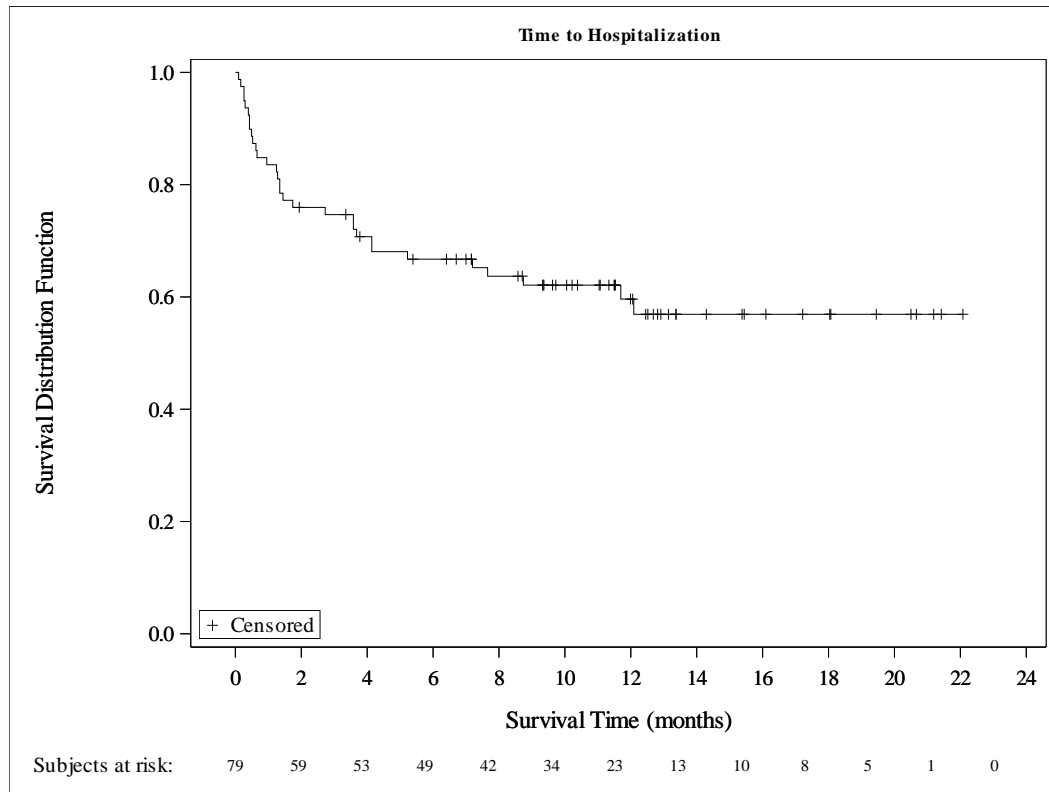


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: NE [11,7; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.1.5 Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn jedes Behandlungszyklus und zur finalen Visite erhoben.</p> <p>Die mittlere Veränderung über die Zeit der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert wurde im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Patient*innen, bei denen keine Werte der EQ-5D-5L VAS nach Baseline vorlagen, wurden zu Therapiebeginn zensiert. Patient*innen bei denen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert.</p> <p>Es wurde die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Neben der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung wurde supportiv auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS untersucht. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Die Analyse erfolgte analog zu der der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.04.2021 herangezogen.</p>
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala	

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

Tabelle 4-121: Anteil der Patient*innen mit Wert für EQ-5D-5L VAS zu Baseline und post-Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	67 (84,8)
Datenschnitt: 09.04.2021 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen, N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % erreicht wurde.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan		
	N	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
Erstmalige Verschlechterung	79	13 (16,5)	NE [NB; NB]
Bestätigte Verschlechterung	79	11 (13,9)	NE [13,2; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
 Datenschnitt: 09.04.2021
 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Bei insgesamt 13 von 79 Patient*innen (16,5 %) verschlechterte sich die EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline, bei 11 Patient*innen (13,9 %) wurde diese Verschlechterung bestätigt. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen und zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde nicht erreicht.

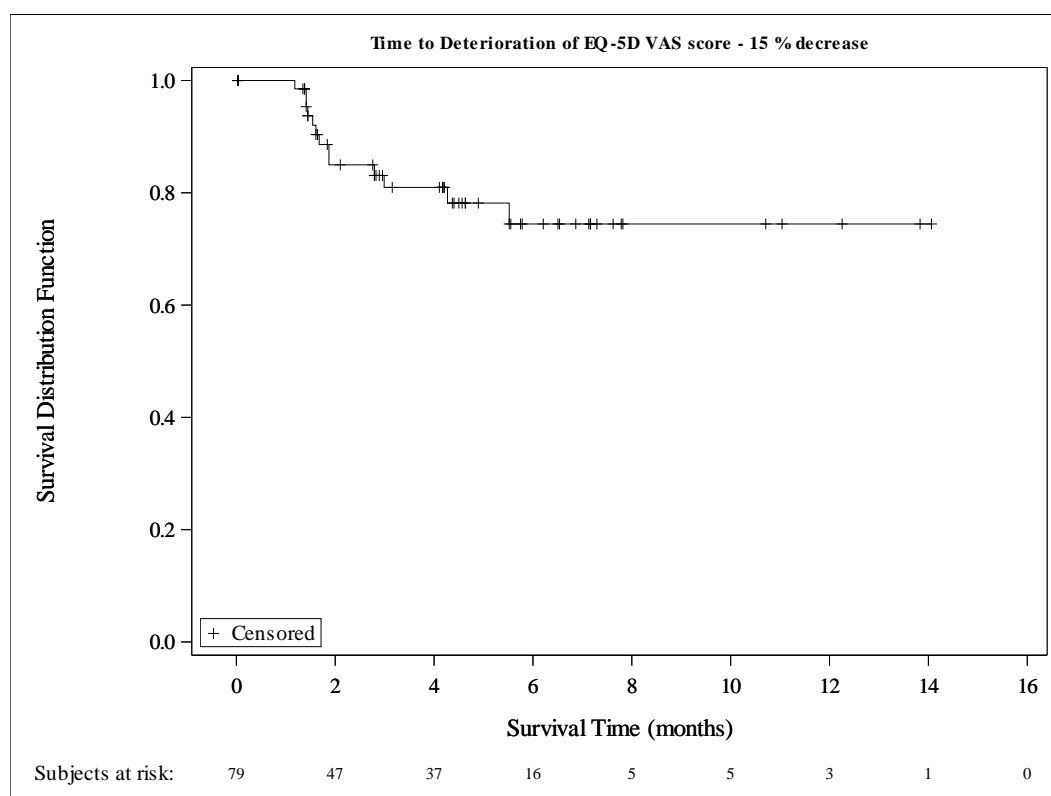


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: NE [NB; NB]

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

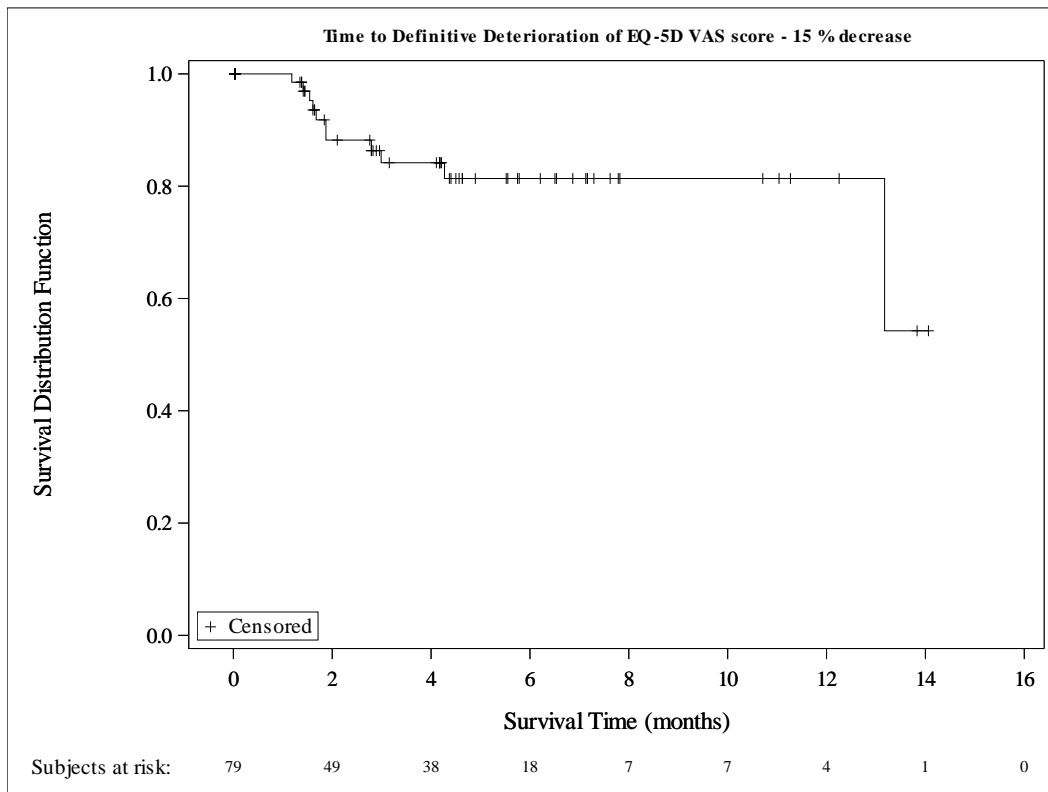


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Median [KI]: NE [13,2; NB]
 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

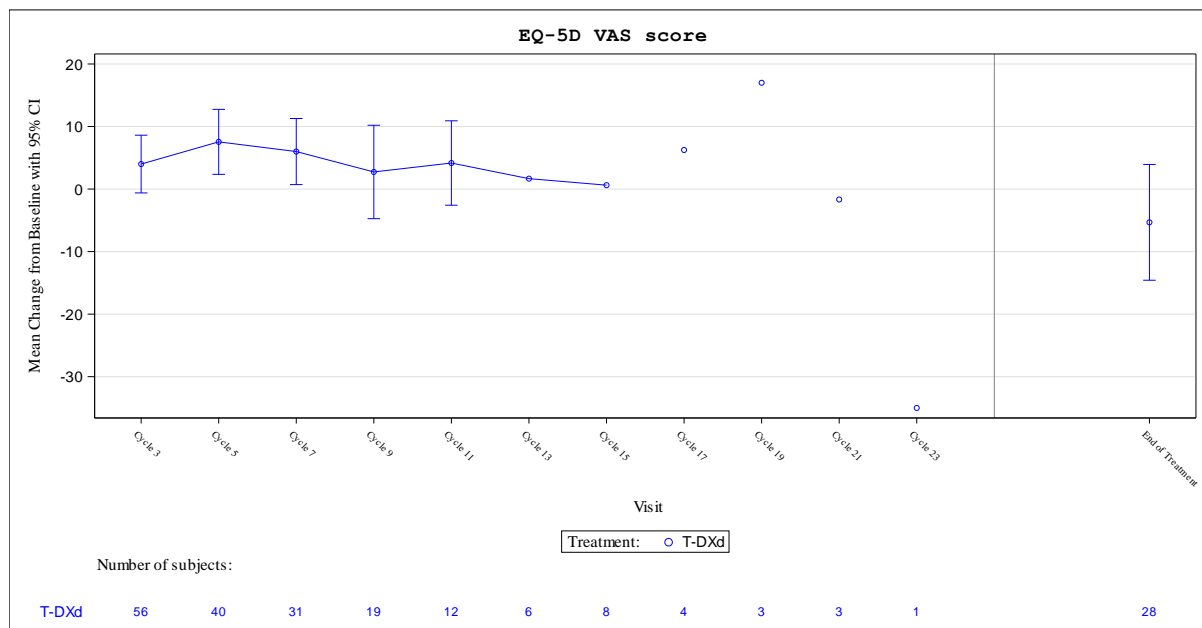


Abbildung 4-67: Verlauf über die Zeit der EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-123: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
	N ^a	n (%)
Baseline	79	73 (92,4)
Zyklus 3 Tag 1	78	59 (75,6)
Zyklus 5 Tag 1	76	41 (53,9)
Zyklus 7 Tag 1	72	31 (43,1)
Zyklus 9 Tag 1	60	19 (31,7)
Zyklus 11 Tag 1	44	13 (29,5)
Zyklus 13 Tag 1	32	6 (18,8)
Zyklus 15 Tag 1	21	8 (38,1)
Zyklus 17 Tag 1	18	4 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	16	3 (18,8)
Zyklus 21 Tag 1	11	3 (27,3)
Zyklus 23 Tag 1	7	1 (14,3)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum; Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
Datenschnitt: 09.04.2021
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefüllter VAS; VAS: Visuelle Analogskala

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von FACT-Ga – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden primär der FACT-Ga, der FACT-G und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS herangezogen; die anderen Subskalen des FACT-Ga (PWB, SWB, EWB, FWB) werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung über die Zeit der Skalen des FACT-Ga im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Skalen des FACT-Ga im Vergleich zum Baseline-Wert wurden im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline. Patient*innen, bei denen keine Werte des FACT-Ga nach Baseline vorlagen, wurden zu Therapiebeginn zensiert. Patient*innen bei denen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung der entsprechenden Skala vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert.</p> <p>Es wurden die medianen Ereigniszeiten inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Neben der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurde supportiv auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung untersucht. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Die Analyse erfolgte analog zu der der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.04.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden</p>	

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

Tabelle 4-125: Anteil der Patient*innen mit Wert für FACT-Ga zu Baseline und post-Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan N = 79
FACT-Ga, n (%)	65 (82,3)
FACT-G, n (%)	65 (82,3)
GaCS, n (%)	65 (82,3)
Datenschnitt: 03.06.2020 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis	

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % erreicht wurde.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan		
	N	n (%)	Median [95 %-KI]^a in Monaten
FACT-Ga	79	16 (20,3)	NE [9,3; NB]
FACT-G	79	12 (15,2)	NE [9,3; NB]
GaCS	79	21 (26,6)	10,7 [5,6; NB]
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 09.04.2021 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht			

Insgesamt 16 Patient*innen (20,3 %) wiesen eine Verschlechterung des FACT-Ga um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline auf, für den FACT-G waren es 12 Patient*innen (15,2 %) und für die Subskala GaCS 21 Patient*innen (26,6 %). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde für den FACT-Ga und den FACT-G nicht erreicht; bei der Subskala GaCS lag der Median bei 10,7 Monaten.

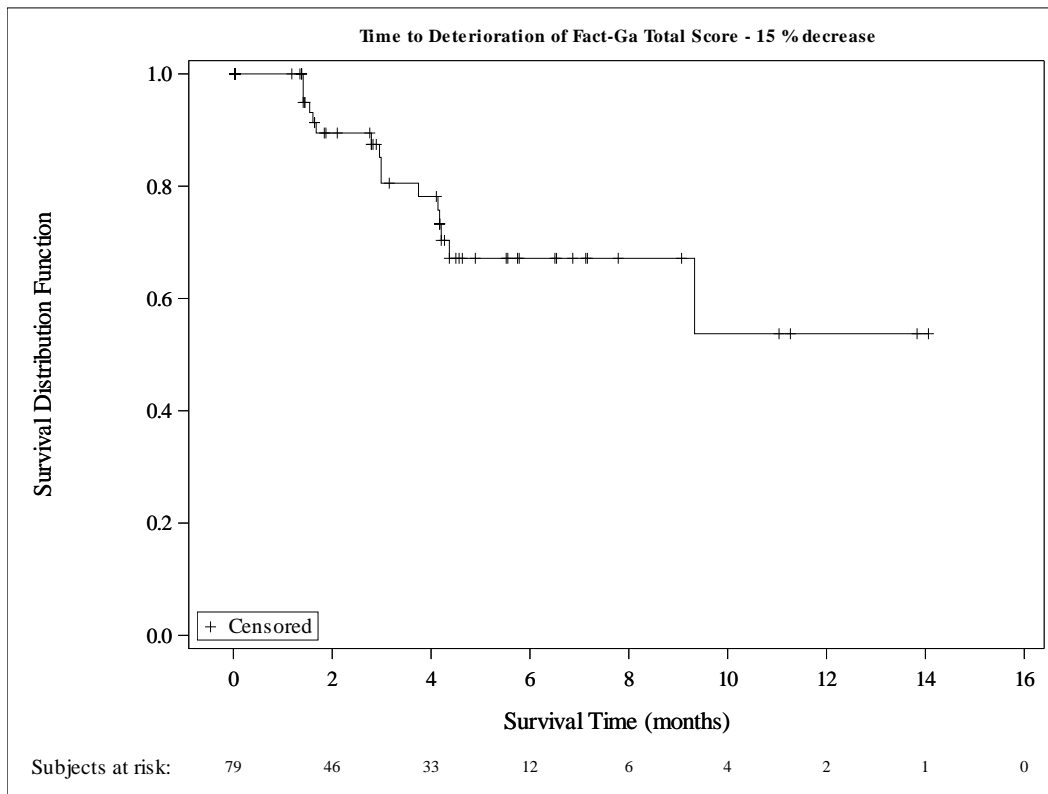


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: NE [9,3; NB]

Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; KI: Konfidenzintervall;
NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

