

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu<sup>®</sup>)*

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

## **Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>23</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik.....	44
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	46
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	89
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	91
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	108
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT.....	111
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT.....	114
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Tumoransprechen aus RCT.....	121

4.3.1.3.1.4	Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT .....	137
4.3.1.3.1.5	Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus RCT.....	140
4.3.1.3.1.6	Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen aus RCT.....	147
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen aus RCT.....	180
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30- Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT .....	198
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-BR45- Funktionskalen aus RCT .....	221
4.3.1.3.1.10	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse .....	237
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	259
4.3.1.3.2.1	Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen) .....	278
4.3.1.3.2.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen) .....	285
4.3.1.3.2.3	Morbidität – Tumoransprechen (Subgruppenanalysen) .....	303
4.3.1.3.2.4	Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppenanalysen)	316
4.3.1.3.2.5	Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen).....	318
4.3.1.3.2.6	Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Subgruppenanalysen) .....	328
4.3.1.3.2.7	Morbidität – EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen (Subgruppenanalysen) .....	343
4.3.1.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30- Funktionskalen (Subgruppenanalysen).....	360
4.3.1.3.2.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC BR45- Funktionskalen (Subgruppenanalysen).....	385
4.3.1.3.2.10	Sicherheit anhand unerwünschte Ereignisse (Subgruppenanalysen) .....	395
4.3.1.3.2.11	Fazit Subgruppenanalysen.....	421
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	421
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	422
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	422
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	422
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	422
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	423
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	423
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	426
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	426
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	426
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	426
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	426
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	427
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	428
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	429
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	429
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	429

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	429
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	430
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	430
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	430
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	431
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	431
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	432
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	432
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	433
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	446
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	447
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	447
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	447
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	447
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	448
4.6	Referenzliste.....	449
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>456</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>460</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>462</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>463</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>499</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>512</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>533</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	39
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 47	47
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Breast04 .....	56
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	61
Tabelle 4-5: Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach mRECIST 1.1-Kriterien .....	64
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika und Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	96
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	97
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	111
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	113
Tabelle 4-22: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....	115
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	117
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	118
Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	119
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	121
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für bestätigte objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	124
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Summe der längsten Durchmesser in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	126
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte klinische Nutzenrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-33: Ergebnisse für bestätigte klinische Nutzenrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	129
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte klinische Kontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-35: Ergebnisse für bestätigte klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	131
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	133
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des bestätigten Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set) .....	136
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zur Hospitalisierung .....	137
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	139

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS .....	140
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-45: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	142
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set). 142	
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	146
Tabelle 4-48: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 .....	147
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-50: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	149
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	150
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	159
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	179
Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45.....	180
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-56: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	182
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	182
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	187
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	197
Tabelle 4-60: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 .....	198
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199

Tabelle 4-62: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	200
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).	200
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).	207
Tabelle 4-65: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45.....	221
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR45-Funktionskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222
Tabelle 4-67: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Funktionskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	222
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	223
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	228
Tabelle 4-70: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse.....	237
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	239
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	244
Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei $\geq 10$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	248
Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei $\geq 5$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	255
Tabelle 4-76: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad $\geq 3$ , aufgetreten bei $\geq 5$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	256
Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für DESTINY-Breast04 .....	261
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Breast04 .....	264



Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	278
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	285
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	292
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	299
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)..	303
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bester prozentualer Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	304
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von klinischer Nutzenrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	305
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter klinischer Kontrollrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	306
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter klinischer Kontrollrate (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	307
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	308
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	311
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	316
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	318
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	326
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	328
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	341
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	343

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	357
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	360
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) .....	382
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	385
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	392
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	395
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	398
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	401
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	406
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	411
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) .....	416
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	418
Tabelle 4-108: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	421
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	423
Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	423
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	424

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	424
Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	425
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	427
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	427
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	428
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	428
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	430
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	431
Tabelle 4-120: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	442
Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	447
Tabelle 4-122: EMBASE-Datenbanken.....	457
Tabelle 4-123: MEDLINE-Datenbanken .....	458
Tabelle 4-124: Cochrane-Datenbank .....	459
Tabelle 4-125: ClinicalTrials: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	460
Tabelle 4-126: EUCTR: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	460
Tabelle 4-127: ICTRP: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	461
Tabelle 4-128: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergebnisübersicht .....	463
Tabelle 4-129: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Liste der ausgeschlossenen Studien .....	463
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast04 .....	500
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast04 .....	513

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Abbildung 4-6: Wasserfalldiagramm für beste prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline, Trastuzumab-Deruxtecan .....	127
Abbildung 4-7: Wasserfalldiagramm für beste prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline, Therapie nach Maßgabe des Arztes.....	127
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175

Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	205
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	206
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	212
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	213
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Abbildung 4-65: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Abbildung 4-66: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Abbildung 4-67: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Abbildung 4-68: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Abbildung 4-69: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	225
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	230
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	231
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Abbildung 4-79: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Abbildung 4-80: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Abbildung 4-81: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Abbildung 4-82: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: LVEF-Verringerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	282
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	283
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	284



Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	286
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	287
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	294
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	296
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	298
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	300
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	301
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Milde Funktionseinschränkung der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	331
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	332
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	334
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe HER2-Status IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	335
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	336
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	337
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	338
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	339
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	340
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe ECOG-PS 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	346
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe ECOG-PS 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	347
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	348

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Alter $\geq 65$ Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	349
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	351
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	352
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	353
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation: $\geq 2$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	354
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	355
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	356
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: stabile Erkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	357
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	363
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	364
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	365
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	366
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	367

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	368
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	369
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	370
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe HR-Status – berechnet: positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	371
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe HR-Status – berechnet: negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	372
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	373
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	374
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	375
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	376
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	377
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	378
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	380
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	381

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	387
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	388
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	389
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Abstammung: Nicht kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	390
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex (Subgruppe HER2-Status IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	391
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	392
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Normale Leberfunktion zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	396
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Milde Funktionseinschränkung der Leber zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	397
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	404
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	405

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	407
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	408
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	409
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	410
Abbildung 4-184: Flow-Chart der Studie DESTINY-Breast04, Datenschnitt 11.01.2022...	511

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGMT	Österreichische Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumortherapie (Austrian Study Group of Medical Tumor Therapy)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
CBR	Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent Kinase)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CNS	Zentrales Nervensystem (central nervous system)
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)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Klinische Kontrollrate (disease control rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Elektronische Datenerfassung (electronic data capture)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
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
mRECIST	Modifizierte Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
MTC	Mixed Treatment Comparison

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MUGA	Multigated Acquisition
N	Anzahl der Patient*innen
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
NB	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
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)
PPS	Per-Protocol Set
PR	Teilweises Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q3W	Alle drei Wochen
QLQ-BR23/45	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23/45
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAG	Wissenschaftliche Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TPC	Therapie nach Maßgabe des Arztes (treatment of physician's choice)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
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<sup>®</sup>) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Fragestellung**

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 (zVT) bei erwachsenen Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) -low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist?

##### **Datenquellen**

Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante Studie DESTINY-Breast04 als einzige bewertungsrelevante Studie bestätigt. Die Studie DESTINY-Breast04 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie. Die Studie DESTINY-Breast04 zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bei der Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden. Der Studienbericht diene als Hauptquelle 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 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-Breast04 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Breast04 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 (Overall Survival, OS)
  
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
  - Tumoransprechen
    - Bestätigte objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
    - Summe der längsten Durchmesser (SLD) der messbaren Zielläsionen
    - Bestätigte klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR)
    - Bestätigte klinische Kontrollrate (disease control rate, DCR)
    - Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (time to response, TTR)
    - Dauer des bestätigten Ansprechens (duration of response, DOR)
  - Zeit bis zur Hospitalisierung
  - Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand:
    - EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
    - EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30)
    - EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45)
  
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
  - EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen

- Sicherheit
  - Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
  - UE von besonderem Interesse
  - UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Erwachsene Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Das vorrangige Therapieziel ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie der gute Allgemeinzustand und die gute Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.

Das mediane OS ist bei Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher mit den Standardtherapien sehr gering (vgl. Modul 3; Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Dossiers). Auch zeigen nur wenige Studien Effekte im OS bei Brustkrebspatient\*innen (1). Patient\*innen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem/HER2-negativem Brustkrebs in unterschiedlichen Studien überlebten 7,6 bis 16,1 Monate (2-4). Patient\*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Brustkrebs überlebten sogar nur etwa 3,4 bis 11,9 Monate (5-7). Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patient\*innen, insbesondere solchen, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Auch die Vermeidung einer Tumorprogression hat für Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs einen sehr hohen Stellenwert. Da eine Progression des metastasierten Mammakarzinoms in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, einer Verminderung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht und eine große emotionale Belastung für Patient\*innen darstellt, ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die Patient\*innen unmittelbar relevant. Des Weiteren ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums sowie begleitender, belastender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und hat einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient\*innen. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da ein Rückgang der Krankheitssymptome bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Beschwerden für die Patient\*innen direkt spürbar ist. Die Lebensqualität wird beim metastasierten Brustkrebs entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Eine Verbesserung der Lebensqualität gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt (8). Das Auftreten von UE kann die Patient\*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Gemäß VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel wird eine Verringerung von UE als patientenrelevant erachtet (9). Neben der Schwere der UE und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung bzw. -abbruch) sind die Art und die Dauer der UE, die Handhabbarkeit der UE in der klinischen Praxis sowie der Einfluss von UE auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patient\*innen zu berücksichtigen.

Die bisher zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-low Brustkrebses verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient\*innen in der palliativen Situation aufgrund ihrer limitierten Wirksamkeit und zu berücksichtigenden Toxizitäten nur begrenzt decken (vgl. auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers). Existiert in den ersten Therapielinien noch eine Reihe an Optionen, besteht spätestens nach der ersten Chemotherapie ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren wirksamen und verträglichen Therapien.

T-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 (Datenschnitt: 11. Januar 2022). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-120 dargestellt.

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

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. In der Studie DESTINY-Breast04 betrug das mediane OS der Patient\*innen unter T-DXd 23,4 Monate und war damit 6,6 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 16,8 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84],  $p = 0,0010$ ). Diese signifikante Verlängerung des OS der Patient\*innen entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur zVT um 36 %.

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 6,6 Monate stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient\*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.



## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Die dokumentierte Progression des metastasierten Mammakarzinoms kann eine Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik bedeuten. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, da sich diese in einem Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann folglich positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen haben. In der Studie DESTINY-Breast04 führte die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zVT zu einer 50 %-igen Verringerung des Risikos einer Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee [Blinded Independent Central Review, BICR]) oder zu versterben (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,50 [0,40; 0,63],  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS lag im T-DXd-Arm bei 9,9 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 5,1 Monaten. Diese Ergebnisse konnten durch die Ergebnisse des PFS nach Prüfer\*in oder Prüfer\*in bestätigt werden.

Das PFS2 ermöglicht es, Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Die Behandlung mit T-DXd führte in der Studie DESTINY-Breast04 im Vergleich zur Behandlung mit der zVT zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos um 45 % einer Progression oder unter der Folgetherapie zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,43; 0,70],  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS2 lag im T-DXd-Arm bei 15,4 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 10,5 Monaten.

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des PFS und des PFS2 lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestufteten Endpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### *Tumoransprechen*

Bei Patient\*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums. Die bestehende krankheitsbedingte Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Das Tumoransprechen stellt folglich einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar.

Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient\*innen auf die Therapie an: die bestätigte ORR lag bei 52,3 %, während im Kontrollarm nur 16,3 % der Patient\*innen auf die Behandlung ansprachen (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 3,21 [2,28; 4,51],  $p < 0,0001$ ). Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgröße, gemessen anhand der SLD, wider (Hedges' g [95 %-KI]: -0,82 [-1,02, -0,63]). Die Tumorgröße verringerte sich unter T-DXd im Mittel um 40,73 % und unter der Vergleichstherapie nur um 13,77 %. Auch die bestätigte CBR und DCR zeigen einen Vorteil von T-DXd gegenüber der zVT (CBR: RR [95 %-KI]: 2,08 [1,68; 2,58],  $p < 0,0001$ ; DCR (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,19; 1,48],  $p < 0,0001$ ). Die bestätigte CBR lag im T-DXd-Arm bei 70,2 % der Patient\*innen, d. h. es wurde ein bestätigtes komplettes Ansprechen (complete response, CR), ein teilweises Ansprechen (partial response, PR) oder eine stabile Erkrankung von mindestens 6 Monaten als bestes Gesamtansprechen erreicht. Dieser Anteil lag im Vergleichsarm bei nur 33,7 %. Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 87,1 % der Patient\*innen ein bestätigtes CR, PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 65,8 %. 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 5,0 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median bis zum Datenschnitt nicht erreicht. (HR [95 %-KI]: 2,94 [1,99; 4,33],  $p < 0,0001$ ). Auch im Endpunkt DOR zeigte sich ein deutlicher Vorteil von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm, der jedoch statistisch knapp nicht signifikant war.

Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in zahlreichen Endpunkten des Tumoransprechens. Für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### ***Zeit bis zur Hospitalisierung***

Eine Hospitalisierung ist für Patient\*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst, als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient\*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient\*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar; eine dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zur Hospitalisierung kann somit erheblich zur Verbesserung der Lebensumstände der Betroffenen beitragen. In der Studie DESTINY-Breast04 wurde der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht; es lässt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von T-DXd beobachten, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung ist deshalb ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Krankheitssymptome belasten die Patient\*innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität (10). Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem individuellem Wert für die Patient\*innen.

Die mediane Ereigniszeit bis zu einer klinisch relevanten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS belief sich im T-DXd-Arm der Studie DESTINY-Breast04 auf 21,7 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Ereigniszeit 17,3 Monate. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,87],  $p = 0,0058$ ). Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bestätigt dieses Ergebnis.

Der mittels EQ-5D-5L VAS erhobene Endpunkt Gesundheitszustand wird als Morbiditätsendpunkt gleichwertig mit „nicht schwerwiegender“ Symptomatik eingestuft. Unter Therapie mit T-DXd ergibt sich im Vergleich mit der zVT somit eine signifikante Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### ***Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)***

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient\*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast04 die validierten Fragebögen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), wobei für den QLQ-BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd bei den Symptomskalen Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,47; 0,89],  $p = 0,0075$ ) und Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,32; 0,57],  $p < 0,0001$ ) sowie den Items Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,41; 0,78],  $p = 0,0005$ ) und Finanzielle Schwierigkeiten (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,40; 0,87],  $p = 0,0074$ ). Lediglich bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,12],  $p = 0,0030$ ). Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse. Mit der Gabe von T-DXd assoziierte Übelkeit und Erbrechen stellen allerdings eine bekannte Nebenwirkung von T-DXd dar, welche mittlerweile durch das medizinische Fachpersonal sehr gut kontrolliert werden kann und reversibel ist (11). Zum Zeitpunkt der

Studiendurchführung war hingegen noch keine spezifische Prophylaxe etabliert. Trotzdem gab es bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur einen Studienabbruch im T-DXd-Arm aufgrund dieser Nebenwirkung. Für die weiteren Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. In der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,52; 0,99],  $p = 0,0430$ ) und in der Skala Armsymptome (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87],  $p = 0,0085$ ) liegen bei der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber der zVT vor. Für die beiden weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT. Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45, dass eine Behandlung mit T-DXd Vorteile im Bereich der patientenindividuellen Symptomatik gegenüber der zVT hat, da überwiegend signifikante Effekte zugunsten von T-DXd oder keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet wurden. Der einzige statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallene Effekt in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 stellt den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik jedoch nicht infrage, da diese Symptome im klinischen Alltag, durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd, gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient\*innen zu erwarten (11).

Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient\*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Insbesondere Symptomatiken wie Fatigue oder Schmerz werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als potenziell schwerwiegende bzw. schwere Ereignisse bzw. Folgekomplikationen angesehen. Eine übergreifend gültige Einstufung der gesamten Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik ist jedoch nicht möglich. Aus den berichteten Resultaten ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung schwerwiegender und nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 somit ein **Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### **Patientenberichtete Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)**

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin (10). In der Studie DESTINY-Breast04 konnten unter T-DXd zahlreiche signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der

patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ergaben sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile für T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm bei den Skalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,34; 0,68],  $p < 0,0001$ ), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,44; 0,75],  $p < 0,0001$ ), Kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79],  $p = 0,0003$ ) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78],  $p = 0,0001$ ). Zudem lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von T-DXd im globalen Gesundheitsstatus vor (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91],  $p = 0,0078$ ). Auch in der Skala Emotionale Funktion war ein numerischer Vorteil für T-DXd zu beobachten, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Folglich zeigen alle Skalen des EORTC QLQ-C30, dass bei Patient\*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, die Lebensqualität deutlich länger aufrechterhalten werden kann. Die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus bestätigen im Wesentlichen diese Ergebnisse.

In der Auswertung des EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) zeigte sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm in der Skala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,79],  $p = 0,0004$ ). Für die weiteren Skalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT. Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse.

Nicht zuletzt auf Grund der geringen Lebenserwartung der Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit einer relevanten Verbesserung gleichzusetzen. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 daher zusammenfassend eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome ableiten.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### Sicherheit

Das Auftreten von UE kann die betroffenen Patient\*innen zusätzlich zu den durch ihre eigentliche Erkrankung verursachten Symptomen physisch und psychisch belasten. Dies kann in der Folge auch zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Folglich ist die Reduktion bzw. Vermeidung therapierelevanter UE ein wichtiges Ziel jeder Behandlung und von besonderer Relevanz für die Patient\*innen.

Unter T-DXd traten, wie auch im Vergleichsarm, bei fast allen Patient\*innen UE auf, diese waren jedoch größtenteils nicht schwer. Hervorzuheben ist, dass sich in der Studie DESTINY-Breast04 bei den schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-

Grad  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von T-DXd gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,59],  $p < 0,0001$ ) zeigte. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 67,4 % der Patient\*innen im Vergleichsarm und nur bei 52,6 % der Patient\*innen im T-DXd Arm auf. Auch war die mediane Zeit bis zum Eintreten der schweren UE im T-DXd Arm (7,6 Monate) deutlich länger als im Vergleichsarm (0,9 Monate). Diese erhebliche Verlängerung der Zeit ohne ein schweres UE bedeutet insbesondere in Anbetracht der palliativen Behandlungssituation eine beträchtliche Verbesserung für die Patient\*innen. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten positiven Effekten im Bereich der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zu den schweren UE, welche im T-DXd-Arm auftraten, gehören unter anderem interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) sowie eine Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction Ejektionsfraction (left ventricular ejection fraction, LVEF), die beide zum bekannten Sicherheitsprofil von T-DXd zählen. Die Analyse jeglicher UE von besonderem Interesse zeigte entsprechend Nachteile für T-DXd hinsichtlich ILD und LVEF-Verringerung gegenüber der zVT. In der klinischen Praxis kann diesen potenziell gefährlichen UE allerdings durch geeignete Maßnahmen wie eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD und strenge Überwachung der Patient\*innen begegnet werden. Entsprechende Protokolle und Empfehlungen für die Behandlung und Überwachung von T-DXd-bedingter ILD existieren bereits (11-14). Die im Jahr 2022 hierzu veröffentlichte klinische Leitlinie betont die Bedeutung einer proaktiven Überwachung der Patient\*innen, um ILD so effektiv wie möglich zu erkennen und entsprechend frühzeitig zu behandeln (14). Zudem sollten die Patient\*innen über die Anzeichen von ILD aufgeklärt und dazu angehalten werden, Veränderungen oder das Auftreten von Symptomen wie Husten, Kurzatmigkeit oder Fieber unverzüglich zu melden (11, 14). Ein kompletter Abbruch der T-DXd-Therapie ist nicht in jedem Fall notwendig. Eine Wiederaufnahme der Therapie ist nach Rückbildung einer Grad-1-ILD möglich (14). In dem hier abgebildeten Zeitraum der Datenerhebung waren diese Maßnahmen jedoch noch nicht etabliert, wodurch das relativ häufige Auftreten dieser Ereignisse im T-DXd-Arm der Studie zu erklären ist.

In den weiteren Analysen zu jeglichen UE, schwerwiegenden UE (SUE), und UE, die zum Therapieabbruch führten, konnten hingegen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile von T-DXd gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-74). Das erklärt sich unter anderem durch das unterschiedliche Sicherheitsprofil der in den beiden Studienarmen eingesetzten Behandlungen. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“. Statistisch signifikante Nachteile von T-DXd bestehen vor allem bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (getrieben vor allem durch die innerhalb des Sicherheitsprofils von T-DXd bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Diese UE sind jedoch durch antiemetische Prophylaxe, Risikoanamnese und strenge Überwachung der Patient\*innen gut kontrollierbar und reversibel (12-16). Statistisch signifikante Vorteile für T-DXd zeigten sich insbesondere bei den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (getrieben vor allem durch einen erheblichen Vorteil hinsichtlich des PT Hand-Fuß-Syndroms), Erkrankungen

des Nervensystems (insbesondere hinsichtlich der Neuropathie-bezogenen PT), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (getrieben durch einen Vorteil im PT Neutropenie), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbesondere hinsichtlich Myalgien). Insbesondere das verminderte Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms ist ein wichtiger Vorteil von T-DXd. Diese Erkrankung ist eine häufige Nebenwirkung einer systemischen Therapie und kann zu relevanten Funktionseinschränkungen und einer Reduktion der Lebensqualität führen (17).

Das oben beschriebene Nebenwirkungsprofil von T-DXd stellt den erheblichen Überlebensvorteil für die Patient\*innen im Anwendungsgebiet nicht infrage, es fügt diesem vielmehr noch weitere signifikante Vorteile hinzu und untermauert somit die gezeigte Überlegenheit gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Hinsichtlich einiger UE nach SOC und PT liegen erhebliche statistisch signifikante Vorteile vor. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als akzeptabel und gut handhabbar (18).

Zusammengefasst führt eine Therapie mit T-DXd zu einer relevanten, wenn nicht sogar weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Somit lässt sich aus den berichteten Resultaten zu UE eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT ableiten. Den Vorteilen stehen lediglich Nachteile bezüglich bekannter und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbarer Nebenwirkungen gegenüber.

Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit **ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<b>Mortalität</b>				
OS	149/373 (39,9) 23,4 [20,0; 24,8]	90/184 (48,9) 16,8 [14,5; 20,0]	<b>HR:</b> <b>0,64 [0,49; 0,84]</b> <b>0,0010<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>				
PFS (BICR)	243/373 (65,1) 9,9 [9,0; 11,3]	127/184 (69,0) 5,1 [4,2; 6,8]	<b>HR:</b> <b>0,50 [0,40; 0,63]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	199/373 (53,4) 15,4 [13,6; 17,3]	112/184 (60,9) 10,5 [8,3; 11,4]	<b>HR:</b> <b>0,55 [0,43; 0,70]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte ORR (BICR)	195/373 (52,3)	30/184 (16,3)	<b>RR:</b> <b>3,21 [2,28; 4,51]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>c</sup></b>	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-40,73 [-44,16; -37,30]	-13,77 [-18,90; -8,65]	<b>Hedges' g:</b> <b>-0,82 [-1,02; -0,63]</b>	
Tumoransprechen: Bestätigte CBR (BICR)	262/373 (70,2)	62/184 (33,7)	<b>RR:</b> <b>2,08 [1,68; 2,58]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DCR (BICR)	325/373 (87,1)	121/184 (65,8)	<b>RR:</b> <b>1,32 [1,19; 1,48]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>c</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte TTR (BICR)	196/373 (52,5) 5,0 [4,2; 5,6]	30/184 (16,3) NE [7,2; NB]	<b>HR:</b> <b>2,94 [1,99; 4,33]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR (BICR)	113/196 (57,7) 10,7 [8,5; 13,2]	20/30 (66,7) 6,8 [6,0; 9,9]	<b>HR:</b> <b>0,64 [0,39; 1,06]</b> <b>0,0805<sup>b</sup></b>	
Zeit bis zur Hospitalisierung	90/373 (24,1) NE [24,4; NB]	33/184 (17,9) NE [9,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,77 [0,21; 1,17]</b> <b>0,2168<sup>b</sup></b>	
<b>Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>				
<i>EQ-5D-5L VAS</i>				
EQ-5D-5L VAS	104/373 (27,9) 21,7 [18,1; NB]	47/184 (25,5) 17,3 [8,4; NB]	<b>HR:</b> <b>0,61 [0,43; 0,87]</b> <b>0,0058<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen



Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items</i>				
Fatigue	119/373 (31,9) 20,7 [17,8; NB]	59/184 (32,1) 11,4 [7,7; NB]	<b>HR:</b> <b>0,65 [0,47; 0,89]</b> <b>0,0075<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>mindestens geringen</b> Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	187/373 (50,1) 7,5 [4,4; 10,4]	58/184 (31,5) 11,3 [8,6; 21,9]	<b>HR:</b> <b>1,57 [1,17; 2,12]</b> <b>0,0030<sup>b</sup></b>	
Schmerz	128/373 (34,3) 18,2 [15,7; 23,0]	80/184 (43,5) 7,2 [4,7; 8,7]	<b>HR:</b> <b>0,43 [0,32; 0,57]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Dyspnoe	122/373 (32,7) 21,7 [15,9; NB]	47/184 (25,5) NE [9,4; NB]	HR: 0,87 [0,62; 1,23] 0,4410 <sup>b</sup>	
Schlaflosigkeit	108/373 (29,0) NE [18,3; NB]	60/184 (32,6) 10,0 [6,9; NB]	<b>HR:</b> <b>0,56 [0,41; 0,78]</b> <b>0,0005<sup>b</sup></b>	
Appetitlosigkeit	160/373 (42,9) 13,6 [10,4; 22,3]	62/184 (33,7) 11,3 [8,5; NB]	HR: 1,00 [0,74; 1,34] 0,9563 <sup>b</sup>	
Verstopfung	155/373 (41,6) 13,6 [10,1; NB]	55/184 (29,9) 11,3 [8,3; NB]	HR: 1,17 [0,85; 1,60] 0,3382 <sup>b</sup>	
Diarrhö	101/373 (27,1) NE [21,7; NB]	36/184 (19,6) NE [11,4; NB]	HR: 1,06 [0,72; 1,56] 0,7750 <sup>b</sup>	
Finanzielle Schwierigkeiten	79/373 (21,2) 28,1 [28,1; NB]	42/184 (22,8) 17,5 [11,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,59 [0,40; 0,87]</b> <b>0,0074<sup>b</sup></b>	
<i>EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen</i>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	109/373 (29,2) 22,8 [22,3; NB]	57/184 (31,0) NE [7,0; NB]	<b>HR:</b> <b>0,72 [0,52; 0,99]</b> <b>0,0430<sup>b</sup></b>	
Verärgert durch Haarausfall	32/373 (8,6) NE [7,4; NB]	11/184 (6,0) NE [6,0; NB]	HR: 0,83 [0,40; 1,72] 0,6255 <sup>b</sup>	
Armsymptome	67/373 (18,0) NE [NB; NB]	35/184 (19,0) 17,3 [12,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,57 [0,37; 0,87]</b> <b>0,0085<sup>b</sup></b>	
Brustsymptome	62/373 (16,6) NE [NB; NB]	22/184 (12,0) NE [NB; NB]	HR: 0,88 [0,53; 1,45] 0,6177 <sup>b</sup>	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>				
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	160/373 (42,9) 14,4 [9,8; 18,4]	77/184 (41,8) 8,4 [5,9; 10,8]	<b>HR: 0,69 [0,52; 0,91] 0,0078<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Körperliche Funktion	90/373 (24,1) NE [NB; NB]	57/184 (31,0) 10,2 [7,9; NB]	<b>HR: 0,48 [0,34; 0,68] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Rollenfunktion	159/373 (42,6) 16,0 [9,8; 21,5]	86/184 (46,7) 5,8 [4,3; 7,7]	<b>HR: 0,57 [0,44; 0,75] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Emotionale Funktion	120/373 (32,2) 21,7 [16,7; NB]	48/184 (26,1) 11,7 [8,4; NB]	HR: 0,77 [0,54; 1,09] 0,1369 <sup>b</sup>	
Kognitive Funktion	157/373 (42,1) 13,6 [10,8; 17,5]	82/184 (44,6) 6,9 [5,4; 9,0]	<b>HR: 0,60 [0,46; 0,79] 0,0003<sup>b</sup></b>	
Soziale Funktion	156/373 (41,8) 13,6 [11,3; 18,2]	88/184 (47,8) 6,0 [4,6; 7,9]	<b>HR: 0,59 [0,45; 0,78] 0,0001<sup>b</sup></b>	
<i>EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen</i>				
Körperbild	116/373 (31,1) 20,1 [16,3; NB]	67/184 (36,4) 9,5 [5,9; NB]	<b>HR: 0,58 [0,42; 0,79] 0,0004<sup>b</sup></b>	
Sexuelle Aktivität	70/373 (18,8) NE [NB; NB]	31/184 (16,8) NE [NB; NB]	HR: 0,83 [0,54; 1,28] 0,3988 <sup>b</sup>	
Freude an Sex	21/373 (5,6) NE [11,2; NB]	4/184 (2,2) NE [NB; NB]	HR: 1,78 [0,58; 5,40] 0,3064 <sup>b</sup>	
Zukunftsperspektive	95/373 (25,5) NE [20,1; NB]	44/184 (23,9) NE [11,1; NB]	HR: 0,77 [0,53; 1,11] 0,1531 <sup>b</sup>	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<b>Sicherheit</b>				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	369/371 (99,5) 0,1 [NB; NB]	169/172 (98,3) 0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,21 [1,00; 1,46] 0,0504 <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen <b>mindestens beträchtlichen</b> Zusatznutzen
SUE	103/371 (27,8) NE [24,4; NB]	169/172 (98,3) NE [9,2; NB]	HR: 0,70 [0,48; 1,00] 0,0537 <sup>b</sup>	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	195/371 (52,6) 7,6 [5,2; 10,6]	116/172 (67,4) 0,9 [0,5; 1,7]	<b>HR: 0,47 [0,37; 0,59] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
UE, die zum Therapieabbruch führten	60/371 (16,2) NE [24,4; NB]	14/172 (8,1) NE [16,2; NB]	HR: 1,12 [0,61; 2,04] 0,7180 <sup>b</sup>	
UE nach SOC und PT	Zusatznutzen nicht belegt			
a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b:p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; 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; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

### Zusatznutzen in der Gesamtschau

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp. Für die Patient\*innen im Anwendungsgebiet mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen sie in erster Linie vom HR-Status ab. Für diese Patient\*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt. Aufgrund der Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem PFS und, mit Ausnahme von Sacituzumab Govitecan, keiner relevanten Verlängerung des OS, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

Mit der Studie DESTINY-Breast04 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 6,6 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 36 % gegenüber dem bisherigen Therapiestandard
- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um 4,8 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert. Hinzu kommen beträchtliche Vorteile hinsichtlich des Tumoransprechens.
- Bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität.
- Ein therapeutisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil, bei dem die erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  hervorzuheben ist und welches insgesamt die in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigte Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT untermauert.

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für erwachsene Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

## 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.*

Im vorliegenden Modul 4 wird folgende Fragestellung beantwortet:

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 Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist?

#### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (12).

### **Intervention**

Gemäß Fachinformation wird T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 5,4 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (12).

### **Vergleichstherapie**

Die zVT für T-DXd als Monotherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) eine Therapie mit Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient\*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) oder Sacituzumab Govitecan (nur für Patient\*innen mit HR-negativem Brustkrebs). Die Wahl der zVT wird in Modul 3A 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**

Die Nutzenbewertung von T-DXd erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (9). Mit der zulassungsbegründenden Studie DESTINY-Breast04 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. In die Studie DESTINY-Breast04 wurden erwachsene Patient\*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, eingeschlossen.