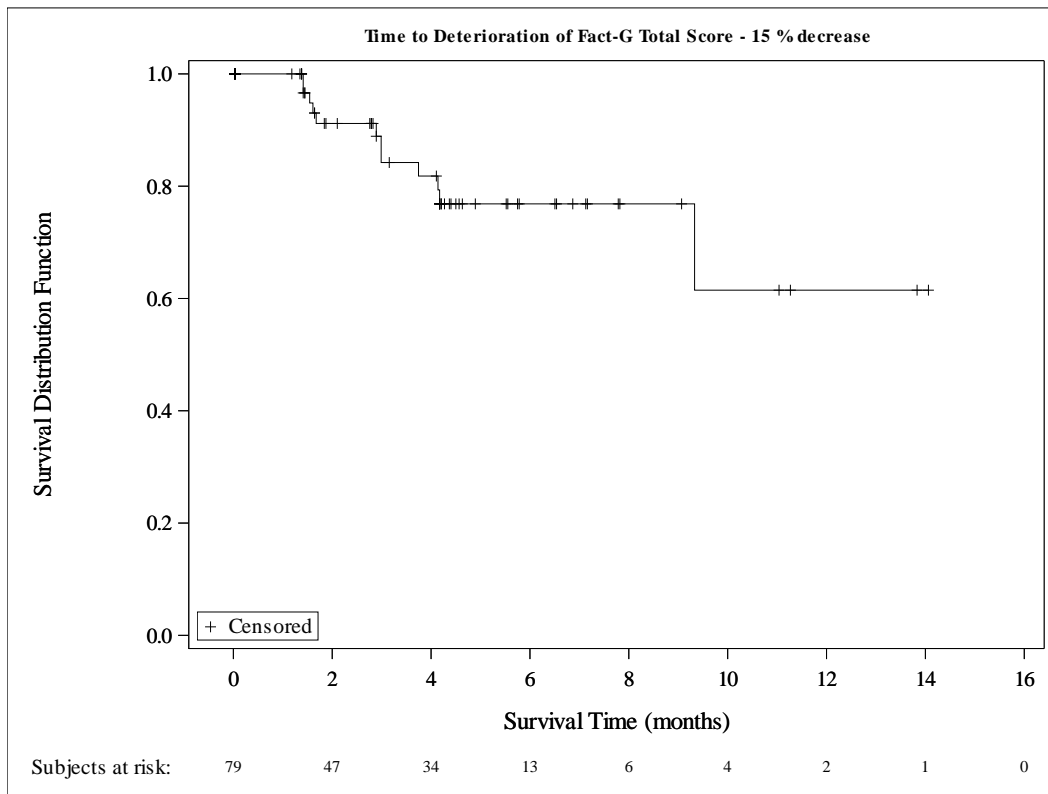


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FACT-G um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: NE [9,3; NB]

Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; KI: Konfidenzintervall;
NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

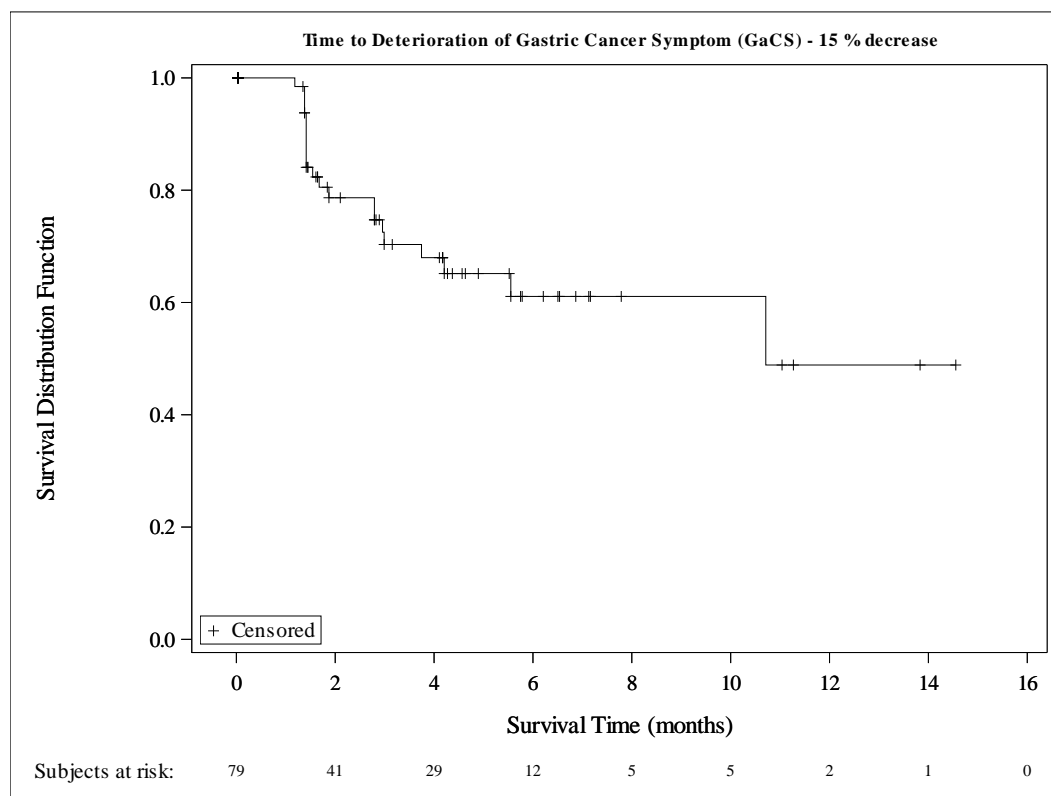


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von GaCS um 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 10,7 [5,6; NB]

Abkürzungen: GaCS: Gastric Cancer Subscale; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-Ga um 15 % im Vergleich zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan		
	N	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
FACT-Ga	79	12 (15,2)	NE [9,3; NB]
FACT-G	79	8 (10,1)	NE [9,3; NB]
GaCS	79	18 (22,8)	11,1 [10,7; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
Datenschnitt: 09.04.2021
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Insgesamt 12 Patient*innen (15,2 %) wiesen eine bestätigte Verschlechterung des FACT-Ga um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline auf, für den FACT-G waren es 8 Patient*innen (10,1 %) und für die Subskala GaCS 18 Patient*innen (22,8 %). Die mediane Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde für den FACT-Ga und den FACT-G nicht erreicht; bei der Subskala GaCS lag der Median bei 11,1 Monaten.

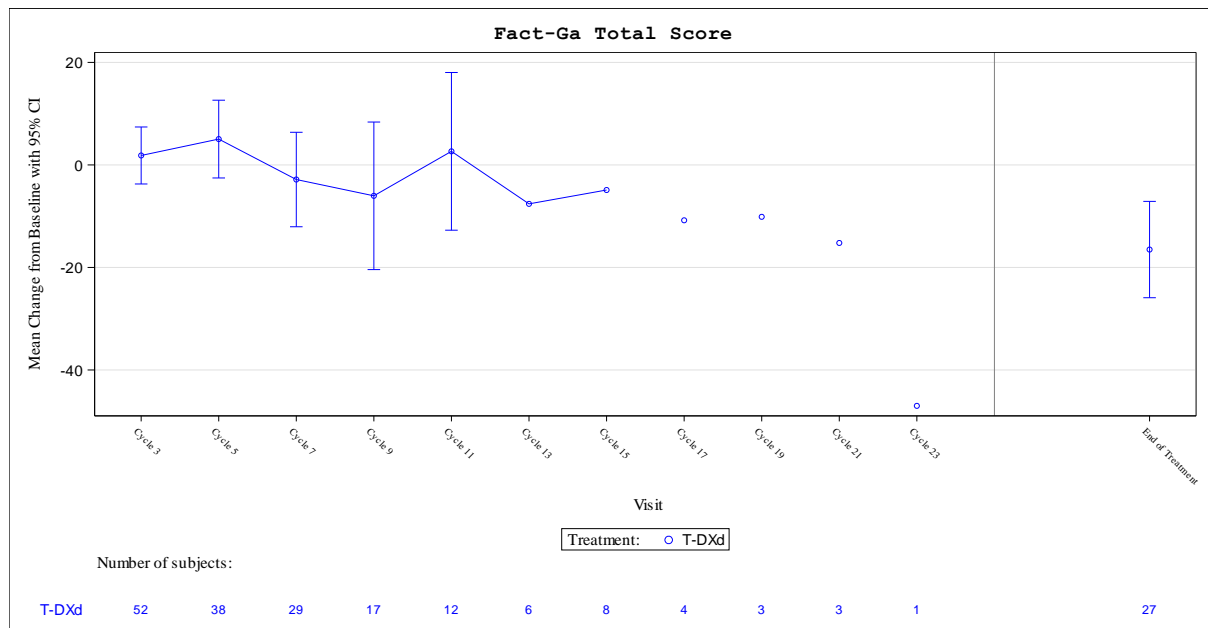


Abbildung 4-71: Verlauf über die Zeit des FACT-Ga aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
	N ^a	n (%)
Baseline	79	71 (89,9)
Zyklus 3 Tag 1	78	57 (73,1)
Zyklus 5 Tag 1	76	40 (52,6)
Zyklus 7 Tag 1	72	30 (41,7)
Zyklus 9 Tag 1	60	18 (30,0)
Zyklus 11 Tag 1	44	13 (29,5)
Zyklus 13 Tag 1	32	6 (18,8)
Zyklus 15 Tag 1	21	8 (38,1)
Zyklus 17 Tag 1	18	4 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	16	3 (18,8)
Zyklus 21 Tag 1	11	3 (27,3)
Zyklus 23 Tag 1	7	1 (14,3)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan
a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum;Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums Datenschnitt: 09.04.2021 Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen	

Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
Visite	N^a	n (%)
Baseline	79	71 (89,9)
Zyklus 3 Tag 1	78	57 (73,1)
Zyklus 5 Tag 1	76	40 (52,6)
Zyklus 7 Tag 1	72	30 (41,7)
Zyklus 9 Tag 1	60	18 (30,0)
Zyklus 11 Tag 1	44	13 (29,5)
Zyklus 13 Tag 1	32	6 (18,8)
Zyklus 15 Tag 1	21	8 (38,1)
Zyklus 17 Tag 1	18	4 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	16	3 (18,8)
Zyklus 21 Tag 1	11	3 (27,3)
Zyklus 23 Tag 1	7	1 (14,3)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum; Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 ≥ Beginn des Visitenzeitraums
Datenschnitt: 09.04.2021
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen

Tabelle 4-130: Rücklaufquoten für GaCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
Visite	N^a	n (%)
Baseline	79	71 (89,9)
Zyklus 3 Tag 1	78	58 (74,4)
Zyklus 5 Tag 1	76	40 (52,6)
Zyklus 7 Tag 1	72	32 (44,4)
Zyklus 9 Tag 1	60	19 (31,7)
Zyklus 11 Tag 1	44	13 (29,5)
Zyklus 13 Tag 1	32	6 (18,8)
Zyklus 15 Tag 1	21	8 (38,1)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
Zyklus 17 Tag 1	18	4 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	16	3 (18,8)
Zyklus 21 Tag 1	11	3 (27,3)
Zyklus 23 Tag 1	7	1 (14,3)

a: Anzahl Patient*innen, die zur entsprechenden Visite noch am Leben waren, d. h. falls min (Todesdatum; Datenschnitt) – Behandlungsbeginn + 1 \geq Beginn des Visitenzeitraums
 Datenschnitt: 09.04.2021
 Abkürzungen: GaCS: Gastric Cancer Subscale; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt mit ausgefülltem Fragebogen

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.7 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric02	<p>UE wurden bis zu 40 (+ 7) Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Folgende UE werden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten jeglicher UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>UE von besonderem Interesse</p> <p>Zu den UE von besonderem Interesse gehören die ILD, bewertet durch ein Bewertungskomitee, sowie von einem Bewertungskomitee als medikamentenbedingt eingestuft, und die LVEF-Verringerung. Für die UE von besonderem Interesse werden jeweils UE, SUE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen aufgetreten sind • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen aufgetreten sind <p>Es werden die UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der Studie DESTINY-Gastric02 ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Die restlichen UE nach SOC und PT mit o. g. Grenzen werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAS. Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei der die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Hierbei wurden mediane Ereigniszeiten inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven (für UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT in Anhang 4-G).</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 08.11.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

4.3.2.3.3.1.7.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
Jegliche UE	79 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]
SUE	33 (41,8)	11,7 [6,0; NB]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	44 (55,7)	4,1 [2,6; 11,3]
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	79 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]
UE, die zum Therapieabbruch führten	15 (19,0)	NE [11,5; NB]
UE, die zum Tod führten	11 (13,9)	NE [NB; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
Datenschnitt: 08.11.2021
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei allen Patient*innen in der Studie DESTINY-Gastric02 trat mindestens ein UE auf, wobei die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten bei 0,1 Monaten lag. SUE wurden bei 33 Patient*innen (41,8 %) beobachtet, schwere UE bei 44 (55,7 %). Bei insgesamt 15 Patient*innen (19,0 %) führte ein UE zum Therapieabbruch, bei 11 (13,9 %) zum Tod.

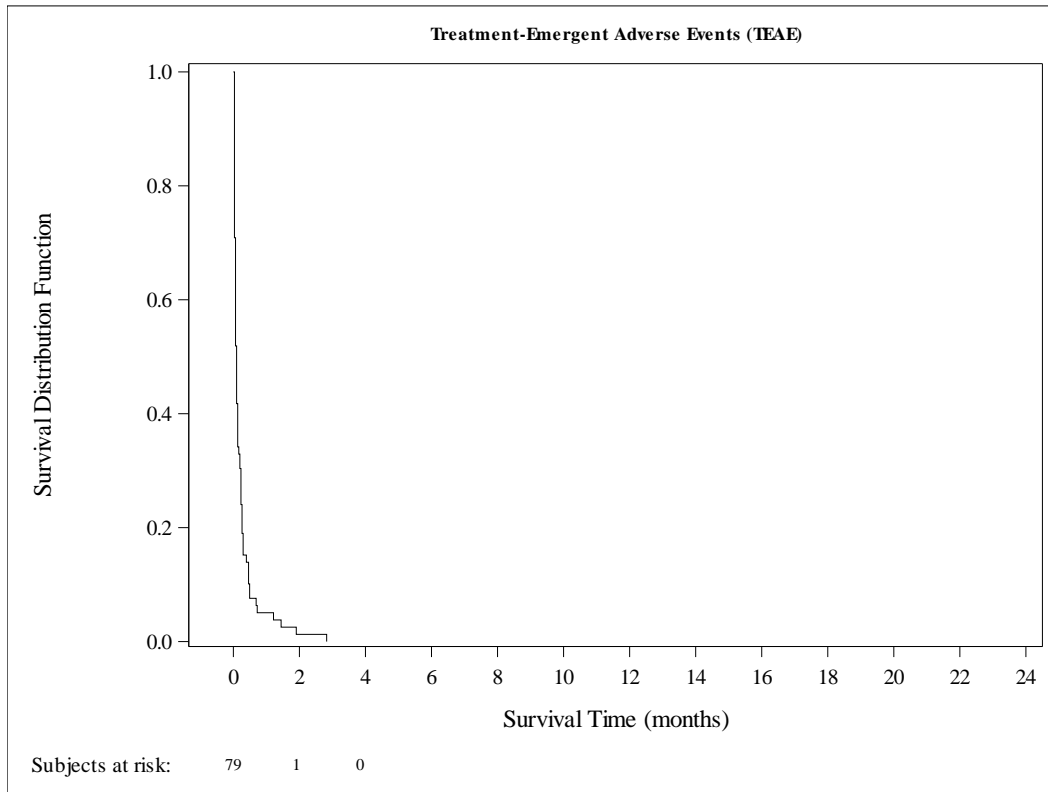


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 0,1 [0,1; 0,1]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

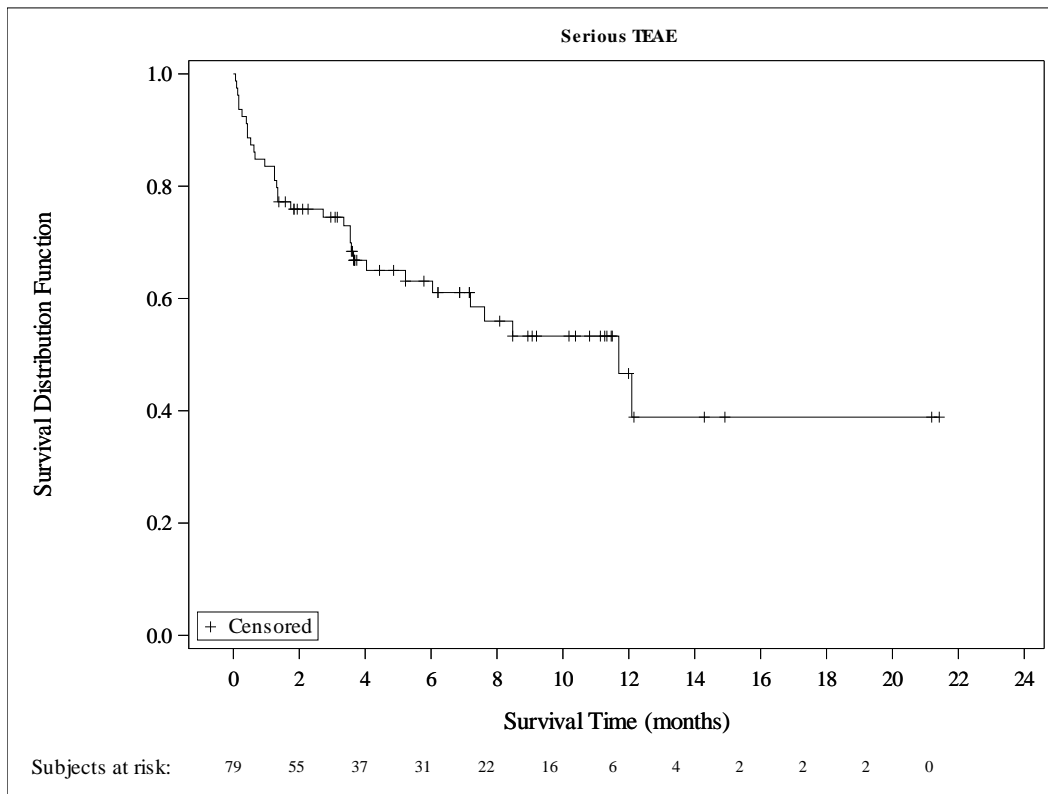


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 11,7 [6,0; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

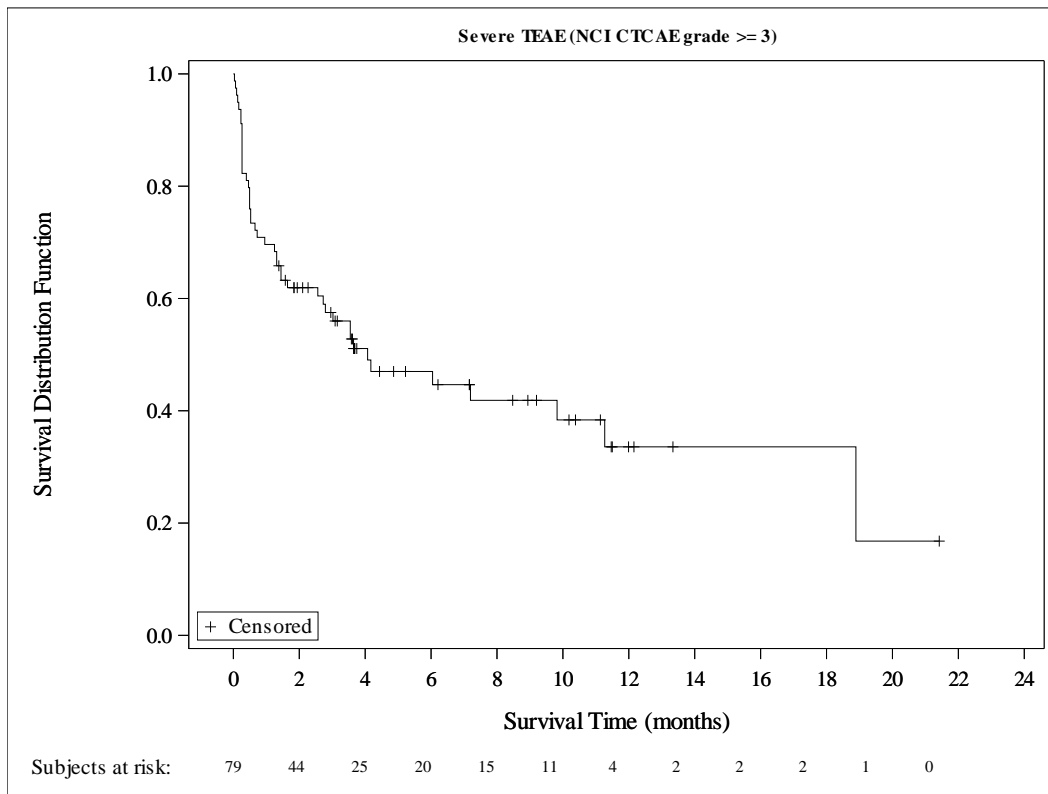


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 4,1 [2,6; 11,3]

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

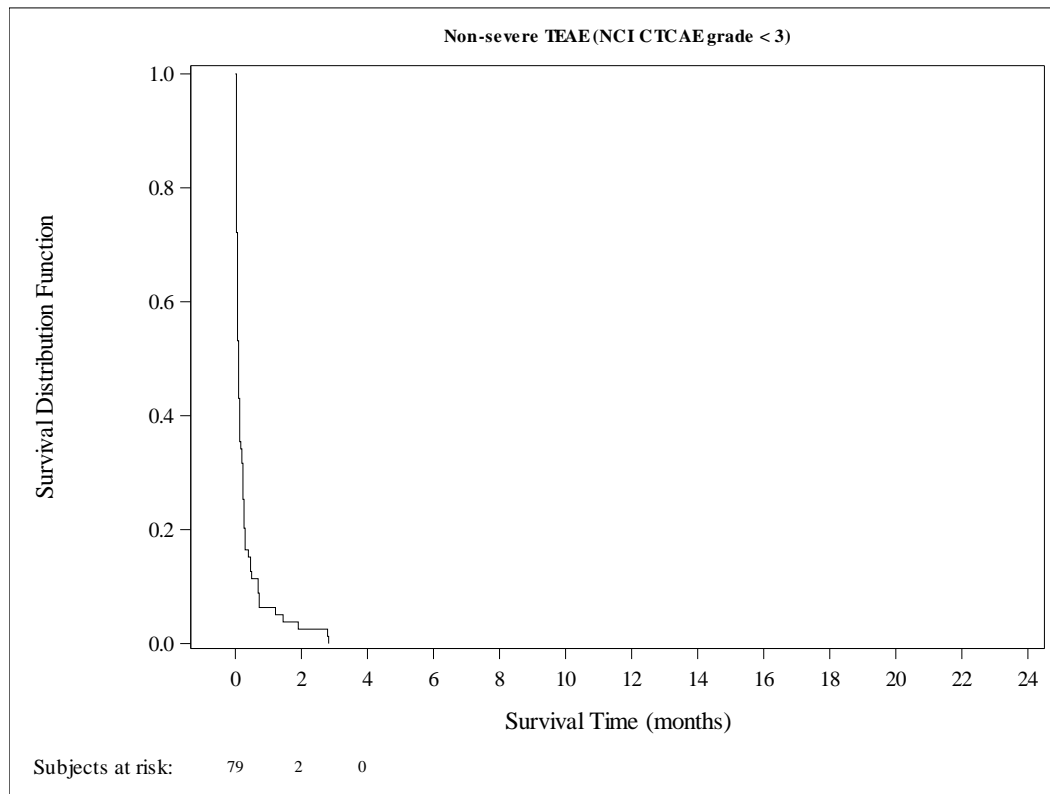


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 0,1 [0,1; 0,1]

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

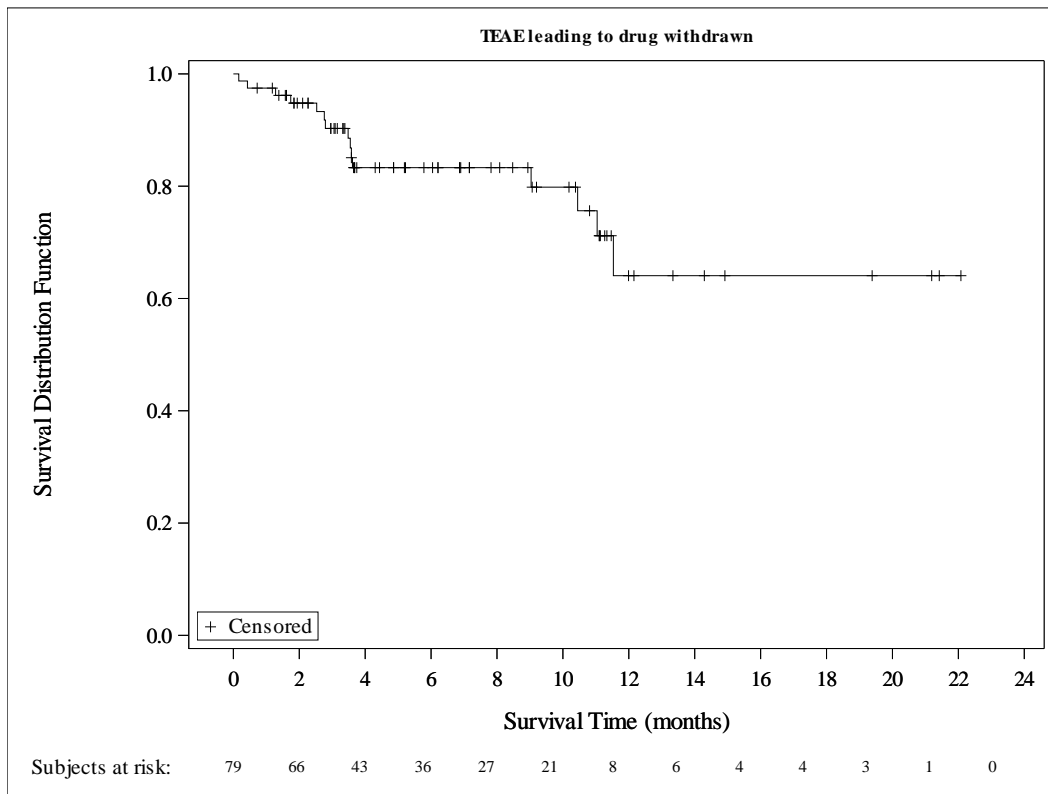


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: NE [11,5; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

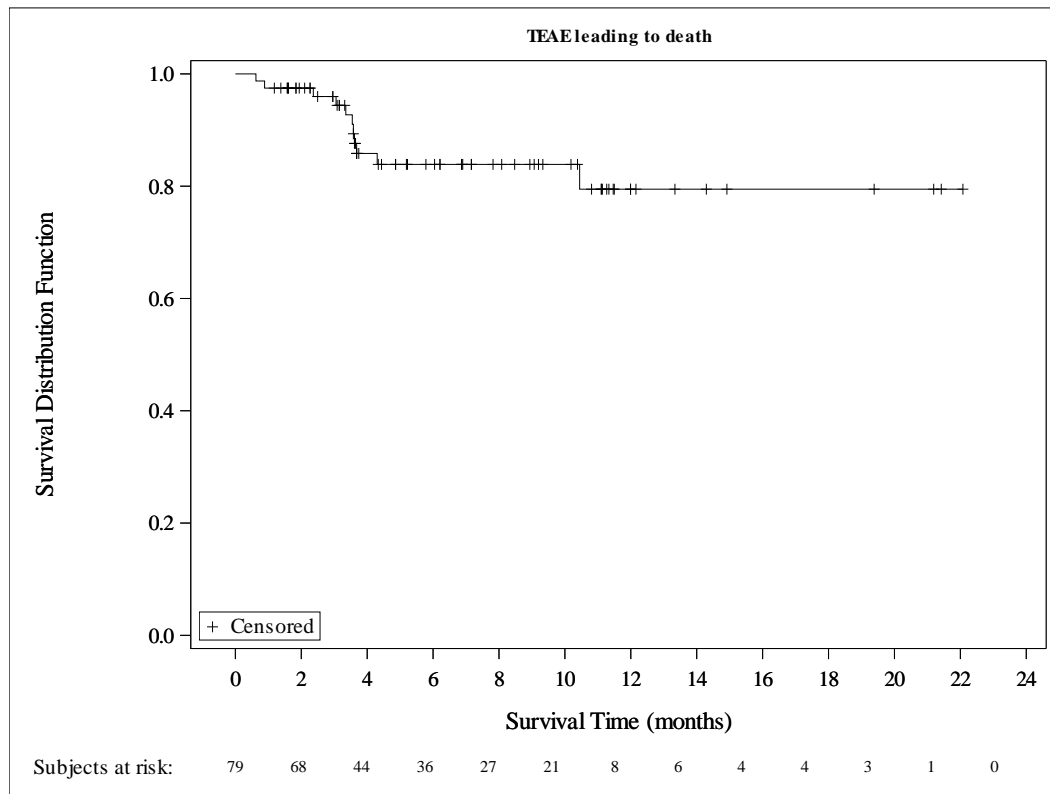


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median[KI]: NE [NB; NB]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; TEAE: Unerwünschtes Ereignis

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.7.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-133: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
ILD (Bewertungskomitee)	9 (11,4)	NE [NB; NB]
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	8 (10,1)	NE [NB; NB]
LVEF-Verringerung	1 (1,3)	NE [NB; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
Datenschnitt: 08.11.2021
Abkürzungen: ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-134: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
ILD (Bewertungskomitee)	3 (3,8)	NE [NB; NB]
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	3 (3,8)	NE [NB; NB]
LVEF-Verringerung	0 (0,0)	NE [NB; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
Datenschnitt: 08.11.2021
Abkürzungen: ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-135: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
ILD (Bewertungskomitee)	2 (2,5)	NE [NB; NB]
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	2 (2,5)	NE [NB; NB]
LVEF-Verringerung	0 (0,0)	NE [NB; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
Datenschnitt: 08.11.2021
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-136: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
ILD (Bewertungskomitee)	8 (10,1)	NE [NB; NB]
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	7 (8,9)	NE [NB; NB]
LVEF-Verringerung	1 (1,3)	NE [NB; NB]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
 Datenschnitt: 08.11.2021
 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung;
 KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht

Bei insgesamt 9 Patient*innen wurde vom Bewertungskomitee eine ILD festgestellt. Als medikamentenbedingt eingestuft wurden 8 dieser Fälle (10,1 %). Eine schwerwiegende medikamentenbedingte ILD trat bei 3 Patient*innen (3,8 %) auf. Nur bei einer Patientin bzw. einem Patient wurde eine LVEF-Verringerung beobachtet; diese wurde als nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) bewertet.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.1.7.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-137: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patient*innen aufgetreten sind aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt	38 (48,1)	6,9 [5,1; 10,0]
Anämie	30 (38,0)	8,9 [6,9; NB]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	53 (67,1)	0,4 [0,2; 1,4]
Erbrechen	35 (44,3)	10,4 [2,8; NB]
SOC: Untersuchungen		
Gesamt	51 (64,6)	2,9 [2,1; 4,5]
Neutrophilenzahl vermindert	13 (16,5)	NE [18,9; NB]
Thrombozytenzahl vermindert	14 (17,7)	NE [NB; NB]
Dargestellt werden nur die UE nach SOC und PT, bei der ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der DESTINY-Gastric01 beobachtet wurde. a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-138: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Gastric02	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 79)	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a in Monaten
SOC: Untersuchungen		
Gesamt	12 (15,2)	NE [18,9; NB]
Neutrophilenzahl vermindert	6 (7,6)	NE [NB; NB]
Dargestellt werden nur die schweren UE nach SOC und PT, bei der ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der DESTINY-Gastric01 beobachtet wurde. a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode Datenschnitt: 08.11.2021 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.1.

Die Studie DESTINY-Gastric02, welche zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wird, ist eine nicht vergleichende Studie. Aus diesem Grund wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt. Da es sich bei den a priori geplanten Subgruppenanalysen um explorative Analysen einer nicht vergleichenden Studie handelt, werden diese rein informativ in Anhang 4-G dargestellt, ohne daraus mögliche Effektmodifikationen ableiten zu können.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-139: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Quellen
DESTINY-Gastric02	Klinischer Studienbericht (58) Studienregistereinträge (61-63)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von T-DXd wird auf Grundlage der Zulassungsstudie DESTINY-Gastric01 vorgenommen. Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase II-Studie. Sie entspricht daher der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo; (11)). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (11). Es handelt sich bei der Studie DESTINY-Gastric01 um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und ausgewertet.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf OS, PFS und Tumoransprechen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte (Lebensqualität, FACT-Ga und EQ-5D-5L VAS) und der Endpunkte der Sicherheit als hoch eingestuft.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 unter 4.3.2 ergänzend dargestellt. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine einarmige, offene Phase II-Studie. Sie entspricht daher der Evidenzstufe IV (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; (11)). Die dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 werden ergänzend herangezogen.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric01 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Gastric01 ein Hinweis für den Zusatznutzen von T-DXd ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben zugelassen (1).

Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumorthherapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine längere Aufrechterhaltung des guten Allgemeinzustands und der Lebensqualität.

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt eines der wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumorthherapie dar und ist durch die grundlegende Bedeutung für erkrankte Patient*innen unmittelbar patientenrelevant. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium äußerst schlecht, sodass jeder zusätzliche Überlebensvorteil für diese Patient*innen von großem Wert ist (2-5). Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch die Verringerung der Tumorlast sowie die Vermeidung einer Tumorprogression für die Patient*innen im palliativen Stadium von hoher Relevanz (6, 7). In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (8, 9). Daher stellen auch der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. ein Aufhalten der Verschlechterung und die Vermeidung von Nebenwirkungen wichtige Therapieziele dar und sind entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV bzw. VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (10, 11).

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ ab der Zweitlinie können den medizinischen Bedarf im palliativen Setting bisher nicht ausreichend decken. Zudem stellt nach der Erstlinien-Behandlung keine der vorhandenen Therapieoptionen eine zielgerichtete Therapie für HER2- positive Tumoren dar. Für die Behandlung von Patient*innen mit HER2-positivem, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Behandlung mit Trastuzumab progredient ist, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil verknüpfen. Mit T-DXd, der ersten und einzigen HER2-gerichteten Therapie ab der zweiten Therapielinie steht nun eine neue effektive Behandlungsoption für zuvor

behandelte Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.4.1 dargestellten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt: Juni 2020). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-140 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02, die T-DXd bei erwachsenen kaukasischen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, untersucht, werden konfirmativ für die kaukasische Bevölkerung herangezogen.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie DESTINY-Gastric01 betrug das mediane OS der Patient*innen unter T-DXd 12,5 Monate (95 %-KI: 10,3; 15,2), während die Patient*innen im Vergleichsarm im Median nur 8,9 Monate (95 %-KI: 6,4; 10,4) überlebten (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,86], $p = 0,0051$). Diese signifikante Verlängerung des OS entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes um 40 %. Nach 12 Monaten ab Randomisierung waren 47,8 % der mit T-DXd behandelten Patient*innen verstorben, im Vergleichsarm waren dagegen 70,3 % verstorben. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02, bestätigen das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So lag das mediane OS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd bei 12,1 Monaten (95 %-KI: 9,4; 15,4).

Durch eine Behandlung mit T-DXd in der Studie DESTINY-Gastric01 wurde eine klinisch relevante Verlängerung des OS in der dritten Therapielinie erzielt. Die Verlängerung des OS um 3,6 Monate wird vor dem Hintergrund des sehr aggressiven Krankheitsverlaufes des Magenkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für den als schwerwiegend eingestuften Endpunkt Mortalität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie DESTINY-Gastric01 hatten Patient*innen unter T-DXd mit 5,6 Monaten ein statistisch signifikant längeres medianes PFS als Patient*innen im Vergleichsarm mit nur 3,5 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,31; 0,71], $p = 0,0003$). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder zu versterben unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes um 53 %. Auch hier bestätigen die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So betrug das mediane PFS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd 5,6 Monate (95 %-KI: 4,2; 8,3).