#### 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.*

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 erfolgt 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 (12).

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen werden 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 werden 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
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
<b>Intervention</b>	Behandlung mit T-DXd (5,4 mg/kg) als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation</li> <li>• Andere Intervention</li> </ul>	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
<b>Vergleichstherapie</b>	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt) oder Sacituzumab Govitecan (nur für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs)	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1



Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<b>Endpunkte</b>	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
<b>Studientyp</b>	RCT	E5	Nicht RCT	A5	Hochgradige Evidenz
<b>Studien-dauer</b>	Keine Einschränkungen				
<b>Publikations- typ</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern<sup>a</sup></li> <li>• Mehrfachpublikationen</li> </ul>	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; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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 (19). 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-A dargestellt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/anzneimittel-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) (Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel- Informationssystem (AMIS) durchgeführt, 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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.

---

<sup>1</sup> 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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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-A) 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. Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewer\*innen unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

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

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Reviewer\*innen 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 Reviewer\*innen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz als zusätzliche Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen 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 Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1) werden basierend auf Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) 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 wird die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 Studie inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Modulvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 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 Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob*

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.



*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 vorliegenden Nutzenbewertung ist die Phase III-Zulassungsstudie DESTINY-Breast04.

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

### **Patientencharakteristika**

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-3 beschrieben.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Breast04

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
<b>Demografische Charakteristika</b>	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Altersgruppe	n (%) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Region	n (%) Asien Nordamerika Europa und Israel

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln Andere Fehlend
Ethnie	n (%) Hispanisch/Latino Nicht Hispanisch/nicht Latino Unbekannt Nicht zutreffend
Körpergröße (cm)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Raucherstatus	n (%) Nie Ehemalig Aktiv Fehlend
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien</b>	
HER2-Status – IXRS (Stratifizierungsfaktor)	n (%) IHC 1+ IHC 2+/ISH negativ
HER2-Status – EDC	n (%) IHC 1+ IHC 2+ / ISH negativ
HR/CDK-Status – IXRS (Stratifizierungsfaktor)	n (%) HR-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie HR-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie HR-negativ
HR <sup>a</sup> /CDK-Status – EDC	n (%) HR-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie HR-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie HR-negativ

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
HR-Status – berechnet <sup>a</sup>	n (%) Positiv Negativ Nicht bestimmbar
Östrogenrezeptoren	n (%) Positiv: Färbung 1-10 % der Zellen positiv Positiv: Färbung > 10 % der Zellen positiv Positiv: Färbung unbekannt Negativ Nicht bestimmbar
Progesteronrezeptoren	n (%) Positiv: Färbung 1-10 % der Zellen positiv Positiv: Färbung > 10 % der Zellen positiv Positiv: Färbung unbekannt Negativ Nicht bestimmbar
12-Kanal EKG	n (%) Normal Abnormal, nicht klinisch signifikant Klinisch signifikante Auffälligkeiten Fehlend
Echo/MUGA-Ergebnisse	n (%) Normal Abnormal, nicht klinisch signifikant Abnormal, klinisch signifikant Fehlend
Kreatinin-clearance (ml/min)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Lebermetastasen zu Baseline	n (%) Ja Nein
Lungenmetastasen zu Baseline	n (%) Ja Nein
Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	n (%) Ja Nein
ZNS-Metastasen zu Baseline	n (%) Ja Nein

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Nierenfunktion zu Baseline <sup>b</sup>	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung Schwere Funktionseinschränkung Fehlend
Leberfunktion zu Baseline <sup>c</sup>	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung Schwere Funktionseinschränkung Fehlend
Viszerale Erkrankung zu Baseline	n (%) Ja Nein
ECOG-PS	n (%) 0 1
Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – IXRS (Stratifizierungsfaktor)	n (%) 1 2
Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – EDC	n (%) 1 2 Fehlend
Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	n (%) 1 ≥ 2
Vorherige CDK4/6-Inhibitor Therapie – EDC	n (%) Ja Nein Fehlend
Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation – berechnet	n (%) 0 1 2 ≥ 3

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Bestes Ansprechen auf letzte systemische Krebsbehandlung	n (%) Komplettes Ansprechen (CR) Teilweises Ansprechen (PR) Stabile Erkrankung Progression der Erkrankung (PD) Unbekannt Nicht zutreffend
<p>a: HR-Status berechnet aus der elektronischen Datenerfassung (EDC) wie folgt:            HR-positiv: Östrogen- und Progesteronrezeptoren positiv, Östrogenrezeptoren negativ und Progesteronrezeptoren positiv, Östrogenrezeptoren positiv und Progesteronrezeptoren negativ, Östrogenrezeptoren positiv und Progesteronrezeptoren nicht bestimmbar, Östrogenrezeptoren nicht bestimmbar und Progesteronrezeptoren positiv            HR-negativ: Östrogen- und Progesteronrezeptoren negativ            Hormonrezeptorstatus nicht bestimmbar: Östrogenrezeptoren negativ und Progesteronrezeptoren nicht bestimmbar, Östrogenrezeptoren nicht bestimmbar und Progesteronrezeptoren negativ, Östrogen- und Progesteronrezeptoren nicht bestimmbar</p> <p>b: Bestimmung der Nierenfunktion wie folgt:            Normal: Kreatininclearance <math>\geq 90</math> ml/min, milde Funktionseinschränkung: Kreatininclearance <math>\geq 60</math> ml/min, <math>&lt; 90</math> ml/min, moderate Funktionseinschränkung: Kreatininclearance <math>\geq 30</math> ml/min, <math>&lt; 60</math> ml/min, schwere Funktionseinschränkung: Kreatininclearance <math>\geq 15</math> ml/min, <math>&lt; 30</math> ml/min</p> <p>c: Bestimmung der Leberfunktion wie folgt:            Normal: Gesamtbilirubin <math>\leq</math> upper limit of normal (ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq</math> ULN            milde Funktionseinschränkung: Gesamtbilirubin <math>&gt;</math> ULN und <math>\leq 1,5*ULN</math> oder Gesamtbilirubin <math>\leq</math> ULN und AST <math>&gt;</math> ULN            moderate Funktionseinschränkung: Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5*ULN, \leq 3,0*ULN</math>            schwere Funktionseinschränkung: Gesamtbilirubin <math>&gt; 3,0*ULN</math></p> <p>Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; CDK: Cyclin-abhängige Kinase;            CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EDC: Elektronische Datenerfassung; EKG: Elektrokardiogramm; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;            HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; IXRS: Interactive web/voice response system; MUGA: Multigated Acquisition; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; PD: Progression der Erkrankung;            PR: Teilweises Ansprechen; SD: Standardabweichung; ULN: Upper limit of normal; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>	

### Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie DESTINY-Breast04 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-4):

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

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS und PFS2</li> <li>• Tumoransprechen mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigte ORR</li> <li>○ SLD</li> <li>○ Bestätigte CBR</li> <li>○ Bestätigte DCR</li> <li>○ Bestätigte TTR</li> <li>○ Bestätigte DOR</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur Hospitalisierung</li> <li>• Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EQ-5D-5L VAS</li> <li>○ EORTC QLQ-C30-Symptomskalen</li> <li>○ EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</li> <li>• EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>	<p><b>Gesamtraten jeglicher UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p><b>UE von besonderem Interesse (mittels SMQ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch ein Bewertungskomitee adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung (ILD)</li> <li>• Medikamentenbedingte adjudizierte ILD</li> <li>• Verringerung der LVEF</li> </ul> <p><b>UE nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul>
<p>Abkürzungen: CBR: Klinische Nutzenrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt (8). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient\*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

#### *Operationalisierung*

Das OS ist in der Studie DESTINY-Breast04 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/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*

Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs 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 (10).

Die dokumentierte Progression des metastasierenden Mammakarzinoms hat einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patient\*innen. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient\*innen stark psychisch und physisch belasten kann (20, 21). So ist die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst bei Krebspatient\*innen (22, 23). Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zeigen, dass Patient\*innen mit metastasiertem Brustkrebs mit Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität haben (24). Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen haben (25). Auch ist der Nachweis eines Ansprechens oder der Stabilisierung des Tumorfortschreitens bei Brustkrebspatient\*innen der wichtigste Grund, eine Therapie zu beginnen (26).

Das PFS ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt (20). 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 (27). Diese Einschätzung wird von Vertreter\*innen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (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 (28). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Onkologie zur Revision der Antikrebsrichtlinie das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt (29). Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei.

Ebenso erachtet die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) das PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt (30).

Diese eigenständige Bedeutung des PFS, unabhängig vom OS, als relevanter Endpunkt für Patient\*innen mit metastasiertem Brustkrebs, wird zudem durch die Feststellung unterstützt, dass klinische Studien im Bereich des metastasierten Brustkrebses nur selten Effekte im OS zeigen (1).

Das PFS2, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie, ermöglicht Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. Eine Meta-Analyse zeigte robuste Korrelationen zwischen PFS2 und dem Gesamtüberleben bei soliden Tumoren (31). So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Folglich empfiehlt die EMA in ihren Leitlinien zur Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs eine Erhebung des PFS2, wenn immer möglich (27).

Die Endpunkte PFS bzw. PFS2 werden somit in Übereinstimmung mit den europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

#### *Operationalisierung PFS*

Das PFS ist in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung 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 1.) nach den modifizierten Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) Version 1.1 durch BICR sowie 2.) durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt. Die Evaluierungen erfolgen zum Screening und ab Behandlungsbeginn alle 6 Wochen  $\pm$  7 Tage.

#### *Operationalisierung PFS2*

PFS2 ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Folgetherapie



ist definiert als die erste neue systemische Krebstherapie, die nach Abbruch der Studientherapie (unabhängig von dem Grund des Abbruchs) begonnen wird. Das Versterben vor dem Beginn einer Folgetherapie zählt als PFS2-Ereignis. Auch das Versterben nach Abbruch der Folgetherapie zählt als PFS2-Ereignis, falls zuvor keine zweite Folgetherapie begonnen wurde. Die Feststellung einer Progression erfolgte durch die die Prüferärztin oder den Prüferarzt.

### *Validität*

Die mRECIST-Kriterien Version 1.1 beinhalten die international anerkannten standardisierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren (32). Somit war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet.

### ***Tumoransprechen***

Bei Patient\*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress verlängert werden. Die bestehende Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von hohem klinisch-therapeutischem Interesse, sondern auch unmittelbar patientenrelevant.

Die Bestimmung des Tumoransprechens basiert bei Patient\*innen mit Brustkrebs primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, anhand der aktuellen mRECIST Kriterien (32). Der Therapieverlauf wird mittels der in Tabelle 4-5 dargestellten Kategorien beurteilt.

Tabelle 4-5: Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach mRECIST 1.1-Kriterien

<b>Tumorantwort</b>	<b>Beurteilungskriterium</b>
<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-Zielläsionen
PD	Eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen Quelle: (32, 33)	

Das Tumoransprechen stellt einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar. In der Studie DESTINY-Breast04 wurden folgende Kriterien zu Baseline bestimmt und zur Bewertung des Tumoransprechens für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter gemäß den mRECIST 1.1-Kriterien herangezogen:

### ***Objektive Ansprechrates***

#### *Patientenrelevanz*

Die ORR beschreibt den Anteil an Patient\*innen, die nach prädefinierter Vorgabe auf eine Therapie ansprechen.

ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (34). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient\*innen. Infolge der Reduzierung der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors kommt es zu einer Verminderung oder immerhin konstanten tumorbedingten Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, sowie insgesamt einer Stabilisierung der Erkrankung (20). Demnach steht eine Verkleinerung des Tumors auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumorlast verursacht werden, und wird für patientenrelevant erachtet.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs, 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 (27).

#### *Operationalisierung*

Die bestätigte ORR ist in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als der Anteil an Patient\*innen mit bestätigtem CR oder PR als bestem Gesamtansprechen. Die Ergebnisse der ORR wurden durch ein BICR und die Prüffärztin oder den Prüfarzt bewertet. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ( $\pm 7$  Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

#### *Validität*

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patient\*innen mit CR oder PR und favorisiert eine externe unabhängige Evaluierung des Tumoransprechens (27). Diesen Vorgaben wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers gefolgt.

### ***Summe der längsten Durchmesser, Klinische Nutzenrate und Klinische Kontrollrate***

#### *Patientenrelevanz*

Ein messbarer Rückgang der Tumormasse korreliert mit dem Therapieansprechen und damit mit einem Rückgang von Krankheitssymptomen. Für Patient\*innen ist ein partielles oder komplettes Ansprechen auf eine Therapie oder die Stabilisierung der Erkrankung (im Sinne

einer Nicht-Verschlechterung) gleichbedeutend mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) (24). Ein Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre möglichst lange hinausgezögerte Verschlechterung sind unmittelbar relevant für die Patient\*innen. Folglich werden die Endpunkte SLD, CBR sowie DCR als wichtige Aspekte des Tumorsprechens für patientenrelevant erachtet.

*Operationalisierung: Summe der längsten Durchmesser*

Die SLD aller messbaren Zielläsionen wurde in der Studie DESTINY-Breast04 zum Zeitpunkt jeder Tumorevaluierung (Screening und ab Behandlungsbeginn alle 6 Wochen  $\pm$  7 Tage) durch ein BICR erhoben.

*Operationalisierung: Klinische Nutzenrate*

Die bestätigte CBR ist definiert als der Anteil der Patient\*innen mit einem bestätigtem CR oder PR, oder mit mehr als 6 Monaten stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Das beste Gesamtansprechen wurde einmal durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 und einmal durch die Prüfer\*in oder den Prüfer\*in bewertet. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ( $\pm$  7 Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

*Operationalisierung: Klinische Kontrollrate*

Die bestätigte DCR ist in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als Anteil der Patient\*innen mit bestätigtem CR, PR oder stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, bewertet durch ein BICR. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ( $\pm$  7 Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

*Validität*

Die SLD, CBR und DCR wurden durch ein BICR und/oder durch die Prüfer\*in oder den Prüfer\*in anhand der mRECIST-Kriterien bewertet. Dieses Vorgehen ermöglicht eine objektive und valide Auswertung dieser Endpunkte.

***Zeit bis zum bestätigten Ansprechen***

*Patientenrelevanz*

Das mediane Gesamtüberleben bei Patient\*innen mit Brustkrebs nach der Diagnose von Metastasen liegt bei nur 28 bis 34 Monaten (35, 36). Daher ist ein schnelles Ansprechen auf die Therapie essentiell und von hoher Relevanz für die Patient\*innen. Der Endpunkt TTR wird folglich als patientenrelevant erachtet.

*Operationalisierung*

Die bestätigte TTR wird in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR) durch ein BICR. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ( $\pm$  7 Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

*Validität*

Die TTR wurde von einem BICR bewertet.

***Dauer des bestätigten Ansprechens****Patientenrelevanz*

Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die HRQoL der Patient\*innen assoziiert (37, 38). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur DOR zur Wirksamkeitsbeurteilung (27). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

*Operationalisierung*

Die bestätigte DOR ist in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als die Zeit zwischen der ersten Feststellung eines bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR) und der Progression der Erkrankung (PD) oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen ( $\pm 7$  Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

*Validität*

Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein BICR. Die DOR ist ein Maß für die als valide anerkannte Zeitspanne des Gesamtansprechens, somit ist auch ihre Validität gegeben.

***Zeit bis zur Hospitalisierung****Patientenrelevanz*

Eine Hospitalisierung ist für Patient\*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst, als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient\*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient\*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar und ist demzufolge patientenrelevant. Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist gemäß AM-NutzenV unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant (8). Hospitalisierung als Endpunkt wurde bereits in anderen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (39, 40).