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine erhebliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, die von direkter Patientenrelevanz ist. Damit zeigt sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigten sich für die Endpunkte bestätigte ORR (RR [95 %-KI]: 3,37 [1,63; 6,94], $p = 0,0001$), beste prozentuale Veränderung der SLD (Hedges' g [95 %-KI]: -0,76 [-1,10, -0,43]), bestätigte DCR (RR [95 %-KI]: 1,37 [1,11; 1,70], $p = 0,0005$), bestätigte TTR (HR [95 %-KI]: 2,97 [1,34; 6,55], $p = 0,0046$) und bestätigte DOR (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,63], $p = 0,0022$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient*innen auf die Therapie an: Die bestätigte ORR lag bei 42,0 % (95 %-KI: 33,0; 51,4), während im Kontrollarm nur 12,5 % der Patient*innen auf die Behandlung ansprachen. Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgroße, gemessen anhand der SLD, wider. Die Differenz der Mittelwerte der besten prozentualen Veränderung der SLD zwischen den Behandlungsarmen betrug 26,51 Prozentpunkte. Ebenfalls sprachen diese Patient*innen im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes deutlich schneller auf die Therapie an: Im T-DXd-Arm betrug die mediane bestätigte TTR 5,5 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht. Die mediane bestätigte DOR betrug 12,5 Monate im T-DXd-Arm und lediglich 3,9 Monate im Vergleichsarm. Dies wird durch die Ergebnisse in der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt: hier lag die bestätigte ORR bei 41,8 % (95 %-KI: 30,8; 53,4) und die bestätigte DCR bei 81,0 % (95 %-KI: 70,6; 89,0). Auch die Tumorgroße verringerte sich gegenüber Baseline: Durch die Therapie mit T-DXd zeigte sich eine Abnahme der SLD der messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline um 37,1 % (DESTINY-Gastric01: 35,8 %

unter Behandlung mit T-DXd). Die mediane bestätigte TTR lag bei 4,1 Monaten. Die mediane bestätigte DOR betrug 8,1 Monate.

Die Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der Vergleichstherapie in allen Endpunkten des Tumoransprechens, das von den Patient*innen als Abschwächung schwerwiegender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und als spürbare Linderung der Erkrankung erfahren wird. Damit zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den als nicht schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich unter T-DXd im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Behandlung mit T-DXd lag bei 11,2 Monaten für den FACT-Ga, bei 11,3 Monaten für den FACT-G und bei 5,9 Monaten für die Subskala GaCS. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 zeigen sogar eine längere Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde für den FACT-Ga und den FACT-G nicht erreicht; bei der Subskala GaCS lag der Median bei 10,7 Monaten. Dass sich die Lebensqualität der Patient*innen unter T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV formal **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zu Sicherheit für die Kategorie SUE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3), UE, die zum Tod führten sowie UE, die zum Therapieabbruch führten weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Kategorie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für eine Behandlung mit T-DXd ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient*innen bewertet wird. Wie in Abschnitt 4.3.1.4.1.6 dargelegt, sind die in der Studie DESTINY-Gastric01 beobachteten schweren UE im T-DXd-Arm insbesondere auf Veränderungen in hämatologischen Laborwerten zurückzuführen. Ärzt*innen sind mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen in der medikamentösen Tumorthherapie onkologischer

Erkrankungen vertraut und können diese in der klinischen Praxis durch Dosisreduktion und/oder eine Therapieunterbrechung in der Regel gut handhaben (12). Im Hinblick auf UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie DESTINY-Gastric01 zudem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Zudem zeigten sich in der Studie DESTINY-Gastric01 in den Fragebögen EQ-5D-5L VAS sowie FACT-Ga keine Nachteile für T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit T-DXd im Allgemeinen nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen auswirken. Das handhabbare Sicherheitsprofil von T-DXd wird von den Ergebnissen der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt.

In der klinischen Praxis können UE wie Erbrechen oder ILD, die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD, sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patientin oder des Patienten begegnet werden (1, 12-15).

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 4-140: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
Mortalität				
OS	84/125 (67,2) 12,5 [10,3; 15,2]	49/62 (79,0) 8,9 [6,4; 10,4]	HR: 0,60 [0,42; 0,86] 0,0051^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität				
PFS	82/125 (65,6) 5,6 [4,3; 6,9]	36/62 (58,1) 3,5 [2,0; 4,3]	HR: 0,47 [0,31; 0,71] 0,0003^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: Bestätigte ORR	50/119 (42,0)	7/56 (12,5)	RR: 3,37 [1,63; 6,94] 0,0001^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-35,73 [-42,02; -29,45]	-9,23 [-18,66; 0,21]	Hedges' g: -0,76 [-1,10; -0,43] < 0,0001^d	

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

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
Tumoransprechen: Bestätigte DCR	102/119 (85,7)	35/56 (62,5)	RR: 1,37 [1,11; 1,70] 0,0005^c	Zusatznutzen nicht belegt
Tumoransprechen: Bestätigte TTR	50/125 (40,0) 5,5 [2,9; NB]	7/62 (11,3) NE [NB; NB]	HR: 2,97 [1,34; 6,55] 0,0046^b	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR	23/50 (46,0) 12,5 [5,6; NB]	5/7 (71,4) 3,9 [3,0; 4,9]	HR: 0,22 [0,07; 0,63] 0,0022^b	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 % der EQ-5D- 5L VAS	54/125 (43,2) 11,3 [4,4; 27,7]	27/62 (43,5) 3,8 [1,7; NB]	HR: 0,69 [0,43; 1,11] 0,1151 ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 %</i>				
FACT-Ga	44/125 (35,2) 11,2 [6,9; NB]	13/62 (21,0) NE [5,4; NE]	HR: 1,15 [0,61; 2,16] 0,6782 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G	43/125 (34,4) 11,3 [7,0; NB]	15/62 (24,2) 5,7 [4,3; NB]	HR: 0,95 [0,52; 1,74] 0,8645 ^b	
GaCS	58/125 (46,4) 5,9 [4,1; NB]	19/62 (30,6) NE [3,1; NB]	HR: 1,19 [0,70; 2,02] 0,5215 ^b	
Sicherheit				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	125/125 (100,0) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,40 [1,03; 1,92] 0,0492 ^e	Kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	56/125 (44,8) 9,9 [5,6; NB]	16/62 (25,8) NE [6,9; NB]	HR: 1,33 [0,76; 2,35] 0,3152 ^e	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	124/125 (99,2) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,32 [0,97; 1,80] 0,1073 ^e	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	107/125 (85,6) 0,7 [0,5; 0,7]	35/62 (56,5) 1,2 [0,6; NB]	HR: 1,72 [1,18; 2,53] 0,0045^e	
UE, die zum Tod führten	8/125 (6,4) NE [NB; NB]	2/62 (3,2) NE [NB; NB]	HR: 1,28 [0,27; 6,16] 0,7537 ^e	
UE, die zum Therapieabbruch führten	22/125 (17,6) NE [NB; NB]	4/62 (6,5) NE [NB; NB]	HR: 1,32 [0,45; 3,91] 0,6154 ^e	

a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen
b: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test
d: p-Wert aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
Dargestellt sind die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt Juni 2020).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Zeit bis zum Ansprechen; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT General; FACT-Ga: FACT Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Squares-Mittelwert; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; ; SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Das metastasierte Magenkarzinom ist eine seltene, sehr schwere und unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an unzureichend wirksamen Therapieoptionen besteht. Die Prognose für Patient*innen in der vorliegenden Therapiesituation ist äußerst schlecht und für Patient*innen mit HER2-positiven Tumoren standen nach Versagen der ersten Therapielinie bislang keine spezifisch gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Behandlungsoptionen zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, Tumorsprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Sicherheitsendpunkte ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Behandlung mit T-DXd führt im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einer klinisch relevanten medianen Verlängerung der Lebensdauer um 3,6 Monate, was vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für die Patient*innen äußerst bedeutsam ist. Zudem

bewirkt T-DXd eine erhebliche Verlängerung des PFS und ein deutlich verbessertes Tumoransprechen, was von den Patient*innen als Abschwächung der schwerwiegenden Symptomatik des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfunden wird.

Die Unterschiede im Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erklären sich insbesondere durch hämatologische Veränderungen, die sich in der klinischen Praxis als gut handhabbar erwiesen haben. Der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden hierdurch nicht negativ beeinflusst: Gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zeigten sich bei einer Behandlung mit T-DXd keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in der EQ-5D-5L VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der palliativen Therapiesituation ist bereits der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der deutlich gesteigerten Wirksamkeit als Therapieerfolg zu werten. Somit erreicht der Nachteil bei den unerwünschten Ereignissen kein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Die Übertragbarkeit der hier dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen, der vergleichbaren Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen und durch ein vergleichbares Therapieansprechen auf medikamentöse Tumorthapien bei Patient*innen asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft mit Magenkarzinom ohne Einschränkungen gegeben. Zudem begründet sich die Übertragbarkeit durch den hohen Anteil an Patient*innen aus Europa in der Studie DESTINY-Gastric02 bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard in der Studie DESTINY-Gastric01. Die Studie DESTINY-Gastric02 bestätigte die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 und belegte somit die Wirksamkeit T-DXd bei westlichen Patient*innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des GEJ. Dies wurde auch im Zulassungsprozess durch die EMA bestätigt. Vergleichbar hohe Ansprechraten und Überlebensdauern wurden bisher mit keiner anderen Zweitlinienchemotherapie berichtet, was die erzielte therapeutische Verbesserung durch T-DXd verdeutlicht (16).

T-DXd stellt die einzige zugelassene und wirksame HER2-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für T-DXd im Vergleich zur zVT und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	beträchtlich
Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Da es sich bei der Studie DESTINY-Gastric02 um eine zulassungsrelevante Studie handelt, wird diese im Dossier dargestellt. In der Studie DESTINY-Gastric02 wurde das klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan bei westlichen Patient*innen bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.2.3.3) (58).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
2. Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G, et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(12):1463-9.
3. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):32-8 e3.
4. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):996-1004.
5. Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Chung IJ. Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011;14(3):249-56.
6. Cascinu S, Bodoky G, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Folprecht G, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *Oncologist*. 2021;26(3):e414-e24.
7. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen MH, et al. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer*. 2016;16(1):937.
8. Chau I, Fuchs CS, Ohtsu A, Barzi A, Liepa AM, Cui ZL, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. *Eur J Cancer*. 2019;107:115-23.

9. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2008;98(5):888-93.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 02.12.2022]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger Anz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
12. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
13. Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022;7(2):100404.
14. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102378.
15. Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Solid Tumors with a Focus on Trastuzumab Deruxtecan: Insights from an Italian Expert Panel. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
16. Deutsche Krebsgesellschaft. Trastuzumab Deruxtecan überzeugt bei HER2+ Tumoren des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs. Stand 28. September 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/esmo/antikoerper-wirkstoff-konjugat-bei-magenkrebs-esmo-2022.html>. [Zugriff am: 02.12.2022]
17. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
18. Leitlinienprogramm Onkologie
(Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe/AWMF). S3-Leitlinie
Magenkarzinom, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019.
Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]
19. Shitara K, Ikeda J, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K, et al. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1224-31.
20. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):164-73.

21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
22. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013;107(2):120-8.
23. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 02.12.2022]
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
26. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86.
27. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14.
28. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23(13):2946-54.
29. Huang B, Tian L, Talukder E, Rothenberg M, Kim DH, Wei LJ. Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study. JAMA Oncol. 2018;4(6):874-6.
30. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2004;22(4):714-24.
31. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
32. EuroQoL Group. Terminology - EQ-5D (Version11JAN2022). 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology>. [Zugriff am: 02.12.2022]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel). 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/>. [Zugriff am: 02.12.2022]

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab vom 20. Oktober 2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. Stand: 21. November 2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
37. Lorenzen S, Lordick F. Fortgeschrittenes Magenkarzinom - Status quo der systemischen Therapie und Einfluss auf die Lebensqualität. *Der Onkologe*. 2016;6(22):406-12.
38. Woo A, Fu T, Popovic M, Chow E, Cella D, Wong CS, et al. Comparison of the EORTC STO-22 and the FACT-Ga quality of life questionnaires for patients with gastric cancer. *Ann Palliat Med*. 2016;5(1):13-21.
39. Eremenco SL, Cashy J, Webster K, Ohashi Y, Locker GY, Pelletier G, et al. FACT-Gastric: A new international measure of QOL in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14_suppl):8123-.
40. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioni BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer*. 2011;117(6):1302-12.
41. FACIT. FACT-G (Version 4). Stand: 16. November 2007. 2007. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FACT-G>. [Zugriff am: 02.12.2022]
42. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof*. 2005;28(2):192-211.
43. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res*. 2002;11(3):207-21.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 766 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-11. Version: 1.0. Stand: 13.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und

- platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
46. ClinicalTrials.gov. NCT03329690 - Title: DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01]. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329690>. [Zugriff am: 02.12.2022]
 47. ICTRP. JPRN-JapicCTI-173727 - Public Title: Phase 2 study of DS-8201a in subjects with gastric cancer [DESTINY-Gastric01]. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727>. [Zugriff am: 02.12.2022]
 48. Daiichi Sankyo Co. Ltd. Clinical Study Report DS8201-A-J202 - A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [DESTINY-Gastric01] (Data Cut-off date: 08 Nov 2019). 2020.
 49. Daiichi Sankyo Co. Ltd. Clinical Study Report DS8201-A-J202. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [DESTINY-Gastric01] (Data Cut-off Date 03 Jun 2020). 2021.
 50. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2419-30.
 51. Yamaguchi K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):4048-.
 52. Yin O, Xiong Y, Endo S, Yoshihara K, Garimella T, AbuTarif M, et al. Population Pharmacokinetics of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Other Solid Tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 2020.
 53. Daiichi Sankyo I. Pharmacometric Analysis Supporting DS-8201a Bridging to a Western HER2-positive Gastric Cancer Population. 2020.
 54. Matthews E, Carter P, Cadwell K, McEwan P. Strategic consultancy to develop a global package of evidence for trastuzumab-deruxtecan in HER-2 positive advanced gastric cancer - Task 1: Baseline characteristics review: Asian versus non-Asian. 2020.
 55. Matthews E, Carter P, Stainthorpe A, Kirkness P, Cadwell K, McEwan P. Strategic consultancy to develop a global package of evidence for trastuzumab-deruxtecan in HER-2 positive advanced gastric cancer - Task 2: Identification of prognostic factors. 2021.
 56. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-positive gastric adenocarcinomas 2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-positive-gastric-adenocarcinomas>. [Zugriff am: 02.12.2022]
 57. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. ENHERTU[®] (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011lbl.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]

58. Daiichi Sankyo Co. Ltd. Clinical Study Report DS8201-A-U205. A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed On or After a Trastuzumab-containing Regimen [DESTINY-Gastric02] (Data Cut-off date: 09 Apr 2021). 2021.
59. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Enhertu (trastuzumab deruxtecan). EMA/CHMP/636117/2022. 23 June 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
60. Daiichi Sankyo Co. Ltd. Clinical Study Report DS8201-A-U205. A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed On or After a Trastuzumab-containing Regimen [DESTINY-Gastric02] (Data Cut-off date: 08. Nov 2021). 2021.
61. ClinicalTrials.gov. NCT04014075 - Title: DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02). 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04014075>. [Zugriff am: 02.12.2022]
62. EU Clinical Trials Register. 2019-001512-34 – Title: A phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001512-34 [Zugriff am: 31.01.2022]
63. ICTRP. NCT04014075 - Public title: DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04014075>. [Zugriff am: 02.12.2022]
64. Daiichi Sankyo Co. Ltd. 2.5 Clinical Overview. Trastuzumab deruxtecan in Gastric Cancer. Version 1.0, 01 Oct 2021. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-142: Embase-Datenbanken

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 December 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2022 December 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (17)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab deruxtecan/	906
2	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	1018
3	Enhertu.mp.	89
4	(T-DXd or TDXd).mp.	264
5	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	48
6	(DS-8201* or DS8201*).mp.	291
7	1826843-81-5.rn.	863
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1.080
9	random*.tw.	1.886.723
10	placebo*.mp.	518.803
11	double-blind*.tw.	242.455
12	9 or 10 or 11	2.172.083
13	8 and 12	171
14	remove duplicates from 13	165

Tabelle 4-143: Medline-Datenbanken

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 30, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	1946 to December 30, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006a – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (17)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	280
2	Enhertu.mp.	19
3	(T-DXd or TDXd).mp.	96
4	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	24
5	(DS-8201* or DS8201*).mp.	66
6	1826843-81-5.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	309
8	randomi#ed controlled trial.pt.	582.703
9	randomi#ed.mp.	1.036.619
10	placebo*.mp.	256.772
11	8 or 9 or 10	1.111.520
12	7 and 11	36
13	remove duplicates from 12	29

Tabelle 4-144: Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	November 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	109
2	Enhertu.mp.	2
3	(T-DXd or TDXd).mp.	79
4	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	6
5	(DS-8201* or DS8201*).mp.	62
6	1826843-81-5.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	120
8	remove duplicates from 7	120

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-145: Embase-Datenbanken

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 December 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2022 December 30	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab deruxtecan/	906
2	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	1018
3	Enhertu.mp.	89
4	(T-DXd or TDXd).mp.	264
5	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	48
6	(DS-8201* or DS8201*).mp.	291
7	1826843-81-5.rn.	863
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1.080
9	remove duplicates from 8	1.057

Tabelle 4-146: Medline-Datenbanken

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 30, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	1946 to December 30, 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	280
2	Enhertu.mp.	19
3	(T-DXd or TDXd).mp.	96
4	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	24
5	(DS-8201* or DS8201*).mp.	66
6	1826843-81-5.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	309
8	remove duplicates from 7	255

Tabelle 4-147: Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2022 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 28, 2022 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	November 2022; 2005 to December 28, 2022; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	109
2	Enhertu.mp.	2
3	(T-DXd or TDXd).mp.	79
4	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp.	6
5	(DS-8201* or DS8201*).mp.	62
6	1826843-81-5.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	120
8	remove duplicates from 7	120

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 148: Clinicaltrials Datenbank – Suche nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5 [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	66

Tabelle 149: EU Clinical Trials Register - Suche nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5 [<i>Search Term</i>]
Treffer	28

Tabelle 150: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) - Suche nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	(TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR (TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR ENHERTU OR T-DXd OR TDXd OR (FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR (FAM-TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR DS-8201 OR DS8201 OR (DS 8201*) OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a OR 1826843-81-5 [<i>Search Term</i>]
Treffer	117

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 151: Clinicaltrials Datenbank – weitere Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	66

Tabelle 152: EU Clinical Trials Register – weitere Untersuchungen

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5 [<i>Search Term</i>]
Treffer	28

Tabelle 153: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) – weitere Untersuchungen

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	(TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR (TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR ENHERTU OR T-DXd OR TDXd OR (FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR (FAM-TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR DS-8201 OR DS8201 OR (DS 8201*) OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a OR 1826843-81-5 [<i>Search Term</i>]
Treffer	117

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Keine.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 154: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, Shimizu C, Shimoi T, Kuboki Y, Matsubara N, Kitano A, Jikoh T, Lee C, Fujisaki Y, Ogitani Y, Yver A, Tamura K, (et al.), 2017, Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study, <i>The Lancet Oncology</i> , 18(11) (pp 1512-1522)	A5 anderer Studientyp
2.	Ogata T, Fujita Y, Muro K, (et al.), 2022, Dramatic Response to Trastuzumab Deruxtecan Rechallenge in a Patient with HER2-Positive Gastric Cancer: A Case Report, <i>American Journal of Case Reports</i> , 23 (no pagination)	A2 andere Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Shitara K, Iwata H, Takahashi S, Tamura K, Park H, Modi S, Tsurutani J, Kadowaki S, Yamaguchi K, Iwasa S, Saito K, Fujisaki Y, Sugihara M, Shahidi J, Doi T, (et al.), 2019, Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study, The Lancet Oncology, 20(6) (pp 827-836)	A2 andere Intervention
4.	Yin O, Iwata H, Lin C.-C, Tamura K, Watanabe J, Wada R, Kastrissios H, AbuTarif M, Garimella T, Lee C, Zhang L, Shahidi J, LaCreta F, (et al.), 2021, Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 110(4) (pp 986-996)	A1 andere Population

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 155: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02564900	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900	A5 anderer Studientyp
2.	NCT03248492	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492	A1 andere Population
3.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334617	A1 andere Population
4.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428	A1 andere Population
5.	NCT03368196	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196	
6.	NCT03383692	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on the Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383692	A5 anderer Studientyp
7.	NCT03384940	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384940	A1 andere Population
8.	NCT03505710	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-Lung01). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505710	A1 andere Population
9.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644237	A1 andere Population
10.	NCT03523572	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572	A1 andere Population
11.	NCT03523585	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523585	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110	A1 andere Population
13.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734029	A1 andere Population
14.	NCT03742102	A Phase IB/II, 2-stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742102	A1 andere Population
15.	NCT04014075	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS 8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen (DESTINY-Gastric02). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014075	A5 anderer Studientyp
16.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701	A1 andere Population
17.	NCT04132960	Phase II, Open Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC) for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis to Characterize Response/Resistance to Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162	A5 anderer Studientyp
19.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294628	A5 anderer Studientyp
20.	NCT04298918	A Phase Ib/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298918	A1 andere Population
21.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379596	A3 andere Vergleichstherapie
22.	NCT04420598	Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 HER2+ Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04420598	A1 andere Population
23.	NCT04482309	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482309	A1 andere Population
24.	NCT04494425	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04494425	
25.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538742	A1 andere Population
26.	NCT04539938	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539938	A1 andere Population
27.	NCT04553770	A Phase II, Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) With or Without Anastrozole for HER2 Low Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770	A1 andere Population
28.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A1 andere Population
29.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585958	A2 andere Intervention
30.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04616560	A1 andere Population
31.	NCT04622319	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). ClinicalTrials.gov. 2020.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04622319	
32.	NCT04639219	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219	A5 anderer Studientyp
33.	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644068	A2 andere Intervention
34.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Durvalumab in Combination With Cisplatin, Carboplatin or Pemetrexed in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression (HER2+) (DESTINY-Lung03). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04686305	A1 andere Population
35.	NCT04699630	A Phase II Study of U3-1402 in Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699630	A1 andere Population
36.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704661	A2 andere Intervention
37.	NCT04704934	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704934	A7 anderer Publikationstyp
38.	NCT04739761	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04739761	Population
39.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744831	A1 andere Population
40.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059	A1 andere Population
41.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04784715	A1 andere Population
42.	NCT04802759	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Breast Cancer (MORPHEUS- BREAST CANCER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802759	A1 andere Population
43.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604	A1 andere Population
44.	NCT04986579	Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579	A1 andere Population
45.	NCT04989816	A Single-arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DESTINY-Gastric06). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989816	
46.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887	A1 andere Population
47.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048797	A1 andere Population
48.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528	A2 andere Intervention
49.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097599	A1 andere Population
50.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05113251	A1 andere Population
51.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014	A1 andere Population
52.	NCT05246514	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for Patients With HER2-mutant Metastatic NSCLC Who Have Disease Progression on or After at Least One-line of Treatment (DESTINY-Lung05). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05246514	
53.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05274048	A2 andere Intervention
54.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349383	A2 andere Intervention
55.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05372614	A2 andere Intervention
56.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878	A1 andere Population
57.	NCT05458401	EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan Through a Named Patient Program (EUROPA T-DXd). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401	A1 andere Population
58.	NCT05458674	A Phase II Study of the Safety, Tolerability and Antitumor Activity of Tucatinib in Combination With Eribulin and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458674	A1 andere Population
59.	NCT05480384	BrUOG 413: A Phase II Study of Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) + Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2- Positive Cancers of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480384	A2 andere Intervention
60.	NCT05573893	Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine the Impact of eHealth Support on Patient-reported Outcomes and on Real World Clinical Data in Patients With HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05573893	
61.	NCT05592483	A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+ Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05592483	A1 andere Population
62.	NCT05593094	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ZN-A-1041 Enteric Capsules as a Single Agent or in Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593094	A2 andere Intervention
63.	NCT05594082	Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082	A1 andere Population
64.	NCT05633979	Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemetostat in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2 Low/Ultra-low/Null Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633979	A1 andere Population
65.	NCT05650879	A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 for the Treatment of Patients With HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05650879	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
66.	2016-004986-18	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Who are Resistant or Refractory to T-DM1.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004986-18	A1 andere Population
67.	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-002208-28	
68.	2017-003466-28	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF DS-8201A IN SUBJECTS WITH HER2-EXPRESSING ADVANCED COLORECTAL CANCER [DESTINY-CRC01]. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003466-28	A1 andere Population
69.	2017-004781-94	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004781-94	A1 andere Population
70.	2020-003427-42	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02]. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003427-42	A1 andere Population
71.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000221-31	A1 andere Population
72.	2018-000222-61	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000222-61	A1 andere Population
73.	2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003069-33	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2018-003069-33	
74.	2018-000764-29	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000764-29	A1 andere Population
75.	2019-001512-34	A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM TRIAL OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A) IN HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ) ADENOCARCINOMA SUBJECTS WHO HAVE PROGRESSED ON OR AFTER A TRASTUZUMAB-CONTAINING REGIMEN. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001512-34	A5 anderer Studientyp
76.	2019-002991-15	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002991-15	A5 anderer Studientyp
77.	2019-004200-35	A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004200-35	A1 andere Population
78.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	A3 andere Vergleichstherapie
79.	2019-001739-29	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001739-29	
80.	2020-003982-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003982-20	A1 andere Population
81.	2020-002688-77	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002688-77	A2 andere Intervention
82.	2020-004559-34	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004559-34	A7 anderer Publikationstyp
83.	2020-005048-46	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005048-46	A1 andere Population
84.	2020-004782-39	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2020-004782-39	
85.	2021-001246-36	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM1, and/or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001246-36	A1 andere Population
86.	2019-004493-26	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004493-26	A1 andere Population
87.	2019-004531-22	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004531-22	A1 andere Population
88.	2020-000981-41	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000981-41	A1 andere Population
89.	2020-001574-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001574-29	A1 andere Population
90.	2020-002368-30	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002368-30	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
91.	2020-004074-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004074-21	A1 andere Population
92.	2021-000603-21	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000603-21	A1 andere Population
93.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
94.	NCT02564900	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900	A5 anderer Studientyp
95.	NCT03248492	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492	A1 andere Population
96.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1 andere Population
97.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428	
98.	NCT03368196	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196	A1 andere Population
99.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237	A1 andere Population
100.	EUCTR2020-003427-42-ES	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES	A1 andere Population
101.	EUCTR2020-003427-42-IT	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT	A1 andere Population
102.	EUCTR2020-003427-42-NL	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-NL	A1 andere Population
103.	NCT03523572	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		3523572	
104.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110	A1 andere Population
105.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029	A1 andere Population
106.	EUCTR2018-000764-29-GB	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer - BEGONIA. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29-GB	A1 andere Population
107.	NCT04014075	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS 8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen (DESTINY-Gastric02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014075	A5 anderer Studientyp
108.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	A1 andere Population
109.	NCT04132960	Phase II, Open Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC) for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis to Characterize	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Response/Resistance to Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960	
110.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162	A5 anderer Studientyp
111.	EUCTR2019-002991-15-ES	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES	A5 anderer Studientyp
112.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628	A5 anderer Studientyp
113.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596	A3 andere Vergleichstherapie
114.	NCT04420598	Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 HER2+ Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04420598	A1 andere Population
115.	EUCTR2019-001739-29-ES	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - DS-8201a for trEatment of aBc, BRain mets, And Her2[+] disease –The DEBBRAH Study–. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES	
116.	NCT04482309	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309	A1 andere Population
117.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742	A1 andere Population
118.	NCT04539938	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A1 andere Population
119.	NCT04553770	A Phase II, Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) With or Without Anastrozole for HER2 Low Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770	A1 andere Population
120.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773	A1 andere Population
121.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
122.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560	A1 andere Population
123.	EUCTR2020-003982-20-FR	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003982-20-FR	A1 andere Population
124.	NCT04639219	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219	A5 anderer Studientyp
125.	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068	A2 andere Intervention
126.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Durvalumab in Combination With Cisplatin, Carboplatin or Pemetrexed in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression (HER2+) (DESTINY-Lung03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305	A1 andere Population
127.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704661	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4704661	
128.	NCT04704934	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704934	A7 anderer Publikationstyp
129.	NCT04739761	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739761	A1 andere Population
130.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744831	A1 andere Population
131.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752059	A1 andere Population
132.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784715	A1 andere Population
133.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604	A1 andere Population
134.	NCT04989816	A Single-arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients With HER2-expressing Locally	A3 andere Vergleichstherapi