*Operationalisierung*

Die Zeit bis zur Hospitalisierung ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung.

*Validität*

Hospitalisierungen werden in klinischen Studien eindeutig erfasst und sind daher objektiv und valide auswertbar.

## ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

### *Patientenrelevanz*

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Patient\*innen in der Palliativversorgung zeigen eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können (10). Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patient\*innen direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

### *Operationalisierung*

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität einer Patient\*in 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. Eine zusätzliche Komponente des EQ-5D-5L ist die visuelle Analogskala (VAS), mittels der der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand erfasst wird. Bei der EQ-5D-5L VAS bewerten Patient\*innen ihren Gesundheitszustand anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS selbst, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet. In der Studie DESTINY-Breast04 wurde der EQ-5D-5L zu Beginn der ersten drei Behandlungszyklen, danach zu Beginn jedes zweiten Behandlungszyklus, zum Behandlungsende, zum 40-Tage-Follow-up und zum 3-Monats-Follow-up erhoben.

Dargestellt wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert, die im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet wurde. 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.

Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline.

### *Validität*

Der EQ-5D-5L ist ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und gilt auch bei onkologischen Indikationen als zuverlässig und valide (41). Der EQ-5D-5L ist für die deutsche Bevölkerung validiert (42). Die EQ-5D-5L VAS wurde bereits in anderen Verfahren zu onkologischen Therapien als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt (43-45).

## **Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung ein, da sich Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient\*innen niederschlagen können (46).

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der Studie DESTINY-Breast04 wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der entsprechenden Funktionsskalen erfasst.

### ***EORTC QLQ-C30***

#### *Patientenrelevanz*

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (47) ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient\*innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (9, 48).

#### *Operationalisierung*

Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient\*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (49).

Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient\*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100 (47).

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 jeweils

die Zeit bis zur bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Beginn der Behandlungszyklen 1-3, danach alle zwei Zyklen, zum Behandlungsende, zum 40-Tage-Follow-up und zum 3-Monate-Follow-up erhoben. 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. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 bzw. 10 Punkte im Vergleich zu Baseline.

### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 wird u. a. bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt (50) und ist für Patient\*innen mit Brustkrebs validiert (51). Der EORTC QLQ-C30 wurde weiterhin bereits in mehreren anderen Verfahren vergleichbarer Anwendungsgebiete des G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (52-54).

Als Irrelevanzgrenze zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung in den respektiven Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 ist eine minimale Unterschiedsschwelle von 10 Punkten international anerkannt (55, 56). Dies entspricht auch den Vorgaben des G-BA, sowie einer Veröffentlichung des IQWiG (57, 58). Im vorliegenden Dossier wird zur Beurteilung der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine Schwelle von 15 Punkten angewandt, zusätzlich werden Analysen mit einer Schwelle von 10 Punkten in Anhang 4-G abgelegt; somit werden die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 als valide und patientenrelevant erachtet.

## ***EORTC-QLQ-BR45***

### *Patientenrelevanz*

Der Fragebogen EORTC QLQ-BR45 ist eine Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Brustkrebspatient\*innen (59, 60). Die ursprüngliche Erweiterung EORTC QLQ-BR23 wurde ergänzt, um den Einfluss neuer Behandlungsmethoden zu erfassen und so eine aktuelle und differenzierte Sicht auf die Lebensqualität der Patient\*innen zu gewährleisten (60). Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind per Definition unmittelbar patientenrelevant. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (9, 48).

### *Operationalisierung*

Das in der Studie DESTINY-Breast04 herangezogene Instrument EORTC QLQ-BR45 umfasst acht Skalen aus dem EORTC QLQ-BR23, die für das vorliegende Dossier ausgewertet werden. Neben den vier Funktionsskalen werden vier krankheitsspezifische Kategorien (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome) anhand von Symptomskalen erhoben (61).

Der EORTC QLQ-BR45 enthält 22 zusätzliche Items. Die neuen Items enthalten zwei Multi-Item-Skalen: eine Zielsymptomskala und eine Zufriedenheitsskala. Die Zielsymptomskala lässt sich in drei Subskalen unterteilen: endokrine Therapie, endokrine Sexual- und Haut-/Schleimhautskala (60). Im Rahmen der Nutzenbewertung wird nur das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen.

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus.

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC QLQ-BR23 jeweils die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der EORTC QLQ-BR45 wurde zu Beginn der Behandlungszyklen 1-3, danach alle zwei Zyklen und zur finalen Visite erhoben. 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. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 bzw. 10 Punkte im Vergleich zu Baseline.

### *Validität*

Der EORTC QLQ-BR23 war die erste brustkrebspezifische Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens und ist der anerkannte Standard zur Erfassung der Lebensqualität von Patient\*innen mit frühem und metastasiertem Brustkrebs (61, 62). Die Erweiterung QLQ-BR45 wurde anhand der strikten EORTC Quality of Life Group Richtlinien erstellt (63). Die Ergebnisse einer Validierungsstudie stehen jedoch noch aus (60).

Als Irrelevanzgrenze zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung in den respektiven Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 und dessen Erweiterungen ist eine minimale Unterschiedsschwelle von 10 Punkten international anerkannt (siehe EORTC QLQ-C30). Im vorliegenden Dossier wird zur Beurteilung der Ergebnisse des EORTC QLQ-BR45 eine Schwelle von 15 Punkten angewandt, zusätzlich werden Analysen mit einer Schwelle von 10 Punkten in Anhang 4-G abgelegt; somit werden die Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 als valide und patientenrelevant erachtet.

## **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 unerwünschter Ereignisse kann die Patient\*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. 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 (48). Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung des Auftretens von UE explizit als patientenrelevanten Effekt (9).

### **Operationalisierung**

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie DESTINY-Breast04 ab Studienbeginn bis zu 40 (+ 7 Tage) Tage nach der letzten Behandlung. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wird die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Eintreten folgender Ereignisse betrachtet:

- Gesamtraten jeglicher UE
  - Jegliche UE
  - SUE
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse (nach SMQ [standardised MedDRA] query)
  - ILD
    - Durch ein Bewertungskomitee adjudizierte ILD
    - Medikamentenbedingte, adjudizierte ILD
  - LVEF-Verringerung
- UE nach SOC und PT
  - UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

- Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

### ***Validität***

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.0). Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE Version 5 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

### **Statistische Methoden**

#### ***Analysepopulationen***

##### *Full Analysis Set (FAS)*

Das FAS der Studie DESTINY-Breast04 enthält alle randomisierten Patient\*innen. Ausgewertet werden die Patient\*innen nach randomisierter Therapie, womit das FAS der Intention to treat (ITT)-Population entspricht.

##### *Safety Analysis Set (SAS)*

Das SAS der Studie DESTINY-Breast04 enthält alle randomisierten Patient\*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient\*innen werden nach tatsächlich erhaltener Therapie ausgewertet.

#### ***Auswertung der Endpunkte***

##### *OS, PFS und PFS2*

Die Auswertung der Endpunkte OS, PFS und PFS2 erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast04 wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktoren werden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK (Cyclin-abhängige Kinase, cyclin-dependent kinase)-Status (IXRS, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt.

##### *Tumoransprechen: Bestätigte TTR und DOR*

Die Analyse des Endpunkts TTR erfolgt anhand des FAS, wobei Patient\*innen ohne ein objektives Ansprechen analog zum PFS zensiert werden; für die DOR werden nur Patient\*innen des FAS mit objektivem Ansprechen analysiert. Die Auswertung von TTR und DOR verläuft ansonsten analog zur Auswertung des OS.

*Tumoransprechen: Bestätigte ORR, CBR und DCR*

Die Auswertung der bestätigten ORR, CBR und DCR erfolgt anhand des FAS. Zum Vergleich der entsprechenden Rate zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet. Es werden ORR, CBR und DCR und die zugehörigen 95 %-KI (mittels der Clopper-Pearson-Methode) geschätzt und Odds Ratio (OR), RR und Risikodifferenz (RD) berechnet, wobei für die 95 %-KI eine Stetigkeitskorrektur angewandt wird.

*Tumoransprechen: SLD*

Es wird die beste absolute und prozentuale Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline für beide Behandlungsgruppen deskriptiv ausgewertet und mittels Wasserfalldiagrammen grafisch dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline mit 95 %-KI, Standardabweichungen und p-Werten mittels eines linearen Modells, adjustiert nach Behandlungsgruppe und Baseline-Wert, evaluiert und zum Vergleich der Behandlungsgruppen die standardisierte Mittelwertdifferenz angegeben (Hedges' g).

*Zeit bis zur Hospitalisierung*

Die Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgt anhand des FAS analog zur Analyse des OS.

*Patientenberichtete Endpunkte*

Es werden die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite und die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um 15 % im Vergleich zu Baseline im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (analog zur Analyse des OS) für die EQ-5D-5L VAS und die Skalen des EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR45 ausgewertet (für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 zusätzlich um 10 %). Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der patientenberichteten Endpunkte wird grafisch dargestellt.

*Sicherheit – unerwünschte Ereignisse*

Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAS. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast04 werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung erfolgt analog zur Analyse des OS.

Für alle Analysen wurde die Software SAS<sup>®</sup> 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> 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).

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

*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.

*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, werden im Verlauf der Studie DESTINY-Breast04 die nachfolgend aufgelisteten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt:

- Unstratifiziertes PFS
- Stratifiziertes PFS (durch IXRS erhobene Strata) mit Kovariaten ECOG-PS (0, 1), vorherige endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation (0, 1,  $\geq 1$ ), berichtete Vorgeschichte von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) (ja, nein) und Alter ( $< 65$ ,  $\geq 65$  Jahre)
- PFS für die HR-positive Kohorte ohne Zensierung für zwei aufeinanderfolgende fehlende Tumorbewertungen
- Verwendung der BICR-PFS-Daten für die HR-positive Kohorte, aber Zensierung für neue Krebstherapien

- Wiederholung der BICR-PFS-Analyse ohne Zensierung bei fehlender Tumorbeurteilung. Wenn das PFS-Ereignis nach dem Fehlen einer oder mehrerer Tumorbeurteilungen eintrat wird das Datum des PFS-Ereignisses als 6 Wochen nach der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor der Progression/dem Versterben angesehen.

Wenn die Zahl der BICR-PFS-Ereignisse zum Stichtag 3 % über der Zielzahl der PFS-Ereignisse liegt, wird eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Daten bis zur Zielzahl von 318 BICR-PFS-Ereignissen durchgeführt. Zusätzlich wurden unterstützende Analysen durchgeführt. Diese umfassten zum einen die deskriptive Darstellung der Anzahl der Patient\*innen und die Anzahl der Ereignisse nach Behandlungsarm innerhalb jedes Stratum gemeinsam mit dem HR aus einem unstratifizierten Modell und zum anderen eine stratifizierte Analyse unter Verwendung der Strata, die auf den electronic Case Report Form (eCRF)-Daten basieren (nur, falls es eine Diskrepanz von  $\geq 10\%$  zwischen der eCRF-Strata und den IXRS-Strata gibt).

Alle Sensitivitätsanalysen bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse der Hauptanalysen. Da die Sensitivitätsanalysen keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern und die Analysen für das vorliegende Dossier nicht als relevant betrachtet werden, wird auf eine Darstellung verzichtet.

### COVID-19-Analysen

Es konnten zusätzliche Analysen durchgeführt werden, um die Auswirkungen implementierter Notfallmaßnahmen (z. B. Abbruch der Behandlung und/oder der Studie bei Probanden, alternative Verfahren zur Erhebung kritischer Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsdaten, Protokollabweichungen im Zusammenhang mit Coronavirus Erkrankung 2019 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) auf die für die Studie berichteten Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zu untersuchen.

Es wurde festgestellt, dass die COVID-19-Pandemie keinen Einfluss auf den Verlauf oder die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 hatte. Daher wird auf eine Darstellung der Analysen im vorliegenden Dossier verzichtet.

### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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-Breast04 a priori im SAP für die Endpunkte OS und PFS nach BICR auf dem FAS definiert wurden, werden für alle Endpunkte durchgeführt:

- HER2-Status (HER2 IHC 1+, HER2 IHC 2+/ISH negativ) bewertet durch Zentrallabor
- Anzahl der vorherigen Chemotherapien (1,  $\geq 2$ ) in der metastasierten Situation
- Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie (ja, nein)
- Alter (< 65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- Region (Asien, Nordamerika, Europa und Israel)
- Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien (0, 1, 2,  $\geq 3$ ) in der metastasierten Situation

- Bestes Ansprechen auf letzte systemische Krebsbehandlung (PD, PR, stabile Erkrankung)
- Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen (ja, nein)
- ZNS-Metastasen zu Baseline (ja, nein)
- Nierenfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)
- Leberfunktion zu Baseline (normal, milde Funktionseinschränkung)
- Viszerale Erkrankung zu Baseline (ja, nein)
- ECOG-PS zu Baseline (0, 1)
- HR-Status – berechnet (positiv, negativ)

Subgruppenanalysen nach Zentren werden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der Vielzahl an Zentren (161 Zentren) nicht aussagekräftig wären. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht wird nicht durchgeführt, da insgesamt nur zwei männliche Patient\*innen in die Studie randomisiert wurden. Präspezifiziert war eine weitere Subgruppenanalyse nach dem Alter mit Trennpunkt 75 Jahre, die für die folgende Nutzenbewertung nur ergänzend in Anhang 4-G dargestellt wird, da lediglich 3,8 % der Patient\*innen aus dem T-DXd-Arm, bzw. 4,9 % aus dem Vergleichsarm in die Subgruppe  $\geq 75$  Jahre kategorisiert wurden.

Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen wird die folgende Subgruppenanalyse durchgeführt:

- HR-Status – IXRS (positiv, negativ)

Das Auftreten von Effektmodifikationen wird anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu werden für Ereigniszeitanalysen und stetige Modelle die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlung in das jeweilige statistische Modell der primären Analyse aufgenommen. Für binäre Analysen wird der Cochran's Q-Test verwendet.

Für die Ereigniszeitanalysen werden für jede Subgruppe die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse grafisch dargestellt. Die Anzahl der Patient\*innen unter Risiko in jedem Monat wird für jede Untergruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt.

Für Ereigniszeitanalysen wird das HR inklusive 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert aus dem Wald-Test, der mit dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell ermittelt wurde, für jede Subgruppe dargestellt. Die Verteilung der Time-to-event-Endpunkte wird 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 werden 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 werden für jede Subgruppe die Behandlungsgruppen zusammen mit den zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RD), OR und RR werden dargestellt und die 95 %-KI unter Verwendung einer Stetigkeitskorrektur berechnet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für den Vergleich dichotomer Endpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 innerhalb der Subgruppen verwendet. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird anhand des RR mithilfe der Q-Statistik von Cochran bewertet.

Bei den stetigen Endpunkten werden für jede Subgruppe Mittelwert und LS-Mittelwerte (Least Squares Means, LS-Means) einschließlich 95 %-KI nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die Differenz der LS-Means einschließlich der 95 %-KI und des entsprechenden p-Wertes wird dargestellt; diese werden anhand eines linearen Modells ermittelt, das um die Behandlung und den Ausgangswert bereinigt ist. Darüber hinaus wird 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, wird 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 Patient\*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (48).

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

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden 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

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 wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktionsterme gering und kann lediglich explorativ, nicht aber konfirmatorisch bzw. zur Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens gewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt.

#### 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 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 4-6: 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-Breast04	ja	ja	laufend	12/2018 – laufend <u>Datenschnitt</u> 11. Januar 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-DXd 5,4 mg/kg</li> <li>• Therapie nach Maßgabe des Arztes: Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel</li> </ul>
DESTINY-Breast06	ja	nein	laufend	07/2020 – laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-DXd 5,4 mg/kg</li> <li>• Therapie nach Maßgabe des Arztes: Capecitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel</li> </ul>

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 ist der 03.01.2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: 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-Breast06	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 03.01.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dokumentierten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 314 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben 240 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. Eine Publikation wurde auf Basis des Titels oder Abstracts als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Es handelt sich um eine Publikation zur Studie DESTINY-Breast04 (64).

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

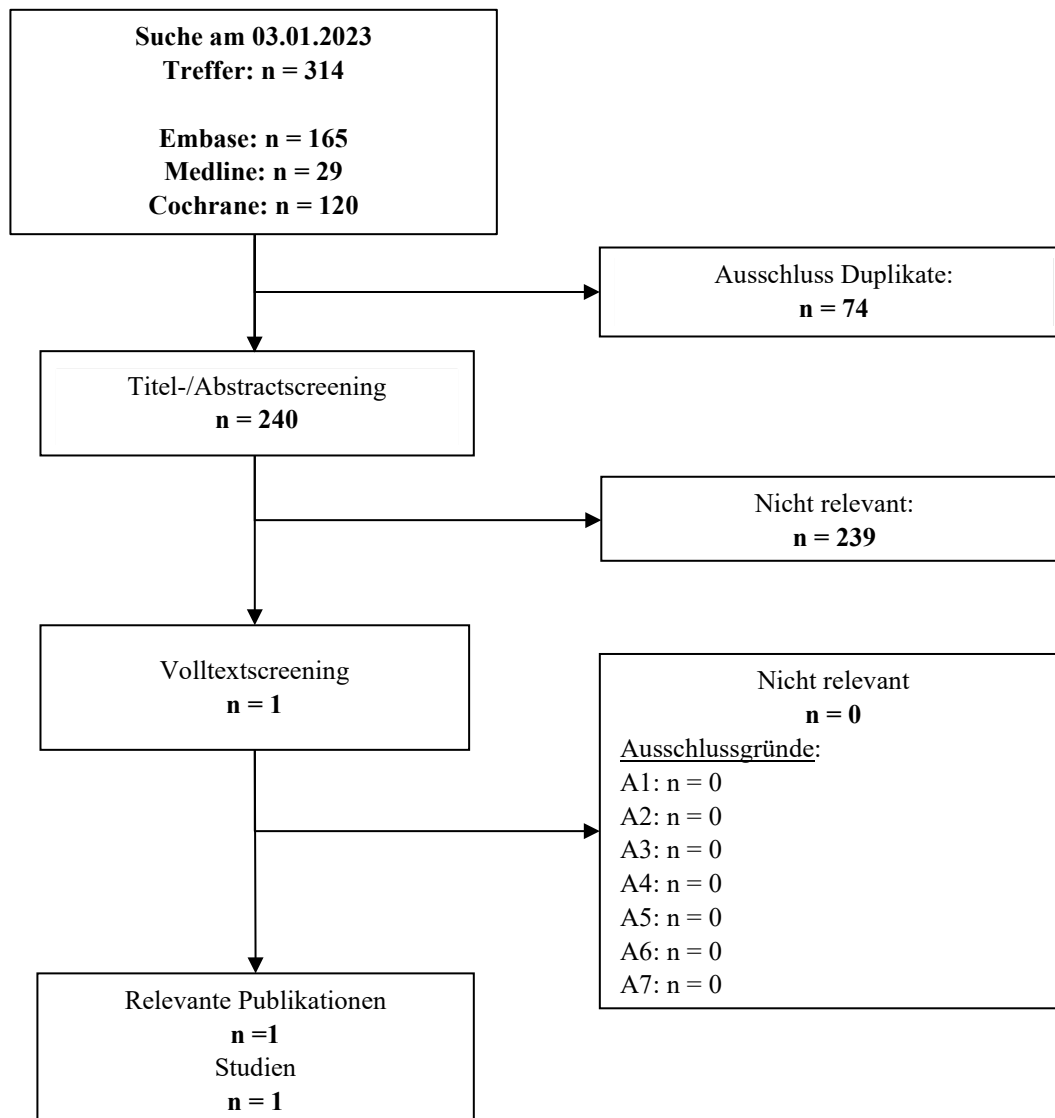


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-6) 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 03.01.2023 gemäß der in Anhang 4-B 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 konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden (siehe Tabelle 4-8). Dabei handelt es sich um die Studie DESTINY-Breast04. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 03.01.2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-8: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Breast04	Clinicaltrials.gov: NCT03734029 (65)  EU-CTR 2018-003069-33 (66)  ICTRP: JPRN-JapicCTI-184223 (67) NCT03734029 (68)	ja	ja	laufend
<p>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: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 ist der 03.01.2023.

#### **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 4-6) 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 03.01.2023 nach Einträgen zur Studie DESTINY-Breast04 durchsucht. Die Studie DESTINY-Breast04 war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- DESTINY-Breast04
- DESTINY-B04
- DS8201-A-U303
- NCT03734029

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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 ist der 03.01.2023.

#### 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 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
DESTINY-Breast04	ja	ja	nein	ja (69)	ja (65-68)	ja (64)
<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 4.3.1.4 (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</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: 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- Breast04	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2- low Brustkrebs, die bereits eine oder maximal zwei Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.	Trastuzumab- Deruxtecan (N = 373)  Therapie nach Maßgabe des Arztes: Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel (N = 184)	<u>Datenschnitt:</u> 11. Januar 2022	12/2018 – laufend  161 Zentren in den folgenden Ländern: Belgien, China, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS nach BICR  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS nach Prüfarzt</li> <li>• PFS2 nach Prüfarzt</li> <li>• Bestätigte ORR nach BICR und Prüfarzt</li> <li>• Beste prozentuale Veränderung der SLD der messbaren Zielläsionen</li> <li>• Bestätigte CBR nach BICR</li> <li>• Bestätigte DCR nach BICR und Prüfarzt</li> <li>• Bestätigte TTR</li> <li>• Bestätigte DOR</li> <li>• Zeit bis zur Hospitalisierung</li> <li>• EQ-5D-5L VAS</li> <li>• Skalen des EORTC QLQ-C30</li> </ul>

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skalen des EORTC QLQ-BR45</li> <li>• UE</li> </ul>
<p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-12: 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-Breast04	5,4 mg/kg Trastuzumab-Deruxtecan i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Capecitabin:</u> 1.000 – 1.250 mg/m <sup>2</sup> oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21-Tagezyklus <u>Eribulin:</u> 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus <u>Gemcitabin:</u> 800-1.200 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus oder 800-1.200 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus oder 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentlich an Tag 1 <u>Nab-Paclitaxel:</u> 260 mg/m <sup>2</sup> i.v. alle 21 Tage oder 100 mg/m <sup>2</sup> oder 125 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	Veränderte sich das Körpergewicht um mehr als 10 % des Baseline-Wertes, wurde die Dosis von 5,4 mg/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 4,4 mg/kg bzw. 3,2 mg/kg reduziert werden.  Dosisanpassungen der Therapie nach Maßgabe des Arztes richteten sich nach dem länderspezifischen Label bzw. den NCCN-Leitlinien.  Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte bis zu 28 Tage unterbrochen werden.
Abkürzungen: i.v.: Intravenös; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient\*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<b>Disposition der Patient*innen, n (%)</b>		
Randomisiert	373	184
FAS <sup>a</sup>	373 (100,0)	184 (100,0)
SAS <sup>a</sup>	371 (99,5)	172 (93,5)
Noch unter Therapie <sup>b</sup>	58 (15,6)	3 (1,7)
Therapie beendet <sup>b</sup>	313 (84,4)	169 (98,3)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<b>Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%)</b>		
Versterben	5 (1,6)	2 (1,2)
UE	60 (19,2)	14 (8,3)
Progression der Erkrankung nach mRECIST	220 (70,3)	130 (76,9)
Klinische Progression	10 (3,2)	8 (4,7)
Rückzug der Einwilligungserklärung	12 (3,8)	11 (6,5)
Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes	4 (1,3)	3 (1,8)
Lost-to-follow-up	0 (0,0)	1 (0,6)
Anderer Grund	2 (0,6)	0 (0,0)
a: Bezogen auf die randomisierten Patient*innen b: Bezogen auf das SAS c: Bezogen auf die Anzahl der Patient*innen, die die Therapie beendet haben. Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<b>Beobachtungsdauer<sup>a</sup> (Monate) im FAS</b>		
N	373	184
Mittelwert (SD)	15,5 (6,54)	12,5 (7,05)
Median	16,1	13,5
Min; Max	0,3; 33,1	0,0; 27,8
<b>Behandlungsdauer<sup>b</sup> (Monate) im SAS</b>		
N	371	172
Mittelwert (SD)	9,2 (6,43)	4,4 (3,72)
Median	8,2	3,5
Min; Max	0,2; 33,3	0,3; 17,6
a: Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des letzten Kontakts, an dem die oder der Patient*in noch am Leben war. b: Definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Ende des letzten Behandlungszyklus Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung		



Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika und Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	56,5 (10,58)	56,5 (11,51)
Median	57,5	55,9
Min; Max	31,5; 80,2	28,4; 80,5
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
< 65 Jahre	290 (77,7)	136 (73,9)
≥ 65 Jahre	83 (22,3)	48 (26,1)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	2 (0,5)	0 (0,0)
Weiblich	371 (99,5)	184 (100,0)
<b>Region, n (%)</b>		
Asien	147 (39,4)	66 (35,9)
Nordamerika	60 (16,1)	33 (17,9)
Europa und Israel	166 (44,5)	85 (46,2)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Kaukasisch	176 (47,2)	91 (49,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	7 (1,9)	3 (1,6)
Asiatisch	151 (40,5)	72 (39,1)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln	1 (0,3)	0 (0,0)
Andere	38 (10,2)	17 (9,2)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch/Latino	14 (3,8)	7 (3,8)
Nicht hispanisch/nicht Latino	308 (82,6)	153 (83,2)
Unbekannt	9 (2,4)	7 (3,8)
Nicht zutreffend	42 (11,3)	17 (9,2)
<b>Körpergröße (cm)</b>		
Mittelwert (SD)	160,0 (7,11)	160,3 (7,47)
Median	160,0	160,0
Min; Max	139,0; 183,0	142,5; 187,0

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Mittelwert (SD)	63,1 (13,40)	63,9 (13,94)
Median	61,2	61,4
Min; Max	36,5; 121,0	34,2; 125,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Mittelwert (SD)	24,6 (4,73)	24,9 (5,06)
Median	24,0	23,5
Min; Max	14,9; 46,7	15,7; 45,9
<b>Raucherstatus, n (%)</b>		
Nie	289 (77,5)	137 (74,5)
Ehemalig	67 (18,0)	41 (22,3)
Aktiv	16 (4,3)	6 (3,3)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>HER2-Status – IXRS (Stratifizierungsfaktor), n (%)</b>		
IHC 1+	215 (57,6)	106 (57,6)
IHC 2+/ISH negativ	158 (42,4)	78 (42,4)
<b>HER2-Status – EDC, n (%)</b>		
IHC 1+	214 (57,4)	107 (58,2)
IHC 2+/ISH negativ	159 (42,6)	77 (41,8)
<b>HR/CDK-Status – IXRS (Stratifizierungsfaktor), n (%)</b>		
HR-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie	233 (62,5)	115 (62,5)
HR-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	98 (26,3)	48 (26,1)
HR-negativ	42 (11,3)	21 (11,4)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>HR/CDK-Status – EDC, n (%)</b>		
HR-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie	235 (63,0)	118 (64,1)
HR-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	98 (26,3)	48 (26,1)
HR-negativ	40 (10,7)	18 (9,8)
<b>HR-Status – berechnet, n (%)</b>		
Positiv	333 (89,3)	166 (90,2)
Negativ	40 (10,7)	18 (9,8)
Nicht bestimmbar	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Östrogenrezeptoren, n (%)</b>		
Positiv: Färbung 1-10 % der Zellen positiv	35 (9,4)	17 (9,2)
Positiv: Färbung > 10 % der Zellen positiv	277 (74,3)	139 (75,5)
Positiv: Färbung unbekannt	15 (4,0)	9 (4,9)
Negativ	46 (12,3)	19 (10,3)
Nicht bestimmbar	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Progesteronrezeptoren, n (%)</b>		
Positiv: Färbung 1-10 % der Zellen positiv	62 (16,6)	34 (18,5)
Positiv: Färbung > 10 % der Zellen positiv	159 (42,6)	72 (39,1)
Positiv: Färbung unbekannt	12 (3,2)	6 (3,3)
Negativ	138 (37,0)	72 (39,1)
Nicht bestimmbar	2 (0,5)	0 (0,0)
<b>12-Kanal-EKG</b>		
Normal	195 (52,3)	107 (58,2)
Abnormal, nicht klinisch signifikant	171 (45,8)	70 (38,0)
Klinisch signifikante Auffälligkeiten	7 (1,9)	6 (3,3)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,5)
<b>Echo/MUGA-Ergebnisse</b>		
Normal	308 (82,6)	148 (80,4)
Abnormal, nicht klinisch signifikant	60 (16,1)	33 (17,9)
Klinisch signifikante Auffälligkeiten	4 (1,1)	3 (1,6)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>Kreatinin-clearance (ml/min)</b>		
Mittelwert (SD)	93,2 (29,22)	94,4 (32,36)
Median	92,8	88,9
Min; Max	26,7; 263,5	35,0; 189,0
<b>Lebermetastasen zu Baseline, n (%)</b>		
Ja	266 (71,3)	123 (66,8)
Nein	107 (28,7)	61 (33,2)
<b>Lungenmetastasen zu Baseline, n (%)</b>		
Ja	120 (32,2)	63 (34,2)
Nein	253 (67,8)	121 (65,8)
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen, n (%)</b>		
Ja	37 (9,9)	15 (8,2)
Nein	336 (90,1)	169 (91,8)
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline, n (%)</b>		
Ja	24 (6,4)	8 (4,3)
Nein	349 (93,6)	176 (95,7)
<b>Nierenfunktion zu Baseline, n (%)</b>		
Normale Funktion	202 (54,2)	87 (47,3)
Milde Funktionseinschränkung	123 (33,0)	69 (37,5)
Moderate Funktionseinschränkung	41 (11,0)	23 (12,5)
Schwere Funktionseinschränkung	1 (0,3)	0 (0,0)
Fehlend	6 (1,6)	5 (2,7)
<b>Leberfunktion zu Baseline, n (%)</b>		
Normale Funktion	170 (45,6)	98 (53,3)
Milde Funktionseinschränkung	195 (52,3)	84 (45,7)
Moderate Funktionseinschränkung	3 (0,8)	0 (0,0)
Schwere Funktionseinschränkung	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	5 (1,3)	2 (1,1)
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>		
Ja	332 (89,0)	157 (85,3)
Nein	41 (11,0)	27 (14,7)
<b>ECOG-PS, n (%)</b>		
0	200 (53,6)	105 (57,1)
1	173 (46,4)	79 (42,9)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – IXRS (Stratifizierungsfaktor), n (%)</b>		
1	212 (56,8)	103 (56,0)
2	161 (43,2)	81 (44,0)
<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – EDC, n (%)</b>		
1	218 (58,4)	102 (55,4)
2	154 (41,3)	82 (44,6)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet, n (%)</b>		
1	221 (59,2)	100 (54,3)
≥ 2	151 (40,5)	83 (45,1)
<b>Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie – EDC, n (%)</b>		
Ja	235 (63,0)	118 (64,1)
Nein	98 (26,3)	48 (26,1)
Fehlend	40 (10,7)	18 (9,8)
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation – berechnet, n (%)</b>		
0	60 (16,1)	34 (18,5)
1	108 (29,0)	51 (27,7)
2	115 (30,8)	54 (29,3)
≥ 3	90 (24,1)	45 (24,5)
<b>Bestes Ansprechen auf letzte systemische Krebsbehandlung, n (%)</b>		
CR	1 (0,3)	0 (0,0)
PR	48 (12,9)	22 (12,0)
Stabile Erkrankung	82 (22,0)	55 (29,9)
PD	174 (46,6)	85 (46,2)
Unbekannt	53 (14,2)	19 (10,3)
Nicht zutreffend	15 (4,0)	3 (1,6)
Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EDC: Elektronische Datenerfassung; EKG: Elektrokardiogramm; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; IXRS: Interactive web/voice response system; MUGA: Multigated Acquisition; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem		

*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-Breast04**

### ***Studiendesign***

Die Studie DESTINY-Breast04 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits mindestens eine und höchstens zwei Chemotherapien in der rezidivierenden oder metastasierten Situation erhalten haben. Im Falle eines Rezidivs innerhalb von sechs Monaten nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde diese als eine Chemotherapielinie gezählt. Durchgeführt wurde die Studie in 161 Zentren in Asien, Europa, Israel und Nordamerika. Die Patient\*innen wurden im Verhältnis 2:1 in den T-DXd-Arm und den Vergleichsarm randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach HR/CDK-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HER2-Status erfolgte.