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DESTINY-Gastric06). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816	e
135.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887	A1 andere Population
136.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	A1 andere Population
137.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528	A2 andere Intervention
138.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599	A1 andere Population
139.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251	A1 andere Population
140.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014	
141.	NCT05246514	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for Patients With HER2-mutant Metastatic NSCLC Who Have Disease Progression on or After at Least One-line of Treatment (DESTINY-Lung05). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514	A1 andere Population
142.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274048	A2 andere Intervention
143.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372614	A2 andere Intervention
144.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376878	A1 andere Population
145.	NCT05458401	European Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan Through a Named Patient Program (EUROPA T-DXd). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458401	A1 andere Population
146.	NCT05480384	BrUOG 413: A Phase II Study of Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) + Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2- Positive Cancers of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480384	A2 andere Intervention
147.	NCT05573893	Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine the Impact of eHealth Support on Patient-reported Outcomes and on Real World Clinical Data in Patients With HER2-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05573893	
148.	NCT05592483	A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+ Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05592483	A1 andere Population
149.	NCT05593094	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ZN-A-1041 Enteric Capsules as a Single Agent or in Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05593094	A2 andere Intervention
150.	NCT05594082	Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05594082	A1 andere Population
151.	NCT05633979	Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemetostat in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2 Low/Ultra-low/Null Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633979	A1 andere Population
152.	EUCTR2019-004493-26-HU	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU	A1 andere Population
153.	EUCTR2019-004493-26-SE	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE	
154.	EUCTR2019-004531-22-DE	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE	A1 andere Population
155.	EUCTR2019-004531-22-IT	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Doseexpansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT	A1 andere Population
156.	EUCTR2019-004531-22-PL	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL	A1 andere Population
157.	EUCTR2020-000981-41-AT	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT	A1 andere Population
158.	EUCTR2020-001574-29-BE	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE	A1 andere Population
159.	EUCTR2020-001574-29-PL	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL	
160.	EUCTR2020-002368-30-BE	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-BE	A1 andere Population
161.	EUCTR2020-002368-30-DK	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-DK	A1 andere Population
162.	EUCTR2020-002368-30-IT	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring ER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT	A1 andere Population
163.	EUCTR2020-004074-21-HU	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU	A1 andere Population
164.	EUCTR2020-004074-21-SE	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-SE	A1 andere Population
165.	EUCTR2021-000603-21-IT	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) - DESTINY-Breast11. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		R2021-000603-21-IT	
166.	EUCTR2021-000634-33-ES	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES	A1 andere Population
167.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	A1 andere Population
168.	CTRI/2020/09/028041	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041	A1 andere Population
169.	CTRI/2021/03/031928	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and anti-tumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINY_Breast07. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928	A1 andere Population
170.	CTRI/2021/03/031930	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the treatment of Selected HER2-expressing Tumors. DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930	A1 andere Population
171.	CTRI/2021/05/033819	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819	
172.	CTRI/2022/01/03 9210	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039210	A1 andere Population
173.	CTRI/2022/02/04 0116	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116	A1 andere Population
174.	ChiCTR20000370 85	Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancreatic solid tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085	A1 andere Population
175.	JPRN-JMA- IIA00423	A clinical trial of DS-8201a for HER2 positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: NCCH1805, HERB trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00423	A1 andere Population
176.	JPRN-JapicCTI- 152978	Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978	A5 anderer Studientyp
177.	JPRN-JapicCTI- 173790	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on The Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Solid Malignant Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790	A2 andere Intervention
178.	JPRN-JapicCTI- 173791	Phase 1, Multicenter, Open-Label, Multiple-Dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval, and Pharmacokinetics in Subjects with HER2-Expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791	
179.	JPRN-JapicCTI-173808	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808	A1 andere Population
180.	JPRN-JapicCTI-183916	Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916	A1 andere Population
181.	JPRN-JapicCTI-183976	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC), VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976	A1 andere Population
182.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A1 andere Population
183.	JPRN-JapicCTI-184223	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223	A1 andere Population
184.	JPRN-JapicCTI-194707	A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194707	
185.	JPRN-JapicCTI-194758	TR study of "A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis". ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758	A1 andere Population
186.	JPRN-JapicCTI-205234	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234	A5 anderer Studientyp
187.	JPRN-JapicCTI-205293	Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable and/or recurrent breast cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205293	A1 andere Population
188.	JPRN-UMIN000029506	A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506	A1 andere Population
189.	JPRN-UMIN000041004	To establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study - To establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041004	A1 andere Population
190.	JPRN-UMIN000044995	A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases - ROSET-BM. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
191.	JPRN-UMIN000047612	Optimizing diagnostic test for trastuzumab deruxtecan treatment-related lung disease by using artificial intelligence-based technology for chest computed tomography analysis of interstitial lung disease - TILD-A study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047612	A1 andere Population
192.	JPRN-jRCT1030210361	Additional TR study on "Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma" - T-DXd_NAC TR. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361	A5 anderer Studientyp
193.	JPRN-jRCT2001200001	Special use results survey for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable advanced or recurrent gastric cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001	A4 andere Endpunkte
194.	JPRN-jRCT2011210017	Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017	A1 andere Population
195.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	A1 andere Population
196.	JPRN-jRCT2031200369	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINYGastric04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200369	A7 anderer Publikationstyp
197.	JPRN-jRCT2031210130	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2022.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130	
198.	JPRN-jRCT2031210132	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132	A1 andere Population
199.	JPRN-jRCT2031210313	Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma - T-DXd_NAC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313	A1 andere Population
200.	JPRN-jRCT2041210097	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097	A1 andere Population
201.	JPRN-jRCT2051200124	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124	A1 andere Population
202.	JPRN-jRCT2061200028	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028	A1 andere Population
203.	JPRN-jRCT2061200038	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - DESTINY-LUNG02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
204.	JPRN-jRCTs031200336	A Multicenter Randomized Open-Label Phase 2 Study Investigating Optimal Antiemetic Therapy for Subjects with Unresectable Recurrent Gastric Cancer Undergoing Trastuzumab deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200336	A2 andere Intervention
205.	JPRN-jRCTs031200387	Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment for Inoperable or Metastatic Breast Cancer Patients - PRO-DUCE study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200387	A1 andere Population
206.	JPRN-jRCTs031210410	WJOG14320B A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase II study evaluating prophylactic antiemetic therapy with or without olanzapine for emesis and nausea induced by T-DXd treatment in patients with HER2 positive breast cancer (ERICA) - ERICA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410	A1 andere Population
207.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A1 andere Population
208.	PER-004-21	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. (DESTINY-Breast05). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-21	A1 andere Population
209.	PER-039-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-21	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02564900	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900	A1 andere Population
2.	NCT03248492	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492	A1 andere Population
3.	NCT03329690	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329690	A5 anderer Studientyp
4.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334617	A1 andere Population
5.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428	A1 andere Population
6.	NCT03368196	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196	Population
7.	NCT03383692	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on the Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383692	A2 andere Intervention
8.	NCT03384940	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384940	A1 andere Population
9.	NCT03505710	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-Lung01). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505710	A1 andere Population
10.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644237	A1 andere Population
11.	NCT03523572	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572	A1 andere Population
12.	NCT03523585	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523585	
13.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110	A1 andere Population
14.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734029	A1 andere Population
15.	NCT03742102	A Phase IB/II, 2-stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742102	A1 andere Population
16.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701	A1 andere Population
17.	NCT04132960	Phase II, Open Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC) for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis to Characterize Response/Resistance to Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960	A1 andere Population
18.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162	A1 andere Population
19.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294628	Intervention
20.	NCT04298918	A Phase Ib/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298918	A1 andere Population
21.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379596	A5 anderer Studientyp
22.	NCT04420598	Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 HER2+ Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04420598	A1 andere Population
23.	NCT04482309	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482309	A1 andere Population
24.	NCT04494425	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04494425	A1 andere Population
25.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). ClinicalTrials.gov.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538742	
26.	NCT04539938	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539938	A1 andere Population
27.	NCT04553770	A Phase II, Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) With or Without Anastrozole for HER2 Low Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770	A1 andere Population
28.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A1 andere Population
29.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585958	A2 andere Intervention
30.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04616560	A1 andere Population
31.	NCT04622319	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04622319	A1 andere Population
32.	NCT04639219	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		of Tumor Histology. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219	
33.	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644068	A2 andere Intervention
34.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Durvalumab in Combination With Cisplatin, Carboplatin or Pemetrexed in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression (HER2+) (DESTINY-Lung03). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04686305	A1 andere Population
35.	NCT04699630	A Phase II Study of U3-1402 in Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699630	A1 andere Population
36.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704661	A2 andere Intervention
37.	NCT04704934	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704934	A7 anderer Publikationstyp
38.	NCT04739761	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04739761	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744831	A1 andere Population
40.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059	A1 andere Population
41.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04784715	A1 andere Population
42.	NCT04802759	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Breast Cancer (MORPHEUS- BREAST CANCER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802759	A1 andere Population
43.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604	A1 andere Population
44.	NCT04986579	Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579	A1 andere Population
45.	NCT04989816	A Single-arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DESTINY-Gastric06). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989816	A7 anderer Publikationstyp
46.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048797	A1 andere Population
48.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528	A2 andere Intervention
49.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097599	A1 andere Population
50.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05113251	A1 andere Population
51.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014	A1 andere Population
52.	NCT05246514	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for Patients With HER2-mutant Metastatic NSCLC Who Have Disease Progression on or After at Least One-line of Treatment (DESTINY-Lung05). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05246514	A1 andere Population
53.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT05274048	
54.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349383	A1 andere Population
55.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05372614	A2 andere Intervention
56.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878	A1 andere Population
57.	NCT05458401	European Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan Through a Named Patient Program (EUROPA T-DXd). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401	A1 andere Population
58.	NCT05458674	A Phase II Study of the Safety, Tolerability and Antitumor Activity of Tucatinib in Combination With Eribulin and Trastuzumab in Patients With Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458674	A1 andere Population
59.	NCT05480384	BrUOG 413: A Phase II Study of Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) + Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2- Positive Cancers of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480384	A2 andere Intervention
60.	NCT05573893	Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine the Impact of eHealth Support on Patient-reported Outcomes and on Real World Clinical Data in Patients With HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05573893	A1 andere Population
61.	NCT05592483	A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+ Unresectable and/or Metastatic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05592483	
62.	NCT05593094	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ZN-A-1041 Enteric Capsules as a Single Agent or in Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593094	A2 andere Intervention
63.	NCT05594082	Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082	A1 andere Population
64.	NCT05633979	Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemetostat in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2 Low/Ultra-low/Null Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633979	A1 andere Population
65.	NCT05650879	A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 for the Treatment of Patients With HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05650879	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
66.	2016-004986-18	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Who are Resistant or Refractory to T-DM1.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004986-18	A1 andere Population
67.	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002208-28	A1 andere Population
68.	2017-003466-28	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF DS-8201A IN SUBJECTS WITH HER2-EXPRESSING ADVANCED COLORECTAL CANCER [DESTINY-CRC01]. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-003466-28	
69.	2017-004781-94	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004781-94	A1 andere Population
70.	2020-003427-42	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02]. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003427-42	A1 andere Population
71.	2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000221-31	A1 andere Population
72.	2018-000222-61	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus adotrastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000222-61	A1 andere Population
73.	2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003069-33	A1 andere Population
74.	2018-000764-29	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000764-29	
75.	2019-002991-15	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002991-15	A1 andere Population
76.	2019-004200-35	A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004200-35	A1 andere Population
77.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	A5 anderer Studientyp
78.	2019-001739-29	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001739-29	A1 andere Population
79.	2020-003982-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003982-20	A1 andere Population
80.	2020-002688-77	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics,	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002688-77	
81.	2020-004559-34	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004559-34	A7 anderer Publikationstyp
82.	2020-005048-46	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005048-46	A1 andere Population
83.	2020-004782-39	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004782-39	A1 andere Population
84.	2021-001246-36	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM1, and/or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001246-36	A1 andere Population
85.	2019-004493-26	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004493-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86.	2019-004531-22	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004531-22	A1 andere Population
87.	2020-000981-41	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000981-41	A1 andere Population
88.	2020-001574-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001574-29	A1 andere Population
89.	2020-002368-30	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002368-30	A1 andere Population
90.	2020-004074-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004074-21	A1 andere Population
91.	2021-000603-21	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000603-21	A1 andere Population
92.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced,	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
93.	NCT02564900	Phase 1, Two-Part, Multicenter, Non-randomized, Open-label, Multiple Dose First-In-Human Study of DS-8201A, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900	A1 andere Population
94.	NCT03248492	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492	A1 andere Population
95.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1 andere Population
96.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428	A1 andere Population
97.	NCT03368196	Phase 1, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a to Assess Safety and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-Positive Advanced and/or Refractory Gastric, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, or Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196	A1 andere Population
98.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4644237	
99.	EUCTR2020-003427-42-ES	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES	A1 andere Population
100.	EUCTR2020-003427-42-IT	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT	A1 andere Population
101.	EUCTR2020-003427-42-NL	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02] - [DESTINY-Lung02]. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-NL	A1 andere Population
102.	NCT03523572	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572	A1 andere Population
103.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110	A1 andere Population
104.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		3734029	
105.	EUCTR2018-000764-29-GB	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First line Metastatic Triple Negative Breast Cancer - BEGONIA. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29-GB	A1 andere Population
106.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	A1 andere Population
107.	NCT04132960	Phase II, Open Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC) for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis to Characterize Response/Resistance to Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960	A1 andere Population
108.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162	A1 andere Population
109.	EUCTR2019-002991-15-ES	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES	A1 andere Population
110.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628	A2 andere Intervention
111.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability,	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596	
112.	NCT04420598	Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 HER2+ Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04420598	A1 andere Population
113.	EUCTR2019-001739-29-ES	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer with Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - DS-8201a for trEatment of aBc, BRain mets, And Her2[+] disease –The DEBBRAH Study–. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES	A1 andere Population
114.	NCT04482309	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309	A1 andere Population
115.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742	A1 andere Population
116.	NCT04539938	A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4539938	
117.	NCT04553770	A Phase II, Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) With or Without Anastrozole for HER2 Low Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770	A1 andere Population
118.	NCT04556773	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773	A1 andere Population
119.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958	A2 andere Intervention
120.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560	A1 andere Population
121.	EUCTR2020-003982-20-FR	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy - DESTINY-Breast05. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003982-20-FR	A1 andere Population
122.	NCT04639219	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068	A2 andere Intervention
124.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Durvalumab in Combination With Cisplatin, Carboplatin or Pemetrexed in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression (HER2+) (DESTINY-Lung03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305	A1 andere Population
125.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704661	A2 andere Intervention
126.	NCT04704934	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704934	A7 anderer Publikationstyp
127.	NCT04739761	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739761	A1 andere Population
128.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744831	
129.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752059	A1 andere Population
130.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784715	A1 andere Population
131.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604	A1 andere Population
132.	NCT04989816	A Single-arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (DESTINY-Gastric06). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816	A7 anderer Publikationstyp
133.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887	A1 andere Population
134.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	A1 andere Population
135.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528	
136.	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599	A1 andere Population
137.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251	A1 andere Population
138.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014	A1 andere Population
139.	NCT05246514	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for Patients With HER2-mutant Metastatic NSCLC Who Have Disease Progression on or After at Least One-line of Treatment (DESTINY-Lung05). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514	A1 andere Population
140.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274048	A2 andere Intervention
141.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372614	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
142.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376878	A1 andere Population
143.	NCT05458401	EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan Through a Named Patient Program (EUROPA T-DXd). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458401	A1 andere Population
144.	NCT05480384	BrUOG 413: A Phase II Study of Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) + Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2- Positive Cancers of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480384	A2 andere Intervention
145.	NCT05573893	Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine the Impact of eHealth Support on Patient-reported Outcomes and on Real World Clinical Data in Patients With HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05573893	A1 andere Population
146.	NCT05592483	A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+ Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05592483	A1 andere Population
147.	NCT05593094	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ZN-A-1041 Enteric Capsules as a Single Agent or in Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05593094	A2 andere Intervention
148.	NCT05594082	Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05594082	
149.	NCT05633979	Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemetostat in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2 Low/Ultra-low/Null Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633979	A1 andere Population
150.	EUCTR2019-004493-26-HU	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU	A1 andere Population
151.	EUCTR2019-004493-26-SE	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE	A1 andere Population
152.	EUCTR2019-004531-22-DE	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE	A1 andere Population
153.	EUCTR2019-004531-22-IT	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Doseexpansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT	A1 andere Population
154.	EUCTR2019-004531-22-PL	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL	
155.	EUCTR2020-000981-41-AT	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT	A1 andere Population
156.	EUCTR2020-001574-29-BE	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE	A1 andere Population
157.	EUCTR2020-001574-29-PL	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) - DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL	A1 andere Population
158.	EUCTR2020-002368-30-BE	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-BE	A1 andere Population
159.	EUCTR2020-002368-30-DK	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-DK	A1 andere Population
160.	EUCTR2020-002368-30-IT	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring ER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT	
161.	EUCTR2020-004074-21-HU	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU	A1 andere Population
162.	EUCTR2020-004074-21-SE	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-SE	A1 andere Population
163.	EUCTR2021-000603-21-IT	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) - DESTINY-Breast11. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT	A1 andere Population
164.	EUCTR2021-000634-33-ES	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES	A1 andere Population
165.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	A1 andere Population
166.	CTRI/2020/09/028041	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041	
167.	CTRI/2021/03/03 1928	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antitumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINY_Breast07. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928	A1 andere Population
168.	CTRI/2021/03/03 1930	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the treatment of Selected HER2-expressing Tumors. DESTINY-PanTumor02. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930	A1 andere Population
169.	CTRI/2021/05/03 3819	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819	A1 andere Population
170.	CTRI/2022/01/03 9210	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039210	A1 andere Population
171.	CTRI/2022/02/04 0116	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116	A1 andere Population
172.	ChiCTR20000370 85	Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancreatic solid tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
173.	JPRN-JMA-IIA00423	A clinical trial of DS-8201a for HER2 positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: NCCH1805, HERB trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00423	A1 andere Population
174.	JPRN-JapicCTI-152978	Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978	A4 andere Endpunkte
175.	JPRN-JapicCTI-173727	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727	A5 anderer Studientyp
176.	JPRN-JapicCTI-173790	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on The Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Solid Malignant Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790	A2 andere Intervention
177.	JPRN-JapicCTI-173791	Phase 1, Multicenter, Open-Label, Multiple-Dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval, and Pharmacokinetics in Subjects with HER2-Expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791	A1 andere Population
178.	JPRN-JapicCTI-173808	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808	A1 andere Population
179.	JPRN-JapicCTI-183916	Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916	A1 andere Population
180.	JPRN-JapicCTI-183976	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC),	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976	
181.	JPRN-JapicCTI-184017	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017	A1 andere Population
182.	JPRN-JapicCTI-184223	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223	A1 andere Population
183.	JPRN-JapicCTI-194707	A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194707	A1 andere Population
184.	JPRN-JapicCTI-194758	TR study of "A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis". ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758	A1 andere Population
185.	JPRN-JapicCTI-205234	AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234	A1 andere Population
186.	JPRN-JapicCTI-	Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	205293	ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable and/or recurrent breast cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205293	Population
187.	JPRN-UMIN000029506	A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506	A1 andere Population
188.	JPRN-UMIN000041004	To establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study - To establish of optimal antiemetic therapy for trastuzumab deruxtecan therapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer:an open-label, randomized pilot study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041004	A1 andere Population
189.	JPRN-UMIN000044995	A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases - ROSET-BM. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995	A1 andere Population
190.	JPRN-UMIN000047612	Optimizing diagnostic test for trastuzumab deruxtecan treatment-related lung disease by using artificial intelligence-based technology for chest computed tomography analysis of interstitial lung disease - TILD-A study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047612	A1 andere Population
191.	JPRN-jRCT1030210361	Additional TR study on "Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma" - T-DXd_NAC TR. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361	A1 andere Population
192.	JPRN-jRCT2001200001	Special use results survey for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable advanced or recurrent gastric cancer	A4 andere Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001	
193.	JPRN-jRCT2011210017	Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017	A1 andere Population
194.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	A1 andere Population
195.	JPRN-jRCT2031200369	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINYGastric04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200369	A7 anderer Publikationstyp
196.	JPRN-jRCT2031210130	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer - DESTINY-Breast09. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130	A1 andere Population
197.	JPRN-jRCT2031210132	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology - DESTINY-PanTumor01. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132	A1 andere Population
198.	JPRN-jRCT2031210313	Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma - T-DXd_NAC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		jRCT2031210313	
199.	JPRN-jRCT2041210097	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097	A1 andere Population
200.	JPRN-jRCT2051200124	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124	A1 andere Population
201.	JPRN-jRCT2061200028	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting - DESTINY-Breast06. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028	A1 andere Population
202.	JPRN-jRCT2061200038	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - DESTINY-LUNG02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038	A1 andere Population
203.	JPRN-jRCTs031200336	A Multicenter Randomized Open-Label Phase 2 Study Investigating Optimal Antiemetic Therapy for Subjects with Unresectable Recurrent Gastric Cancer Undergoing Trastuzumab deruxtecan. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200336	A2 andere Intervention
204.	JPRN-jRCTs031200387	Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment for Inoperable or Metastatic Breast Cancer Patients - PRO-DUCE study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200387	A1 andere Population
205.	JPRN-jRCTs031210410	WJOG14320B A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase II study evaluating prophylactic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		antiemetic therapy with or without olanzapine for emesis and nausea induced by T-DXd treatment in patients with HER2 positive breast cancer (ERICA) - ERICA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410	
206.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A1 andere Population
207.	PER-004-21	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. (DESTINY-Breast05). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-21	A1 andere Population
208.	PER-039-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-21	A1 andere Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 156 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 156 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie DESTINY-Gastric01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Behandlung nach Maßgabe des Arztes in erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene Phase II-Studie mit zwei parallelen Gruppen (Trastuzumab-Deruxtecan versus Behandlung mit Irinotecan oder Paclitaxel nach Maßgabe des Arztes, randomisiert im Verhältnis 2:1) und zwei nicht-randomisierte exploratorische Kohorten
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (09. August 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Verabreichungskriterien für Irinotecan und Paclitaxel wurden modifiziert, um Konsistenz mit den Einschlusskriterien zu gewährleisten. <p>Amendment 2 (03. Oktober 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Einschlusskriterien bzgl. einer vorherigen Therapie mit Irinotecan oder Paclitaxel wurden ergänzt, um aktueller medizinischer Praxis zu entsprechen. Die Einschlusskriterien bzgl. Kreatininclearance wurden modifiziert, um Konsistenz mit den Produktsicherheitsanforderungen zu gewährleisten. Infusionsbedingte Reaktionen wurden als UE von besonderem Interesse hinzugefügt. <p>Amendment 3 (25. Januar 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die erwartete Follow-up-Zeit wurde von 12 Monate auf 10 Monate gekürzt. Die Einschlusskriterien wurden um zusätzliche Kriterien bzgl. des Blutgerinnungswertes sowie der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit ergänzt. Die Einschlusskriterien bzgl. des Bilirubinspiegels wurden für Patient*innen mit Gilbert-Syndrom oder Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn präzisiert. Die Einschlusskriterien bzgl. sexueller Abstinenz wurden ausführlicher beschrieben, um Konsistenz innerhalb der Studie zu gewährleisten. Die Einschlusskriterien bzgl. des männlichen Reproduktionspotenzials wurden basierend auf erneuter Bewertung der Dauer von Reproduktionsrisiken aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien bzgl. behandlungsbedürftiger Herzrhythmusstörungen wurden spezifiziert, um Konsistenz innerhalb der Studie zu gewährleisten. • Die Ausschlusskriterien bzgl. der ILD wurden basierend auf dem aktuellen Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan geändert. • PFS nach Beurteilung der Prüfer*innen wurde als Endpunkt hinzugefügt. <p>Amendment 4 (27. November 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde basierend auf der ORR festgelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien für alle drei Kohorten:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens 20 Jahre alt 2. Pathologisch dokumentiertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs 3. Patient*innen hatten eine Progression der Erkrankung während oder nach Erhalt von mindestens zwei Vortherapien, die eine fluorpyrimidin- und eine platinbasierte Therapie enthalten mussten. 4. Patient*innen waren bereit und fähig, eine adäquate archivierte Tumorprobe bereitzustellen, die für ein Gewebe-Screening zur Bestätigung des HER2-Status gemäß den Empfehlungen der ASCO-CAP HER2-Testrichtlinien in einem Zentrallabor ausgewertet wurde (basierend auf der letzten archivierten Tumorgewebeprobe). Falls keine archivierte Probe verfügbar war, so wurde eine neue Probe benötigt. 5. Patient*innen erklärten sich bereit, neue Tumorproben zur Bestimmung des HER2-Status vor der Registrierung einzureichen, wenn der Primärtumor endoskopisch zugänglich war. 6. Patient*innen wiesen eine messbare Läsion nach Beurteilung des Prüfer*innen oder der Prüferin gemäß RECIST 1.1 auf. 7. ECOG-PS 0 oder 1. 8. LVEF \geq 50 % entweder durch Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition) innerhalb von 28 Tagen vor der Registrierung festgestellt. 9. Eine adäquate Organfunktion binnen 14 Tagen vor Registrierung, festgelegt durch folgende Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Thrombozytenzahl \geq 100.000/mm³ (Thrombozytentransfusion nicht erlaubt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>binnen einer Woche vor Screeningverfahren)</p> <p>b. Hämoglobinwert $\geq 8,0$ g/dL (Transfusion von roten Blutkörperchen nicht erlaubt binnen einer Woche vor Screeningverfahren)</p> <p>c. Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (Verabreichung eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors nicht erlaubt binnen einer Woche vor Screeningverfahren)</p> <p>d. Kreatininclearance ≥ 30 mL/min</p> <p>e. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase innerhalb des $\leq 3,0$-fachen des oberen Normwertes; bei Vorliegen von Lebermetastasen innerhalb des ≤ 5-fachen des oberen Normwertes</p> <p>f. Gesamtbilirubin innerhalb des $\leq 1,5$-fachen des oberen Normwertes bzw. innerhalb des ≤ 3-fachen des oberen Normwertes bei Vorliegen von dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn</p> <p>g. Albumin $\geq 2,5$ g/dL</p> <p>h. Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit innerhalb des $\leq 1,5$-fachen des oberen Normwertes</p> <p>10. Eine adäquate Behandlungspause vor der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>11. Patient*innen im reproduktiven bzw. gebärfähigen Alter hatten zugestimmt, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden, Geschlechtsverkehr zu vermeiden oder zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen (doppelte Barrieremethoden) während und nach Abschluss der Studie und für mindestens 4,5 Monate nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>12. Patient*innen waren aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.</p> <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien für die Primäre Kohorte:</u></p> <p>13. Zentral bestätigte HER2-Überexpression (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+)</p> <p>14. Progression mit einer Trastuzumab-beinhaltenden Therapie (auch ein zugelassenes Trastuzumab-Biosimilar-Produkt)</p> <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien für die explorative Kohorte 1:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Zentral bestätigter HER2 IHC 2+/ISH-negativer Status</p> <p>16. Patient*innen erhielten zuvor keine Anti-HER2-Therapien, einschließlich ein zugelassenes Trastuzumab-Biosimilar.</p> <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien für die explorative Kohorte 2:</u></p> <p>17. Zentral bestätigter HER2 IHC 1+-Status</p> <p>18. Patient*innen erhielten zuvor keine Anti-HER2-Therapien, einschließlich ein zugelassenes Trastuzumab-Biosimilar.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patient*innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Registrierung, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (im Stadium II bis IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association), Troponin-Werte konsistent mit einem Myokardinfarkt, instabile Angina oder schwere Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung/Registrierung erfordern. 2. Korrigierte QT-Intervall-Verlängerung nach der Fridericia-Formel auf > 470 ms bei Frauen oder > 450 ms bei Männern (ein Durchschnitt von dreifachen Screening-Werten des EKG). 3. Vergangene (nicht-infektiöse) ILD oder Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erfordert hatte, aktuelle ILD/Pneumonitis oder Verdacht auf ILD/Pneumonitis, die durch Bildgebung während des Screenings festgestellt wurde. 4. Aktueller Pleuraerguss, Aszites oder Perikarderguss, der eine Drainage erfordert, Peritoneal-Shunt oder zellfreie und konzentrierte Aszites-Reinfusionstherapie 5. Unkontrollierte Infektion, die eine intravenöse Injektion von Antikörpern, Virustatika oder Antimykotika erfordert. 6. Eine Diagnose einer HIV-Infektion 7. Aktive Infektion mit Hepatitis B oder C 8. Klinisch aktive Hirnmetastasen, definiert als unbehandelt und symptomatisch, oder die eine Behandlung mit Steroiden oder Antikonvulsiva zur Kontrolle der damit verbundenen Symptome