Im T-DXd-Arm wurden die Patient\*innen alle drei Wochen mit 5,4 mg/kg Trastuzumab-Deruxtecan intravenös (i.v.) behandelt, wobei im Falle des Auftretens von UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation zwei Dosisreduktionen auf 4,4 mg/kg bzw. 3,2 mg/kg möglich waren. Im Vergleichsarm wurden nach Maßgabe des Arztes folgende Therapieoptionen gegeben:

- Capecitabin: 1.000-1.250 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21-Tagezyklus
- Eribulin: 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus)
- Gemcitabin: 800-1.200 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus oder 800-1.200 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus
- Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle drei Wochen oder 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. jede Woche, oder
- Nab-Paclitaxel: 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle drei Wochen oder 100 mg/m<sup>2</sup> oder 125 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus

Mögliche Dosisanpassungen der Therapie nach Maßgabe des Arztes richteten sich nach dem länderspezifischen Label bzw. den National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinien.

Paclitaxel bzw. Nab-Paclitaxel wurden nur Patient\*innen verabreicht, die zuvor noch keine Taxan-haltige Therapie erhalten hatten bzw. nach ärztlichem Ermessen für eine erneute Taxan-haltige Therapie geeignet waren. Die im Vergleichsarm gegebenen Therapien entsprechen somit einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (vgl. Abschnitt 4.2.1). Gemcitabin gehört nicht zu den als zVT benannten Therapieoptionen, da dieser Wirkstoff in Deutschland als nicht verordnungsfähig eingestuft ist (70). Gemcitabin wurde für insgesamt 48 Patient\*innen als Therapie nach Maßgabe des Arztes bei potenzieller Randomisierung in den Vergleichsarm festgelegt, dies entspricht einem Anteil von 8,6 % der Studienpopulation. Von den 184 Patient\*innen im Vergleichsarm wurden 19 Patient\*innen zu Gemcitabin randomisiert (10,3 %); 16 Patient\*innen erhielten tatsächlich Gemcitabin. Nach IQWiG-Methodik reicht für den Einschluss einer Studienpopulation für die Nutzenbewertung aus, dass mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patient\*innen das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention erfüllen (48). Da diese Vorgabe für die Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast04 erfüllt ist, kann die Gesamtheit der Ergebnisse des Vergleichsarms als korrekte Umsetzung der zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Behandlung konnte aufgrund der Progression der Erkrankung, UE, des Versterbens, einer Schwangerschaft, eines Rückzugs der Einwilligungserklärung, des Verlusts des Follow-up, einer Protokollverletzung oder aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes abgebrochen werden. Patient\*innen wurden bis 40 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachverfolgt, gefolgt von einem Langzeit-follow-up alle 3 Monate ( $\pm$  14 Tage) bis zum Versterben, Rückzug der Einwilligungserklärung, Verlust des Follow-up oder Studienende.

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

### ***Studienpopulation***

In die Studie DESTINY-Breast04 wurden insgesamt 557 Patient\*innen randomisiert, 373 davon in den T-DXd-Arm und 184 in den Vergleichsarm (FAS). Behandelt mit der ihnen zugeteilten Studienmedikation wurden 371 Patient\*innen im T-DXd-Arm und 172 Patient\*innen im Vergleichsarm (SAS).

### ***Disposition, Beobachtungs- und Behandlungsdauer***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11.01.2022 hatten insgesamt 313 Patient\*innen im T-DXd-Arm die Behandlung abgebrochen (84,4 % der mit T-DXd behandelten Patient\*innen), im Vergleichsarm waren es 169 Patient\*innen, was einem Anteil von 98,3 % der mit Therapie nach Maßgabe des Arztes behandelten Patient\*innen entspricht. Der mit Abstand häufigste

Abbruchgrund in beiden Behandlungsarmen war eine Progression der Erkrankung nach mRECIST-Kriterien (70,3 % der Abbrüche im T-DXd-Arm, 76,9 % im Vergleichsarm), gefolgt von einem Therapieabbruch aufgrund des Auftretens von UE (19,2 % der Abbrüche im T-DXd-Arm, 8,3 % im Vergleichsarm). Auf den Rückzug der Einwilligungserklärung zur Behandlung sind 3,8 % der Therapieabbrüche im T-DXd-Arm und 6,5 % der Therapieabbrüche im Vergleichsarm zurückzuführen. Der vierthäufigste Grund für die Beendigung der Therapie war in beiden Behandlungsarmen eine klinische Progression beurteilt durch die behandelnden Ärzt\*innen (3,2 % bzw. 4,7 % der Abbrüche). Insgesamt 4 Patient\*innen im T-DXd-Arm und 3 Patient\*innen im Vergleichsarm brachen die Behandlung aufgrund der Entscheidung der Prüfer\*innen oder des Prüfer\*innen ab. Bei 5 Patient\*innen im T-DXd-Arm und 2 Patient\*innen des Vergleichsarms führte das Versterben zur Beendigung der Therapie.

Im Median wurden Patient\*innen 8,2 Monate mit T-DXd behandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer bei 33,3 Monaten lag. Im Vergleich lag die mediane Behandlungsdauer mit Therapie nach Maßgabe des Arztes niedriger bei 3,5 Monaten mit einer maximalen Behandlungsdauer von 17,6 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 16,1 Monate im T-DXd-Arm und 13,5 Monate im Vergleichsarm.

#### *Demografische Charakteristika und allgemeine Baseline-Charakteristika*

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bezüglich der demografischen Charakteristika im Allgemeinen keine Unterschiede. Das mediane Alter lag im T-DXd-Arm bei 57,5 Jahren und im Vergleichsarm bei 55,9 Jahren. Drei Viertel der Patient\*innen (77,7 % im T-DXd-Arm, 73,9 % im Vergleichsarm) waren jünger als 65 Jahre. Fast alle Patient\*innen waren weiblich; es wurden insgesamt zwei männliche Patient\*innen randomisiert, beide in den T-DXd-Arm. Bezüglich der Region stammten 44,5 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 46,2 % im Vergleichsarm aus Europa oder Israel, am zweithäufigsten war Asien mit 39,4 % bzw. 35,9 %. Aus Nordamerika kamen 16,1 % der zu T-DXd randomisierten Patient\*innen und 17,9 % der zu Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisierten Patient\*innen. Knapp unter der Hälfte der Studienpopulation war kaukasisch (47,2 % bei T-DXd, 49,5 % im Vergleichsarm).

Der mediane Body-Mass-Index (BMI) der Patient\*innen im T-DXd-Arm lag bei 24,0 kg/m<sup>2</sup>, im Vergleichsarm bei 23,5 kg/m<sup>2</sup>. Drei Viertel der Patient\*innen hatten nie geraucht (77,5 % bei T-DXd, 74,5 % im Vergleichsarm), aktiv rauchten nur 4,3 % der Patient\*innen des T-DXd-Arms und 3,3 % der Patient\*innen des Vergleichsarms.

#### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

Bezüglich des HER2-Status (IXRS, Stratifizierungsfaktor) wurden 57,6 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 57,6 % der Patient\*innen im Vergleichsarm durch ein Zentrallabor als IHC 1+ kategorisiert. IHC 2+/ISH-negativ waren 42,4 % im T-DXd-Arm und 42,4 % im Vergleichsarm. Der Großteil der Patient\*innen – 89,3 % im T-DXd-Arm und 90,2 % im Vergleichsarm – waren HR-positiv. Lebermetastasen zu Baseline wiesen 71,3 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 66,8 % der Patient\*innen im Vergleichsarm auf. Etwa ein Drittel der Patient\*innen in beiden Behandlungsgruppen hatten Lungenmetastasen zu Baseline. Eine Vorgeschichte von ZNS-Metastasen hatten 9,9 % im T-DXd-Arm und 8,2 % im



Vergleichsarm, zu Baseline lagen ZNS-Metastasen bei 6,4 % im T-DXd-Arm und 4,3 % im Vergleichsarm vor. Der Anteil an Patient\*innen mit ECOG-PS 0 lag im T-DXd-Arm bei 53,6 % und im Vergleichsarm bei 57,1 %, die restlichen Patient\*innen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. Eine normale Nierenfunktion hatten 54,2 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 47,3 % im Vergleichsarm. Nur eine Patientin bzw. ein Patient (im T-DXd-Arm) wies eine schwere Funktionseinschränkung der Niere auf. Fast alle Patient\*innen hatten eine normale Leberfunktion oder maximal eine milde Funktionseinschränkung, nur bei 3 Patient\*innen im T-DXd-Arm (0,8 %) lag eine moderate Funktionseinschränkung vor. Eine viszerale Erkrankung zu Baseline hatten 89,0 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 85,3 % der Patient\*innen im Vergleichsarm.

### *Vorangegangene Therapien*

Auch bezüglich der vorangegangenen Therapien glichen sich die Behandlungsgruppen. Die Mehrzahl der Patient\*innen erhielt genau eine vorherige Chemotherapie in der metastasierten Situation (erhoben zur Stratifizierung, 56,8 % im T-DXd-Arm, 56,0 % im Vergleichsarm); bei 43,2 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und bei 44,0 % im Vergleichsarm lag die Anzahl der vorherigen Chemotherapien bei 2. Eine vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie erhielten 63,0 % der zu T-DXd randomisierten Patient\*innen; im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 64,1 %. Im T-DXd-Arm erhielten 16,1 % der Patient\*innen zuvor keine endokrine Therapie in der metastasierten Situation; im Vergleichsarm waren es 18,5 %. Genau eine vorherige endokrine Therapie erhielten 29,0 % im T-DXd-Arm und 27,7 % im Vergleichsarm, genau zwei endokrine Therapien 30,8 % bzw. 29,3 %, und mindestens drei vorherige endokrine Therapien in der metastasierten Situation erhielten 24,1 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm und 24,5 % im Vergleichsarm. Bei knapp der Hälfte der Patient\*innen (46,6 % bei T-DXd, 46,2 % im Vergleichsarm) war das beste Ansprechen auf die letzte systematische Krebsbehandlung eine Progression der Erkrankung. Ein PR erreichten 12,9 % der Patient\*innen des T-DXd-Arms und 12,0 % der Patient\*innen des Vergleichsarms. Der Anteil der Patient\*innen mit stabiler Erkrankung als bestes Ansprechen lag bei 22,0 % im T-DXd-Arm und bei 29,9 % im Vergleichsarm. Nur eine Patientin bzw. ein Patient im T-DXd-Arm und niemand im Vergleichsarm sprach komplett auf die letzte systemische Krebsbehandlung an.

### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie DESTINY-Breast04 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Männer sind nur äußerst selten von Brustkrebs betroffen. In Deutschland ist nur etwa 0,1 % aller neu erkrankten Personen männlich. Die Population der Studie DESTINY-Breast04 enthielt zwei männliche Teilnehmer. Damit spiegelt der geringe Anteil an Männern in der Studie die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Die Patient\*innen der Studie DESTINY-Breast04 waren im Median 57,0 Jahre alt. Das mediane Alter von Patient\*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs einer Kohortenstudie des Tumorregisters München (TRM) betrug bei Diagnose 59,1 Jahre. Das Alter

der HR-negativen/HER2-negativen Patient\*innen dieser Studie betrug entsprechend 56,9 Jahre (71). Patient\*innen mit HER2-negativem Status im deutschen PRAEGNANT-Register waren im Mittel 62,4 Jahre alt. Patient\*innen mit HER2-low Status im österreichischen Register der Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumortherapie (Austrian Study Group of Medical Tumor Therapy, AGMT) Register waren im Median 64 Jahre alt (72). Gemäß der HER2-Klassifikation vor Zulassung von T-DXd im Anwendungsgebiet wären die Studienteilnehmer\*innen als „HER2-negativ“ klassifiziert worden. Da die neue HER2-Klassifikation erst durch die Zulassung von T-DXd etabliert wird, liegen noch kaum epidemiologische Daten über diese spezielle Population vor. Die Studienpopulation kann jedoch mit den HER2-negativen Populationen im Versorgungsalltag verglichen werden. Folglich ist das mediane Alter der Studienpopulation mit dem medianen Alter der Patient\*innen im deutschen Versorgungskontext vergleichbar.

Die Studie DESTINY-Breast04 wurde in Asien, Nordamerika, Europa und Israel durchgeführt. Ein Großteil der Patient\*innen in beiden Studienarmen war kaukasisch (47,9 %) oder hatte eine asiatische (40,0 %) Abstammung und eine nicht hispanisch/nicht Latino (82,8 %)-Ethnie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patient\*innen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard gegeben. Zudem legen verschiedene Untersuchungen nahe, dass die Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen vergleichbar ist (73, 74). So wurde in einer Populations-Pharmakokinetikstudie kein klinisch bedeutsamer Einfluss von Kovariaten oder Stratifizierungsparametern auf die Steady-State-Exposition von intaktem T-DXd oder freigesetztem Wirkstoff festgestellt (73). Eine Dosisanpassung für bestimmte Populationen ist nicht erforderlich. Der mittlere BMI lag in der Studienpopulation bei 24,7 kg/m<sup>2</sup> und ist damit vergleichbar mit dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung (insgesamt: 26,0 kg/m<sup>2</sup>; Frauen: 25,2 kg/m<sup>2</sup>) (75). In einer Auswertung des in Deutschland ansässigen PRAEGNANT-Registers zu 379 HR-positiven/HER2-negativen Patient\*innen lag der BMI in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 25,9 und 26,6 kg/m<sup>2</sup> (76). Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation der DESTINY-Breast04 die demografischen Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika liegen kaum exakte Daten für die Zielpopulation in Deutschland vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation im Wesentlichen denen der Patient\*innen in Deutschland entsprechen. Es hatten beispielsweise 5,7 % der Patient\*innen inaktive ZNS-Metastasen zu Baseline. Laut der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V liegt die Inzidenz für ZNS-Metastasen bei Patient\*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs bei 5,0 % und bei Patient\*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Brustkrebs bei 13,0 % (77). Der Großteil der Studienteilnehmer\*innen hatte einen positiven HR-Status. Das Auftreten von ZNS-Metastasen bei den in der Studie eingeschlossenen Patient\*innen steht somit nicht im Widerspruch zu den für die Zielpopulation im Versorgungsalltag in Deutschland berichteten Zahlen.

Auch die Behandlung im Vergleichsarm entspricht der deutschen Versorgungsrealität. Die im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast04 verabreichten Therapien decken die als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen sehr gut ab. Ebenso haben die Studienteilnehmer\*innen vor Beginn der Studie bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten. Gemäß Zulassung von T-DXd müssen die Patient\*innen vor der Behandlung mit T-DXd mindestens eine Chemotherapie erhalten haben. Folglich kann auch hinsichtlich der Vortherapien der Patient\*innen von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 somit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: 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-Breast04	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DESTINY-Breast04 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits mindestens eine und höchstens zwei Chemotherapien in der rezidivierenden oder metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv aufgetreten ist, verglichen wurde.