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfordern. Für Patient*innen mit behandelten Hirnmetastasen, die nicht mehr symptomatisch waren und die mindestens drei Wochen lang keine Behandlung mit Steroiden benötigten, war eine Aufnahme in die Studie möglich gewesen, wenn sie sich von der akuten toxischen Wirkung der Strahlentherapie erholt hatten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Eine klinisch signifikante Hornhauterkrankung nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes 10. Vorherige Behandlung mit einem Chemoimmunkonjugat, das aus einem Topoisomerase-I-inhibierendem Exatecan-Derivat bestand. 11. Bestehende Toxizitäten aus früheren Krebstherapien, definiert als Toxizitäten (keine chronischen Toxizitäten nach Einschätzung des/der Prüffärztes/Prüffärztin, z. B. Alopezie, periphere Neuropathie, Proteinurie, kontrollierter Bluthochdruck und kontrollierter Diabetes), die noch keinen NCI-CTCAE-Grad ≤ 1 oder Baseline erreicht haben. 12. Aktive Diarrhö, Ileus, Gelbsucht oder Darmlähmung 13. Begleitende Erkrankungen, die nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes das Risiko einer Toxizität erhöhen würden. 14. Bekannte Hypersensitivität gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder einem seiner nicht aktiven Bestandteile. 15. Bekannte, schwere Hypersensitivität gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern 16. Primäre Malignome innerhalb von drei Jahren, die nicht den Magen oder den gastroösophagealen Übergang betreffen; davon ausgenommen sind ein adäquat resezierter Nicht-Melanom-Hautkrebs, ein kurativ behandeltes Carcinoma in situ sowie andere kurativ behandelte solide Tumore. 17. Stillende (ebenfalls jene, die bereit waren, das Stillen vorübergehend zu unterbrechen) sowie schwangere Frauen, deren Schwangerschaft durch einen Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor der Registrierung bestätigt wurde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 48 Zentren in Japan und 18 Zentren in Korea
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Primäre Kohorte:</u> Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 in die Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe oder in die Gruppe der Behandlung nach Maßgabe des Arztes randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Trastuzumab-Deruxtecan wurde einmal alle drei Wochen intravenös infundiert. Die initiale Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan betrug 6,4 mg/kg KG.</p> <p>Die Behandlung nach Maßgabe des Arztes war auf eines von zwei Standardregimen beschränkt und vor Randomisierung festgelegt: Irinotecan- oder Paclitaxel-Monotherapie. Die Irinotecan-Monotherapie wurde als intravenöse Infusion alle zwei Wochen verabreicht, wobei die initiale Dosis 150 mg/m² betrug.</p> <p>Die Paclitaxel-Monotherapie wurde wöchentlich als intravenöse Infusion verabreicht, wobei die initiale Dosis davon 80 mg/m² betrug.</p> <p><u>Explorative Kohorten:</u></p> <p>Trastuzumab-Deruxtecan wurde einmal alle drei Wochen intravenös infundiert. Die initiale Dosis betrug 6,4 mg/kg KG.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>(Bestätigte) ORR: Die ORR ist definiert als der Anteil der Patient*innen mit CR oder PR als bestes Gesamtansprechen nach RECIST-Kriterien Version 1.1. bewertet durch ein ICR.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS gemäß einem ICR • DOR: Ausschließlich für Patient*innen, die ein CR oder PR bewertet durch ein ICR aufweisen. • DCR: Die DCR ist definiert als der Anteil der Patient*innen mit CR, PR oder einer stabilen Erkrankung bewertet durch ein ICR als bestes Gesamtansprechen. • Zeit bis zum Therapieversagen (TTF): definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum erstmaligen Eintreten einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß ICR, dem Versterben unabhängig der Ursache oder dem Therapieabbruch • ORR nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der stabilen Erkrankung • TTR • Beste prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline in der SLD aller messbarer Zielläsionen gemäß ICR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PFS nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers • Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS bis zu einem Wert von ≥ 2 • Pharmakokinetische und pharmakodynamische Endpunkte • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Patient*innen mit Magenkarzinom anhand des FACT-Ga • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund eines SUE • Sicherheit anhand UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl war insgesamt N = 220 Patient*innen (Primäre Kohorte N = 180; Explorative Kohorte 1 N = 20; Explorative Kohorte 2 N = 20).</p> <p><u>Primäre Kohorte:</u></p> <p>Es wurde eine kombinierte Analyse von Daten zur ORR aus veröffentlichten Phase II- und Phase III-Studien (insgesamt 13 Studien) zur zweiten oder subsequenten Chemotherapie bei Patient*innen mit Magenkarzinom durchgeführt. Das Ergebnis war eine kombinierte ORR von 9,4 % (95 %-KI: [1,1 %; 17,7 %]).</p> <p>Die ORR für die Gruppe mit Behandlung nach Maßgabe des Arztes wurde konservativ mit 15 % angenommen, was den vorher genannten kombinierten Mittelwert der ORR überstieg. Die Gesamtansprechraten für die Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe wurde mit 40 % angenommen. Die Fallzahl von 180 Patient*innen (120 Patient*innen in der Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe und 60 Patient*innen in der Gruppe mit Behandlung nach Maßgabe des Arztes) könnte eine Power von 92,9 % erreichen, um diese Größenordnung der Differenz gemäß dem exakten Test von Fisher mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Circa 133 OS-Ereignisse wären erforderlich, um einen Behandlungseffekt von 0,61 (HR) für das OS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80 % nachzuweisen. Die Fallzahl von 180 Patient*innen könnte eine Power von 80,8 % bieten, um diese Größenordnung der Differenz bzgl. des OS nachzuweisen, wenn von einer 10-monatigen Aufnahmeperiode und einer 12-monatigen Nachbeobachtungsperiode nach der Randomisierung des/der letzten Patient*in ausgegangen wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Explorative Kohorten 1 und 2:</u> Die Wahrscheinlichkeit, dass mehr als 4 Patient*innen von insgesamt 20 (ORR > 20 %) auf die Studienmedikation ansprechen, lag bei weniger als 20 % bei einem unteren Referenzwert der Gesamtansprechrates von 15 %, jedoch bei mehr als 75 % unter einer erwarteten Ansprechrates von 30 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine vorher festgelegte Interimanalyse des OS in der primären Kohorte wird durchgeführt, sobald alle Patient*innen die Tumorbeurteilung nach ca. 24 Wochen abgeschlossen haben (oder die Studie abbrechen), wenn die bis dahin beobachtete Anzahl an OS-Ereignissen (Todesfälle) den Wert 133 noch nicht erreicht hat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patient*innen in der primären Kohorte wurden zufällig im Verhältnis 2:1 in die Gruppen Trastuzumab-Deruxtecan und Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IXRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patient*innen in der primären Kohorte wurden stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan oder Korea), • ECOG-PS (0 oder 1) • HER2-Status (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsverfahren der Patient*innen in der primären Kohorte erfolgte über das IXRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über das IXRS abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) nein b) nein c) nein Die Studie war offen, d. h. weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren verblindet. Für den primären Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	ORR wurde die Bewertung durch das ICR verblindet durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enrolled Population: Alle Patient*innen, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben und in diese Studie eingeschrieben wurden. • ITT-Population: Alle randomisierten Patient*innen. Die ITT-Population für die explorativen Kohorten enthält alle Patient*innen, die die Enrolled Population umfasst. • FAS: Das FAS für die primäre Kohorte umfasst alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das FAS für jede der explorativen Kohorten umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • RES: Das RES für die primäre Kohorte umfasst alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und zur Baseline messbare Tumore gemäß ICR aufwiesen. Die Response-Evaluable-Population für jede der explorativen Kohorten umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und zur Baseline messbare Tumore gemäß ICR aufwiesen. • SAS: Das SAS für die primäre und jede der explorativen Kohorten umfassen alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient*innen werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. • Pharmakokinetische Population (PK-Population): Die PK-Populationen für die primäre und jede der explorativen Kohorten umfassen alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan erhielten und messbare Serumkonzentrationen davon aufwiesen. <p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt ist die (bestätigte) ORR gemäß dem ICR. Die Wirksamkeitsanalyse der ORR wird für alle Patient*innen mit zur Baseline messbaren Tumoren aus dem RES der primären Kohorte durchgeführt. Ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Region als Stratifizierungsfaktor wird verwendet, um die ORR zwischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Das Ergebnis unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher wird als Sensitivitätsanalyse vorgelegt.</p> <p><u>Analyse der sekundären Zielkriterien:</u></p> <p>Zu den sekundären Zielkriterien gehören das OS, PFS nach ICR, DOR, DCR, TTF sowie die ORR basierend auf der Einschätzung des/der Prüfarztes/Prüfärztin.</p> <p>OS und PFS (gemäß ICR) werden zwischen den Behandlungsgruppen anhand von stratifizierten Log-Rank-Tests mit der Region als Stratifikationsfaktor in der primären Kohorte verglichen. Zur Kontrolle der familiären Typ-I-Fehlerrate für die primären und sekundären Zielkriterien wird eine serielle, hierarchisch geordnete Gatekeeping-Strategie angewandt. Die Tests werden in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:</p> <p>Die ORR (gemäß ICR), gefolgt von dem OS. Die Abfolge der Tests wird solange fortgesetzt, bis der Test das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 übersteigt. Das Testverfahren wird wie folgt durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zunächst wird die ORR auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Falls positiv, wird Schritt 2 durchgeführt; andernfalls wird der Vorgang abgebrochen. 2. Das OS (Interim- und Abschlussanalysen) wird auf einem zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau getestet. <p>Die erste Analyse des OS erfolgt zum Zeitpunkt der primären Analysen zur ORR (gemäß ICR) nur dann, wenn diese signifikant auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 ist. Die endgültige Analyse erfolgt, wenn etwa 133 OS-Ereignisse in der primären Kohorte beobachtet werden. Eine Lan-DeMets-Alpha-Spending-Funktion mit der O'Brien-Fleming-Stopp-Grenze wird verwendet, um das Signifikanzniveau bei der ersten und letzten OS-Analyse zu bestimmen. Die HR sowie ihre 95 %-KI werden mithilfe von stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodellen geschätzt mit der Region als Stratifikationsfaktor. Die Kaplan-Meier-Schätzer und Überlebenskurven werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Eine unstratifizierte Analyse dient als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Das OS, das PFS (gemäß ICR), die DOR (gemäß ICR) und die TTR (gemäß ICR) werden mit medianen Ereigniszeiten sowie ihren zweiseitigen 95 %-KI für den Median nach der Brookmeyer-Crowley-Methode für jede Behandlungsgruppe zusammengetragen. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Schätzer zu jedem festen Zeitpunkt (z. B. 3, 6, 9, 12 Monate)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusammen mit ihren zweiseitigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt.</p> <p>Die DCR (gemäß ICR) sowie die ORR nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes werden analog zur ORR (gemäß ICR) analysiert.</p> <p>Die patientenberichteten Fragebögen EQ-5D-5L sowie FACT-Ga werden deskriptiv ausgewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die ORR sowie die wesentlichen sekundären Zielkriterien wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Japan, Korea) • Vorangegangene Therapielinien (2, 3 oder ≥ 4) • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre, < 75, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • ECOG-PS (0, 1) • HER2-Status Zentrallabor (IHC 3+ oder ICH 2+/ISH+) • Lage des primären Tumors (Magen, GEJ) • Histologischer Subtyp (intestinal, diffus oder andere) • Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (< 2, ≥ 2) • Vorherige vollständige Gastrektomie (Ja, Nein) • Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie (Ja, Nein) • Vorherige Ramucirumab-basierte Therapie (Ja, Nein) • Vorherige Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren (Ja, Nein) • Letzte Therapie mit Irinotecan oder anderen Topoisomerase-I-Inhibitoren (Ja, Nein) • Vorherige Behandlung mit Nivolumab (Ja, Nein) • Vorherige Behandlung mit Checkpoint-Inhibitor oder anderer immunonkologische Therapie (Ja, Nein) • Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitor oder anderer immunonkologische Therapie (Ja, Nein) • Letzte Therapie mit Trastuzumab oder Trastuzumab-Biosimilar (Ja, Nein) • Vorhandene Lebermetastasen zur Baseline (Ja, Nein) • Nierenfunktion zur Baseline: (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung) • HER2-Status basierend auf frischer Biopsie
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Primäre Kohorte:</u> a) Trastuzumab-Deruxtecan: N = 126 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 62 b) Trastuzumab-Deruxtecan: N = 125 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 62 c) wie in b)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der oder die erste Patient*in willigte die Teilnahme an der Studie am 02.11.2017 ein. Am 14.11.2017 wurde der oder die erste Patient*in mit der Studienmedikation behandelt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (Juni 2020) befanden sich noch 10 Patient*innen in Behandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ASCO-CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; FAS: Full Analysis Set; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; ICR: Independent Central Review; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-situ-Hybridisierung; ITT: Intention to treat; IXRS: Interactive web/voice response system; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MUGA: Multigated Acquisition; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RES: Response Evaluable Set; SAS: Safety Analysis Set; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