Die Patient\*innen wurden mittels eines interactive voice/web response system (IXRS) im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen Trastuzumab-Deruxtecan oder Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HER2-Status, HR/CDK-Status und nach der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien in der metastasierten Situation.

Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und unterschiedlicher Verabreichungsformen 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.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in DESTINY-Breast04
<b>Mortalität</b>	
OS	ja
<b>Morbidität</b>	
PFS	ja
PFS2	ja
Tumoransprechen	
Bestätigte ORR	ja
SLD	ja
Bestätigte CBR	ja
Bestätigte DCR	ja
Bestätigte TTR	ja
Bestätigte DOR	ja
Zeit bis zur Hospitalisierung	ja
EQ-5D-5L VAS	ja

EORTC QLQ-C30-Symptomskalen	ja
EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen	ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	ja
EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen	ja
<b>Sicherheit</b>	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja
Abkürzungen: CBR: Klinische Nutzenrate; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

#### 4.3.1.3.1 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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1 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 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	<p>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 der oder die Patient*in noch lebte, zensiert.</p> <p>Nachverfolgt wurden die Patient*innen im Fall eines Behandlungsabbruchs zur 40-Tage (+7 Tage)-Follow-up-Visite und in einem 3-Monatsrhythmus (<math>\pm 14</math> Tage) bis zum Versterben oder bis die Erhebung von Nachbeobachtungsdaten nicht mehr von wissenschaftlichem Wert oder anderweitig erforderlich ist (nach Ermessen des Sponsors).</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 Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet.</p> <p>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. Der Anteil der zensierten Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.</p>
Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; 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 4-20: 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-Breast04	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-Breast04 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.

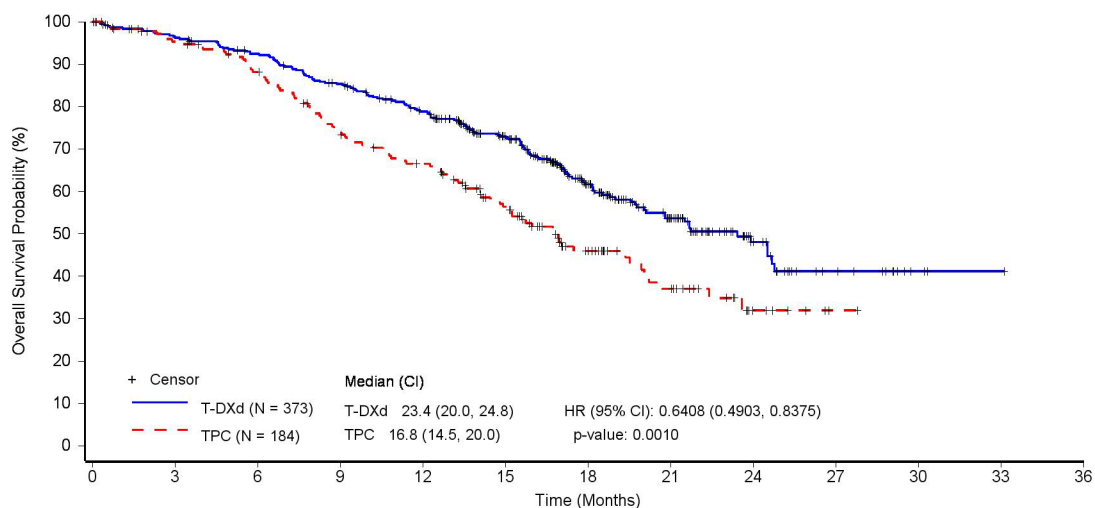
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Patient*innen mit Ereignis	149 (39,9)	23,4 [20,0; 24,8]	90 (48,9)	16,8 [14,5; 20,0]	0,64 [0,49; 0,84]	0,0010
Patient*innen zensiert	224 (60,1)		94 (51,1)			
Am Leben	201 (53,9)		70 (38,0)			
Lost-to-follow-up	6 (1,6)		1 (0,5)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	16 (4,3)		23 (12,5)			
Anderer Grund	1 (0,3)		0 (0,0)			

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
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

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos zu Versterben um 36 % im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84], p = 0,0010). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 149 Patient\*innen (39,9 %), wobei das mediane OS bei 23,4 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 90 Todesfälle (48,9 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 16,8 Monaten auf. Die Differenz der medianen Überlebenszeiten lag bei 6,6 Monaten zugunsten von T-DXd.



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 373)	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
TPC (N = 184)	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

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

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

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

#### 4.3.1.3.1.2 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 4-22: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	<p data-bbox="370 329 715 360"><b>PFS nach BICR und Prüfarzt</b></p> <p data-bbox="370 369 1412 741">Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung 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 mRECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein BICR (Evaluierungen zum Screening und ab Behandlungsbeginn alle 6 Wochen <math>\pm</math> 7 Tage) oder, für eine separate Analyse, nach Einschätzung der Prüfarztin oder des Prüfarztes. Wenn Patient*innen die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod abbrachen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Tumorevaluierungen bis zur Progression der Krankheit zu erheben, auch wenn die Patient*innen eine andere antineoplastische Therapie begonnen haben. Ein Abbruch im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung ohne objektive Nachweise, die die Progressionskriterien gemäß mRECIST Version 1.1 erfüllen, wird nicht als PFS-Ereignis gewertet.</p> <p data-bbox="370 786 810 817">Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul data-bbox="421 826 1390 1317" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="421 826 1390 947">• 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 (Versterben) gezählt.</li> <li data-bbox="421 956 1390 1021">• Patient*innen, bei denen keine Tumorevaluierungen nach Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> <li data-bbox="421 1030 1390 1151">• Patient*innen, bei denen ein PFS-Ereignis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen (d. h. PFS-Ereignis nach <math>\geq</math> 14 Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) eintrat, wurden zum Zeitpunkt dieser letzten Evaluierung zensiert.</li> <li data-bbox="421 1160 1390 1317">• Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten (oder bei Therapieabbruch Datum des letzten Kontakts) 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.</li> </ul> <p data-bbox="370 1361 603 1393"><b>PFS2 nach Prüfarzt</b></p> <p data-bbox="370 1402 1412 1704">PFS2 war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Folgetherapie war definiert als die erste neue systemische Krebstherapie, die nach Abbruch der Studientherapie (unabhängig von dem Grund des Abbruchs) begonnen wurde. Das Versterben vor dem Beginn einer Folgetherapie zählt als PFS2-Ereignis. Genauso zählt ein Versterben nach Abbruch der Folgetherapie als Ereignis, falls zuvor keine zweite Folgetherapie begonnen wurde. Falls Patient*innen die Folgetherapie begannen, ohne dass eine Progression unter der Studientherapie dokumentiert wurde, aber Tumorevaluierungen weiter fortgesetzt wurden, war es möglich, dass PFS und PFS2 identisch sind. Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul data-bbox="421 1713 1412 1942" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="421 1713 1412 1778">• Trat kein PFS2-Ereignis unter der Folgetherapie vor dem Datenschnitt auf, wurden die Patient*innen zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</li> <li data-bbox="421 1787 1412 1874">• Trat ein PFS2-Ereignis während der zweiten Folgetherapie auf, d. h. nach Abbruch der ersten Folgetherapie, wurden die Patient*innen zum Zeitpunkt der Beendigung der ersten neuen systemischen Krebstherapie zensiert.</li> <li data-bbox="421 1883 1412 1942">• Erhielten Patient*innen keine Folgetherapie und waren zum Datum des letzten Kontakts nicht verstorben, wurden sie zu diesem Datum zensiert.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die erste dokumentierte Progression unter der Folgetherapie basiert auf der Beurteilung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt.</p> <p>Die Auswertung des PFS und PFS2 im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS.</p> <p>Zum Vergleich 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 wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet.</p> <p>Es wurde 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. Für das PFS nach BICR wurde zusätzlich das früheste beitragende Ereignis (Progression oder Versterben) deskriptiv ausgewertet, ebenso wurde der Anteil der zensierten Patient*innen mit Zensierungsgrund dargestellt.</p> <p>Die Analysen waren präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; KI: Konfidenzintervall; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PFS: Progressionsfreies Überleben</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und PFS2 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
<b>DESTINY-Breast04</b>						
PFS (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Progression durch ein BICR erfolgte verblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. Die Beurteilung der Progression durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt bei PFS und PFS2 erfolgte unverblindet. Die Auswertung der Endpunkte des 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 die Endpunkte des PFS als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS 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 progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Patient*innen mit Ereignis	243 (65,1)	9,9 [9,0; 11,3]	127 (69,0)	5,1 [4,2; 6,8]	0,50 [0,40; 0,63]	< 0,0001
Frühestes Ereignis Progression	208 (55,8)		117 (63,6)			
Frühestes Ereignis Versterben	35 (9,4)		10 (5,4)			
Patient*innen zensiert	130 (34,9)		57 (31,0)			
Keine Tumorevaluierung zu Baseline	0 (0,0)		0 (0,0)			
Keine Tumorevaluierung post-Baseline	3 (0,8)		15 (8,2)			
2 fehlende aufeinanderfolgende Tumorevaluierungen	31 (8,3)		17 (9,2)			
Lost-to-follow-up	0 (0,0)		1 (0,5)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	4 (1,1)		7 (3,8)			
Kein PFS-Ereignis	69 (18,5)		8 (4,3)			
Adäquate Tumorevaluierung nicht mehr vorhanden	23 (6,2)		9 (4,9)			

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; 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						

Im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben um 50 % (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,40; 0,63],  $p < 0,0001$ ). Von 373 Patient\*innen im T-DXd-Arm hatten insgesamt 243 Patient\*innen (65,1 %) ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 9,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm mit 184 Patient\*innen trat ein PFS-Ereignis bei insgesamt 127 Patient\*innen (69,0 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 5,1<sup>o</sup>Monaten auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 4,8 Monaten zugunsten von T-DXd.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
PFS (Prüfarzt)	270 (72,4)	8,8 [8,3; 9,8]	151 (82,1)	4,2 [3,0; 4,5]	0,37 [0,30; 0,45]	< 0,0001
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 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						

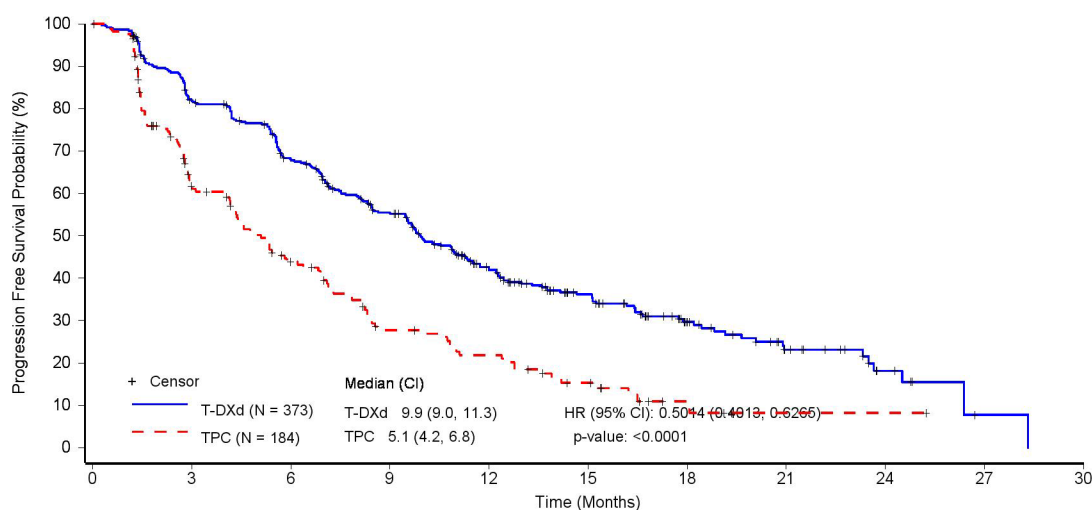
Auch bezüglich des PFS festgestellt durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,30; 0,45],  $p < 0,0001$ ). Die mediane Ereigniszeit lag im T-DXd-Arm bei 8,8 Monaten und im Vergleichsarm bei 4,2 Monaten.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
PFS2	199 (53,4)	15,4 [13,6; 17,3]	112 (60,9)	10,5 [8,3; 11,4]	0,55 [0,43; 0,70]	< 0,0001

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
 b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
 c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
 Datenschnitt: 11.01.2022  
 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

Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Behandlung mit Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos, unter der Folgetherapie eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,43; 0,70], p < 0,0001).



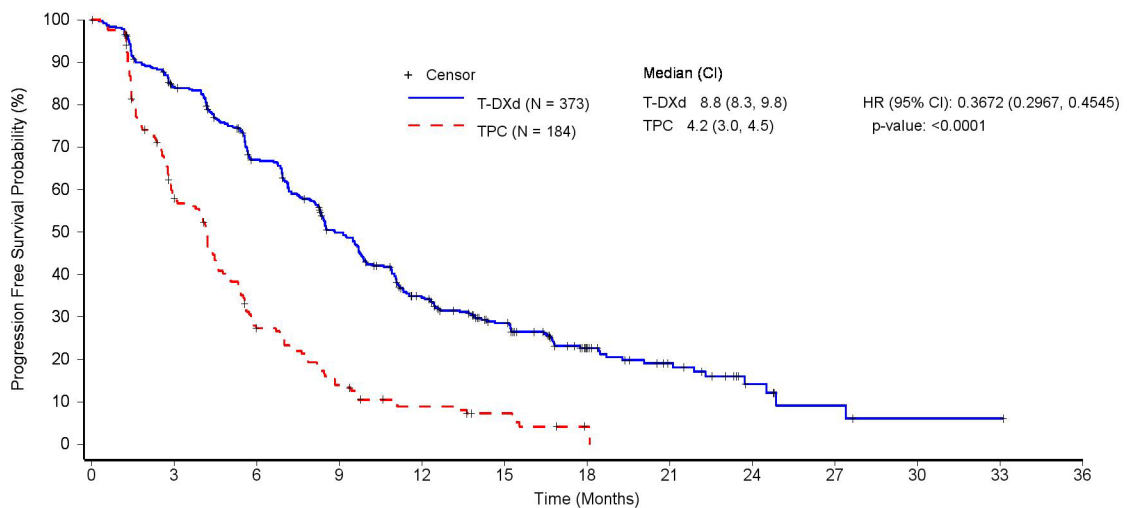
Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
TPC (N = 184)	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

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

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



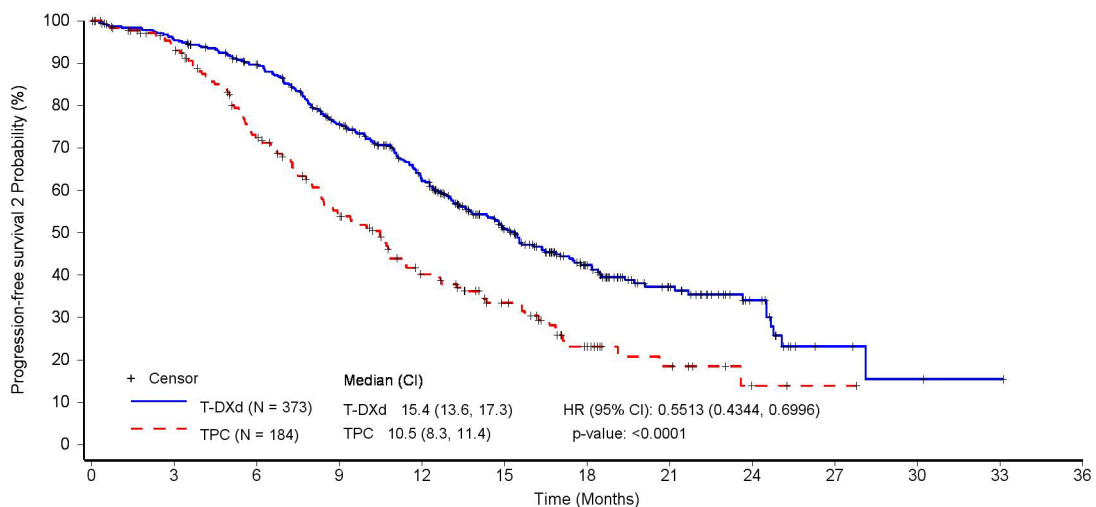


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	304	234	166	105	71	36	20	7	3	1	1	0
TPC (N = 184)	184	92	41	21	11	7	2	0	0	0	0	0	0

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

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	354	321	261	196	128	78	43	19	4	2	1	0
TPC (N = 184)	184	156	115	81	52	34	16	8	2	1	0	0	0

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3 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 4-27: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	<p>Die Tumorevaluierungen durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen (<math>\pm</math> 7 Tage) ab Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung, dem Versterben, dem Entzug der Einwilligungserklärung, dem Verlust des Follow-up oder dem Behandlungsabbruch statt. Wenn Patient*innen die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod abbrechen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Tumorevaluierungen bis zur Progression der Krankheit zu erheben, auch wenn die Patient*innen eine andere antineoplastische Therapie begonnen haben.</p> <p>Das Tumoransprechen lässt sich nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 in die Kategorien CR, PR, PD oder stabile Erkrankung einordnen (siehe Tabelle 4-5).</p> <p><b>Bestätigte objektive Ansprechrates nach BICR und Prüfarzt</b></p> <p>Es wurde die bestätigte ORR betrachtet, bei der ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen nachgewiesen und durch eine zweite Bewertung bestätigt werden musste. Die Bewertung wurde durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 vorgenommen, bzw. durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt.</p> <p>Die Auswertung der bestätigten ORR erfolgte anhand des FAS.</p> <p>Zum Vergleich der bestätigten ORR (nach BICR und Prüfarzt) zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktor wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet. Es wurden die bestätigten ORR (nach BICR und Prüfarzt) und die zugehörigen 95 %-KI (mittels der Clopper-Pearson-</p>

Methode) geschätzt und OR, RR und RD berechnet, wobei für die 95 %-KI eine Stetigkeitskorrektur angewandt wurde.