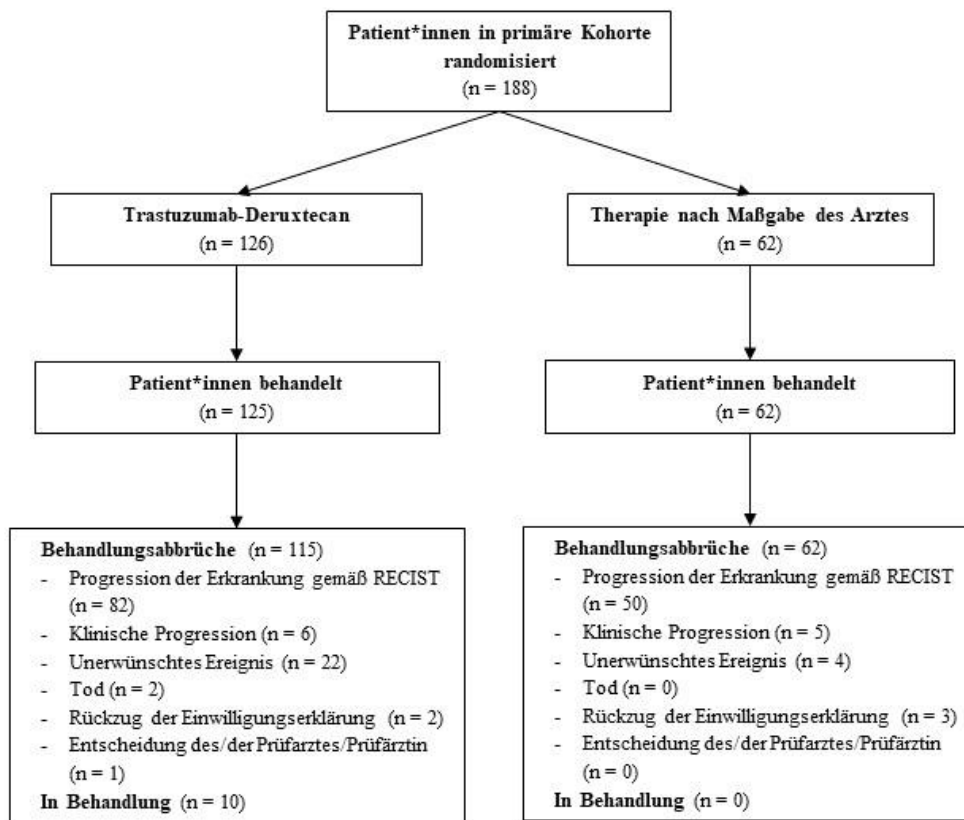


Abbildung 4-78: Flow-Chart der Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt: 03.06.2020)

Abkürzungen: RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Tabelle 157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie DESTINY-Gastric02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Eine einarmige, offene Phase II-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan bei Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, bei denen eine Progression der Erkrankung während oder nach Erhalt einer Trastuzumab-haltigen Therapie aufgetreten ist.
Einleitung		
2	Hintergrund	Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit einer Trastuzumab-haltigen Therapie behandelt wurden und während oder nach der Therapie eine Progression der Erkrankung aufwiesen. Insgesamt werden 89 Patient*innen gescreent und 79 mit Trastuzumab-Deruxtecan in insgesamt 24 Studienzentren in Nordamerika und Europa behandelt.
Methoden		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient*innen mussten in der Lage sein, eine vom Institutional Review Board oder der Ethikkommission genehmigte Einverständniserklärung zu verstehen, zu unterschreiben und zu datieren, bevor jegliche studienspezifische Verfahren oder Tests durchgeführt werden. 2. Mindestens 18 Jahre alt 3. Pathologisch dokumentiertes inoperables oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen Übergangs und eine zentral bestätigte HER2-positive Erkrankung gemäß den Richtlinien der ASCO-CAP 4. Patient*innen wiesen eine Progression der Erkrankung während oder nach Erhalt einer Trastuzumab-haltigen Therapie nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers gemäß RECIST-Kriterien 1.1 auf. 5. Patient*innen wiesen mindestens eine messbare Läsion nach Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers gemäß RECIST-Kriterien 1.1 auf. 6. ECOG-PS 0 oder 1 7. LVEF \geq 50 % entweder durch Echokardiogramm oder MUGA innerhalb von 28 Tagen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation festgestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Eine adäquate Organfunktion binnen 14 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, festgelegt durch folgende Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (Thrombozytentransfusion nicht erlaubt binnen einer Woche vor Screeningverfahren) b. Hämoglobinwert $\geq 8,0 \text{ g/dL}$ (Transfusion von roten Blutkörperchen nicht erlaubt binnen einer Woche vor Screeningverfahren) c. Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (Verabreichung eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors nicht erlaubt binnen einer Woche vor Screeningverfahren) d. Kreatininclearance $\geq 30 \text{ mL/min}$ e. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase innerhalb des ≤ 5-fachen des oberen Normwertes f. Gesamtbilirubin innerhalb des $\leq 1,5$-fachen des oberen Normwertes bzw. innerhalb des ≤ 3-fachen des oberen Normwertes bei Vorliegen von dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn g. Albumin $\geq 2,5 \text{ g/dL}$ h. Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit innerhalb des $\leq 1,5$-fachen des oberen Normwertes <p>9. Eine adäquate Behandlungspause vor der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>10. Patient*innen im reproduktiven bzw. gebärfähigen Alter hatten zugestimmt, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr zu vermeiden während und nach Abschluss der Studie und für mindestens sieben Monate bei Frauen und vier Monate bei Männern nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>11. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest beim Screening und/oder 72 Stunden vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, während des gesamten Behandlungszeitraums sowie sieben Monate lang nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erbringen.</p> <p>12. Männer durften ab dem Screening sowie während des gesamten Studienzeitraums und mindestens vier Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation keine Spermien einfrieren oder spenden.</p> <p>13. Frauen durften ab dem Screening und während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie sowie für mindestens vier Monate nach Verabreichung der letzten</p>

		<p>Dosis der Studienmedikation keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch entnehmen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patient*innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt einer Antitumorthherapie nach einer Behandlung mit Trastuzumab 2. Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich ein Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (im Stadium II bis IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association), Troponin-Werte konsistent mit einem Myokardinfarkt binnen 28 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis oder korrigierte QT-Intervall-Verlängerung auf > 470 ms bei Frauen oder > 450 ms bei Männern basierend auf einem dreifachen 12-Kanal-EKG 3. Frühere (nicht-infektiöse) ILD oder Pneumonitis, aktuelle ILD/Pneumonitis oder Verdacht auf ILD/Pneumonitis, die durch Bildgebung während des Screenings nicht festgestellt werden konnte. 4. Klinisch schwerwiegende Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund von gleichzeitig auftretenden Lungenkrankheiten, die u. a. auf eine zugrundeliegende Lungenerkrankung zurückzuführen sind, wie zum Beispiel eine Lungenembolie binnen drei Monate vor Verabreichung der ersten Dosis, schweres Asthma, eine schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine restriktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss sowie jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankungen mit Lungenbeteiligung, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Sjögren-Krankheit, Sarkoidose oder eine frühere Lungenentfernung. 5. Pleuraerguss, Aszites oder Perikarderguss, der eine Drainage erfordert oder Peritoneal-Shunt. 6. Eine Rückenmarkskompression oder klinisch aktive Metastasen des zentralen Nervensystems, definiert als unbehandelt und symptomatisch, oder welche, die eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva erfordern, um die damit verbundenen Symptome zu kontrollieren; Patient*innen mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen oder mit behandelten Hirnmetastasen, die nicht mehr symptomatisch waren und die keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva benötigten, konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen. 7. Vergangene bösartige Erkrankungen, ausschließlich ein adäquat behandelter Nicht-melanozytärer
--	--	--

		<p>Hautkrebs, eine kurativ behandelte in-situ-Erkrankung oder andere solide Tumore, die kurativ behandelt wurden und bei denen keine Anzeichen einer Erkrankung seit drei oder mehr Jahren bestehen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Schwere Hypersensitivität gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder einem seiner nicht aktiven Bestandteile 9. Bekannte, schwere Hypersensitivität gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern 10. Aktuelle unkontrollierte Infektion, die Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erfordert. 11. Drogenmissbrauch oder andere medizinische Zustände wie klinisch signifikante Herz- oder Lungenerkrankungen sowie psychische Erkrankungen, die nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers die Teilnahme an der klinischen Studie oder der Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen könnten. 12. Soziale, familiäre oder geografische Faktoren, die die Teilnahme an der Studie oder die Follow-up-Periode beeinträchtigen könnten. 13. Eine Diagnose einer HIV-Infektion oder eine aktive Infektion mit Hepatitis B oder C 14. Bestehende Toxizitäten aus einer früheren Krebstherapie, definiert als Toxizitäten (keine Alopezie), die noch keinen Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert erreicht haben; Patient*innen mit chronischen Grad-2-Toxizitäten könnten nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers und nach Rücksprache mit dem Sponsor Global Clinical Lead oder Beauftragten an der Studie teilnehmen. 15. Eine frühere Behandlung mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem Exatecan-Derivat, das ein Topoisomerase-I-Inhibitor war. 16. Eine therapeutische Strahlentherapie, einschließlich palliativer stereotaktischer Bestrahlung des Brustkorbs, größere chirurgische Eingriffe binnen vier Wochen vor der Behandlung mit der Studienmedikation oder eine palliative stereotaktische Strahlentherapie binnen zwei Wochen vor der Behandlung mit der Studienmedikation. 17. Eine systemische Behandlung mit einer Chemotherapie, Immuntherapie oder Retinoid-Therapie, binnen drei Wochen 18. Eine antikörperbasierte Therapie binnen vier Wochen nach Zyklus 1 Tag 1 19. Teilnahme an einer therapeutischen klinischen Studie binnen drei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder die fortlaufende Teilnahme an anderen Prüfverfahren 20. Schwangere oder stillende Patientinnen oder solche, die eine Schwangerschaft planen.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>21. Der oder die Patient*in ist ein unmittelbares Familienmitglied von Mitarbeiter*innen des Studienzentrums oder des Sponsors.</p> <p><u>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn:</u> Amendment 1 (17. September 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund möglicher Auswirkungen von COVID-19 auf die Sicherheit der Patient*innen hat der Sponsor eine Änderung der Dosis sowie einen Managementplan für Patient*innen mit bestätigter oder vermuteter Covid-19-Infektion während der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan ergänzt. • Um die Auswirkungen der globalen Corona-Pandemie zu bewerten, wurde eine Analyse zur Identifizierung der von COVID-19 betroffenen Patient*innen ergänzt und der Analyseplan aktualisiert, um den Einfluss von COVID-19 auf die Sicherheit, Wirksamkeit und die Durchführung der Studie zu ermitteln. • Aktualisierung der Einschlusskriterien für männliche und weibliche Patient*innen mit reproduktivem/gebärfähigem Potenzial • Die Ausschlusskriterien in Bezug auf eine signifikante Hornhauterkrankung sowie eine laufende Behandlung mit starkem Cytochrom-P450-3A4 und organischen Anionen-transportierenden Polypeptid-Inhibitoren wurden entfernt. • Neue Ausschlusskriterien, die sich auf klinisch schwerwiegende pulmonale Beeinträchtigungen binnen drei Monate vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation sowie auf eine Antikörpertherapie binnen vier Wochen nach Zyklus 1 Tag 1 beziehen, wurden ergänzt. • Die Beschreibung der Dosisbestimmung auf der Grundlage des Körpergewichts wurde aktualisiert.
4	Intervention	Die Anfangsdosis von Trastuzumab-Deruxtecan betrug 6,4 mg/kg KG. Die Studienmedikation wurde einmal alle drei Wochen (\pm zwei Tage) verabreicht. Die Initialdosis wurde über etwa 90 Minuten infundiert. Falls nach der Initialdosis keine infusionsbedingte Reaktion auftrat, wurden die folgenden Dosen der Studienmedikation über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert.
5	Ziele	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan in erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit einer Trastuzumab-haltigen Therapie behandelt wurden.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan anhand der bestätigten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ORR. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das PFS bewertet durch ein ICR. Weitere sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS nach Prüfer*in oder Prüfer • ORR nach Prüfer*in oder Prüfer • DOR gemäß ICR sowie gemäß Prüfer*in oder Prüfer <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR gemäß ICR sowie gemäß Prüfer*in oder Prüfer • TTR gemäß ICR sowie gemäß Prüfer*in oder Prüfer • Die beste prozentuale Veränderung der SLD der messbaren Tumore • Biomarker <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beurteilung des selbstberichteten Gesundheitszustands anhand des EQ-5D-5L 2. Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Patient*innen mit Magenkarzinom anhand des FACT-Ga 3. Pharmakokinetische Endpunkte 4. Sicherheit anhand UE
7	Fallzahlbestimmung	Auf der Grundlage früherer Daten haben westliche Patient*innen mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in zweiter Therapielinie eine ORR von circa 27 % erreicht. Eine Power von 90 % bei einer erwarteten ORR von 45 % würde mit 72 Patient*innen erreicht. Unter Berücksichtigung möglicher Ausfälle wurde die Fallzahl auf etwa 80 gesetzt.
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • All Screened Population: Alle Patient*innen, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben. • FAS: Alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • RES: Alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und messbare Tumore gemäß ICR zur Baseline aufwiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • SAS: Alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • PK-Population: Alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und messbare Serumkonzentrationen von Trastuzumab-Deruxtecán, totalen Anti-HER2-Antikörpern und/oder Deruxtecán aufwiesen. <p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt ist die bestätigte ORR gemäß dem ICR auf Grundlage der RECIST-Kriterien Version 1.1. Die ORR und 95 %-KI wurden unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt auf dem RES wiederholt.</p> <p><u>Analyse des wichtigsten sekundären Endpunkts:</u> Das PFS gemäß ICR wurde definiert als die Zeit zwischen der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der ersten Progression der Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien oder dem Versterben aus jedweder Ursache. Kaplan-Meier-Schätzer und Überlebenskurve wurden dargestellt. Die mediane Ereigniszeit sowie das entsprechende 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelt. Die Analyse des PFS wird anhand des FAS durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der weiteren sekundären Endpunkte:</u> Alle Analysen der sekundären Endpunkte wurden anhand des FAS durchgeführt, wobei binäre Endpunkte analog zur Analyse der ORR analysiert wurden; Ereigniszeitendpunkte analog zum PFS. Die DOR wurde nur für Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen ausgewertet. Die beste prozentuale Veränderung der SLD gegenüber Baseline wurde deskriptiv ausgewertet und mittels Wasserfall- und Spider-Plots grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analysen weiterer Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D-5L, FACT-Ga) wurden deskriptiv ausgewertet. • UE wurden deskriptiv ausgewertet. <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die bestätigte ORR, PFS und DOR durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region • Alter • Geschlecht • ECOG-PS • HER2-Status

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lage des primären Tumors • Histologischer Subtyp • Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe • Vorherige vollständige Gastrektomie • Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie • Vorherige Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab • Vorherige Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitor oder einer anderen immunonkologischen Therapie • Lebermetastasen zur Baseline • Nierenfunktion zur Baseline • Leberfunktion zur Baseline
Resultate		
12	Patientenfluss	siehe Flow-Chart
<p>a: nach TREND 2004 (http://www.cdc.gov/trendstatement/).</p> <p>Abkürzungen: ASCO-CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-Ga: FACT Gastric; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICR: Independent Central Review; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MUGA: Multigated Acquisition; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RES: Response Evaluable Set; SAS: Safety Analysis Set; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

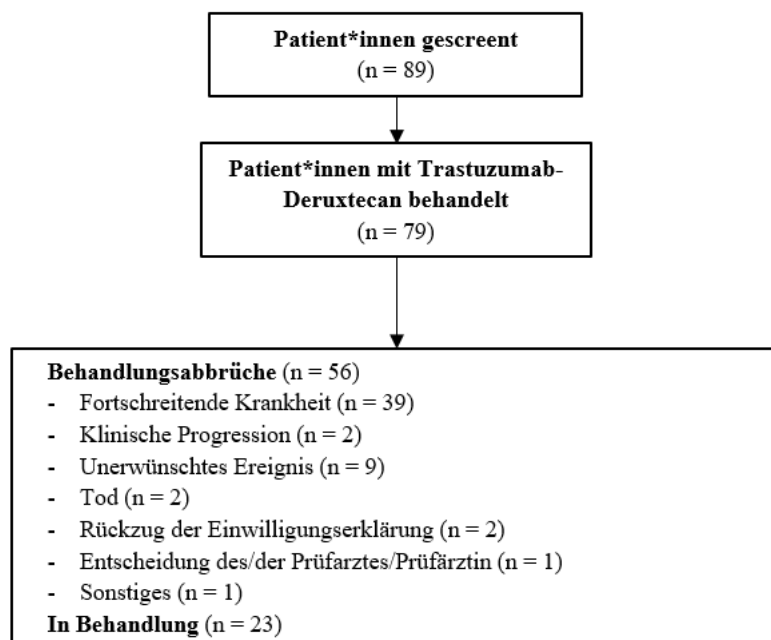


Abbildung 4-79: Flow-Chart der Studie DESTINY-Gastric02 (Datenschnitt: 09.04.2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Gastric01

Studie: DESTINY-Gastric01

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll (CSP)	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, s. A, B und C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, s. A, B und C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase II-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach

Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien (einschließlich einer Anti-HER2-Therapie) behandelt wurden, verglichen wurde. Die Patient*innen wurden mittels eines Interactive Voice/Web Response System im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen Trastuzumab-Deruxtecan oder Behandlung nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, ECOG-PS und HER2-Status. Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung des OS war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Feststellung der Progression erfolgte verblindet durch ein ICR, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. Die Auswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts ORR erfolgte anhand des RES, da der Endpunkt nur bei Patient*innen mit messbaren Läsionen zu Baseline erhoben werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Summe der längsten Durchmesser**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A; B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts SLD erfolgte anhand des FAS. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SLD als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Klinische Kontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts DCR erfolgte anhand des RES, da der Endpunkt nur bei Patient*innen mit messbaren Läsionen zu Baseline erhoben werden konnte. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DCR als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts TTR erfolgte anhand des FAS. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein ICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts DOR erfolgte anhand des FAS, der Endpunkt wurde nur bei Patient*innen mit einem (bestätigten) Ansprechen erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der EQ-5D-5L VAS war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung des FACT-Ga war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des FACT-Ga erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des FACT-Ga als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf dem SAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Sicherheit aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.