#### **Summe der längsten Durchmesser**

Die SLD aller messbaren Zielläsionen wurde zum Zeitpunkt jeder Tumorevaluierung durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben. Zur Charakterisierung eines objektiven Rückgangs der messbaren Tumormasse wurde die beste absolute und prozentuale Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (Tumorevaluierung beim Screening) für beide Behandlungsgruppen deskriptiv ausgewertet, was in der Studie DESTINY-Breast04 präspezifiziert war. Zusätzlich wurde die prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline mit 95 %-KI, Standardabweichungen und p-Werten mittels eines linearen Modells, adjustiert nach Behandlungsgruppe und Baseline-Wert, evaluiert und zum Vergleich der Behandlungsgruppen die standardisierte Mittelwertdifferenz angegeben (Hedges' g). Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Wasserfalldiagrammen für jede Behandlungsgruppe.

#### **Bestätigte klinische Nutzenrate nach BICR**

Die bestätigte CBR ist definiert als der Anteil der Patient\*innen mit einem bestätigtem CR oder PR, oder mit mehr als 6 Monaten stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Für "mehr als 6 Monate stabile Erkrankung" mussten beide der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Bestes Gesamtansprechen stabile Erkrankung
- Dauer der stabilen Erkrankung  $\geq$  183 Tage

Das beste Gesamtansprechen wurde durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 bewertet. Die Auswertung der CBR erfolgte anhand des FAS analog zur Auswertung der ORR.

#### **Bestätigte klinische Kontrollrate nach BICR und Prüfarzt**

Die bestätigte DCR beschreibt den Anteil der Patient\*innen mit bestätigtem CR, PR oder stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, bewertet durch ein BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 und zusätzlich durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt.

Die Auswertung der DCR erfolgte anhand des FAS analog zur Auswertung der ORR.

#### **Zeit bis zum bestätigten Ansprechen**

Die bestätigte TTR wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines objektiven Ansprechens (bestätigtes CR oder PR) nach mRECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein BICR. Patient\*innen ohne Ansprechen wurden analog zu den Zensierungsregeln des PFS zensiert.

Zum Vergleich der TTR zwischen den Behandlungsgruppen anhand des FAS 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 wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status 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.

#### **Dauer des bestätigten Ansprechens**

Die bestätigte DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Feststellung eines objektiven Ansprechens (bestätigtes 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 BICR nach mRECIST-Kriterien Version 1.1. Die DOR wurde nur für Patient\*innen im FAS mit bestätigtem objektivem Ansprechen betrachtet, die Zensierung erfolgte analog zur PFS-Analyse.

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung der DOR erfolgte nur für Patient*innen im FAS mit bestätigtem objektivem Ansprechen. Die weitere statistische Methodik ist analog zur Analyse der TTR.  Für die Analysen wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; KI: Konfidenzintervall; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TTR: Zeit bis zum Ansprechen	

#### 4.3.1.3.1.1 Morbidität – Bestätigte objektive Ansprechrage 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte objektive Ansprechrage 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
<b>DESTINY-Breast04</b>						
Bestätigte ORR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrage; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet, die Bewertung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt nicht. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte ORR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für bestätigte objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes			
	N = 373	N = 184				
	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Bestätigte ORR (BICR)	195 (52,3) [47,1; 57,4]	30 (16,3) [11,3; 22,5]	5,62 [3,62; 8,74]	3,21 [2,28; 4,51]	36,0 [28,2; 43,7]	< 0,0001
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	193 (51,7) [46,5; 56,9]	31 (16,8) [11,7; 23,1]	5,29 [3,42; 8,19]	3,07 [2,20; 4,30]	34,9 [27,1; 42,7]	< 0,0001

a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode  
b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten  
c: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: BICR: Blinded 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

Im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes führte die Behandlung mit T-DXd zu einer größeren bestätigten ORR, sowohl beurteilt durch ein BICR als auch durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Dieser Unterschied ist in beiden Fällen statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 3,21 [2,28; 4,51],  $p < 0,0001$  gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 3,07 [2,20; 4,30],  $p < 0,0001$  gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt). Im T-DXd-Arm sprachen gemäß BICR 52,3 % der Patient\*innen auf die Behandlung an (nach Prüfarztin oder Prüfarzt 51,7 %), d. h. sie erreichten ein bestätigtes CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 16,3 % bzw. 16,8 %.

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3.2 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Summe der längsten Durchmesser in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast04	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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts SLD erfolgte anhand des FAS, womit 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 SLD als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Summe der längsten Durchmesser aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N <sup>a</sup> = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N <sup>a</sup> = 184	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes
<b>Beste Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (mm)</b>			
N <sup>b</sup>	348	156	
Mittelwert (SD)	-24,6 (25,75)	-8,3 (25,14)	
Median	-21,0	-6,0	
Q1; Q3	-38,0; -6,5	-16,0; 3,5	
Min; Max	-126; 29	-120; 95	
<b>Beste Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (%)</b>			
N <sup>b</sup>	348	156	
Mittelwert (SD)	-40,9 (34,15)	-13,3 (30,18)	
Median	-42,0	-10,5	
Q1; Q3	-66,0; -14,0	-31,0; 5,0	
Min; Max	-100,0; 46,0	-100,0; 52,0	
LS-Mean <sup>c</sup> [95 %-KI]	-40,73 [-44,16; -37,30]	-13,77 [-18,90; -8,65]	
LS-Mean-Differenz [95 %-KI]			-26,96 [-33,13; -20,79]
p-Wert			< 0,0001
Hedges' g [95 %-KI]			-0,82 [-1,02; -0,63]
a: Patient*innen im FAS b: Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert c: LS-Mean aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert, wobei nur Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert ins Modell aufgenommen wurden. Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLD: Summe der längsten Durchmesser; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan			

Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einer größeren besten prozentualen Veränderung der SLD aller messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline (LS-Mean-Differenz [95 %-KI]: -26,96 [-33,13; -20,79]); dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: -0,82 [-1,02; -0,63]).

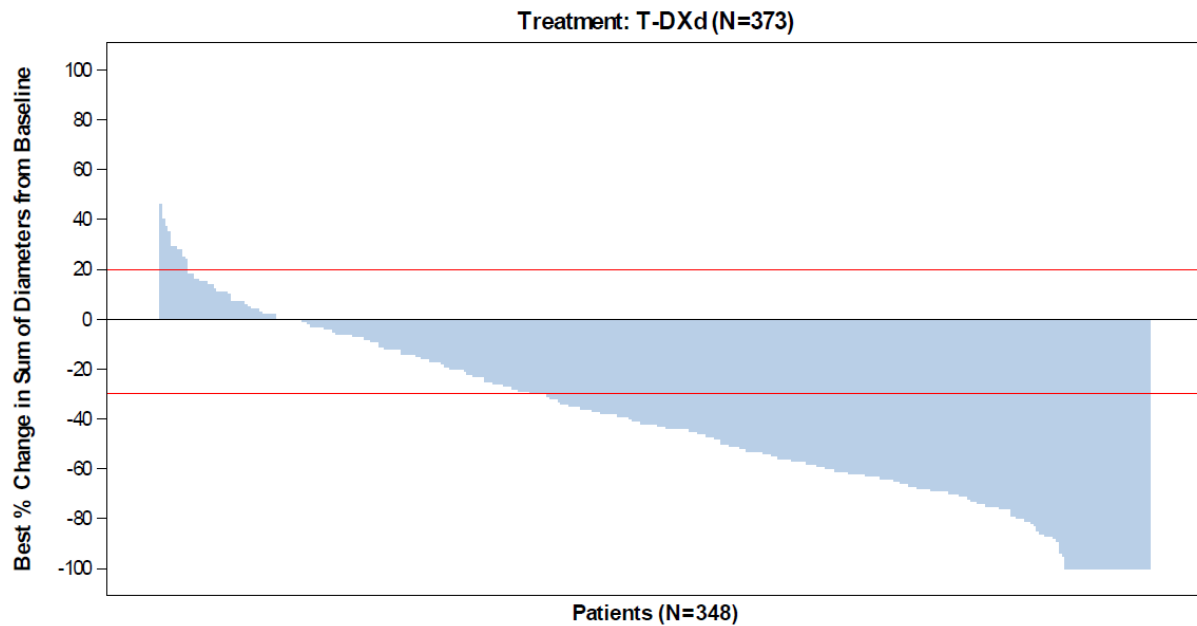


Abbildung 4-6: Wasserfalldiagramm für beste prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline, Trastuzumab-Deruxtecan

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

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SLD: Summe der längsten Durchmesser; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

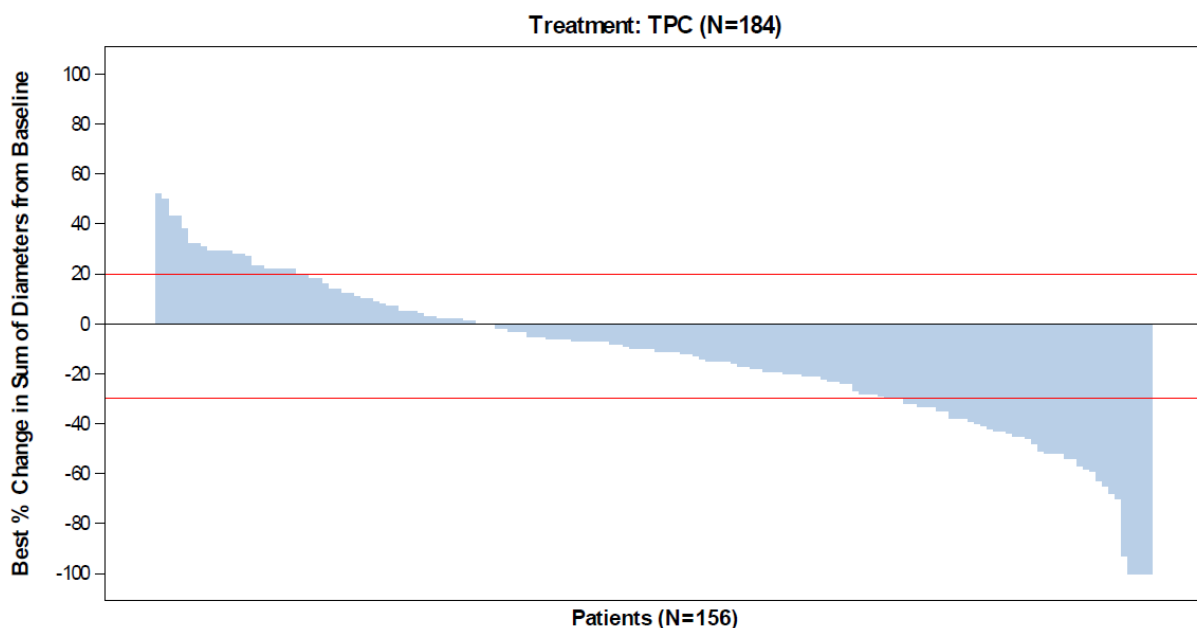


Abbildung 4-7: Wasserfalldiagramm für beste prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline, Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SLD: Summe der längsten Durchmesser; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3.3 Morbidität – Bestätigte klinische Nutzenrate 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte klinische Nutzenrate 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-Breast04	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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte CBR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte CBR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für bestätigte klinische Nutzenrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes			
	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Bestätigte CBR (BICR)	262 (70,2) [65,3; 74,8]	62 (33,7) [26,9; 41,0]	4,64 [3,18; 6,78]	2,08 [1,68; 2,58]	36,5[27,9; 45,2]	< 0,0001

a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode  
b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten  
c: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; KI: Konfidenzintervall;  
N: Anzahl der Patient\*innen 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

Bezüglich der bestätigten CBR beurteilt durch ein BICR liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd vor (RR [95 %-KI]: 2,08 [1,68; 2,58],  $p < 0,0001$ ). Die CBR lag im T-DXd-Arm bei 70,2 % der Patient\*innen, d. h. es wurde ein bestätigtes CR, ein PR oder eine stabile Erkrankung von mindestens sechs Monaten als bestes Gesamtansprechen erreicht. Der entsprechende Anteil lag im Vergleichsarm bei 33,7 %.

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3.4 Morbidität – Bestätigte 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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte 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
<b>DESTINY-Breast04</b>						
Bestätigte DCR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte DCR (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; DCR: Klinische Kontrollrate; 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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet, die Bewertung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt nicht. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DCR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte DCR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für bestätigte klinische Kontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes			
	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Bestätigte DCR (BICR)	325 (87,1) [83,3; 90,4]	121 (65,8) [58,4; 72,6]	3,53 [2,29; 5,42]	1,32 [1,19; 1,48]	21,4 [13,3; 29,4]	< 0,0001
Bestätigte DCR (Prüfarzt)	328 (87,9) [84,2; 91,1]	124 (67,4) [60,1; 74,1]	3,53 [2,28; 5,47]	1,30 [1,17; 1,45]	20,5 [12,6; 28,5]	< 0,0001

a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode  
b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten  
c: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; DCR: Klinische Kontrollrate; KI: Konfidenzintervall;  
N: Anzahl der Patient\*innen 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

Im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes führte die Behandlung mit T-DXd zu einer größeren bestätigten DCR, sowohl beurteilt durch ein BICR als auch durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Dieser Unterschied ist in beiden Fällen statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,19; 1,48],  $p < 0,0001$  gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,30 [1,17; 1,45],  $p < 0,0001$  gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt). Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 87,1 % der Patient\*innen ein bestätigtes CR, ein PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen (gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt 87,9 %); im Vergleichsarm lag der entsprechende Anteil bei 65,8 % bzw. 67,4.

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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3.5 Morbidität – Zeit bis zum bestätigten 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum bestätigten 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-Breast04	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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte TTR erfolgte anhand des FAS, womit 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 TTR als niedrig bewertet.

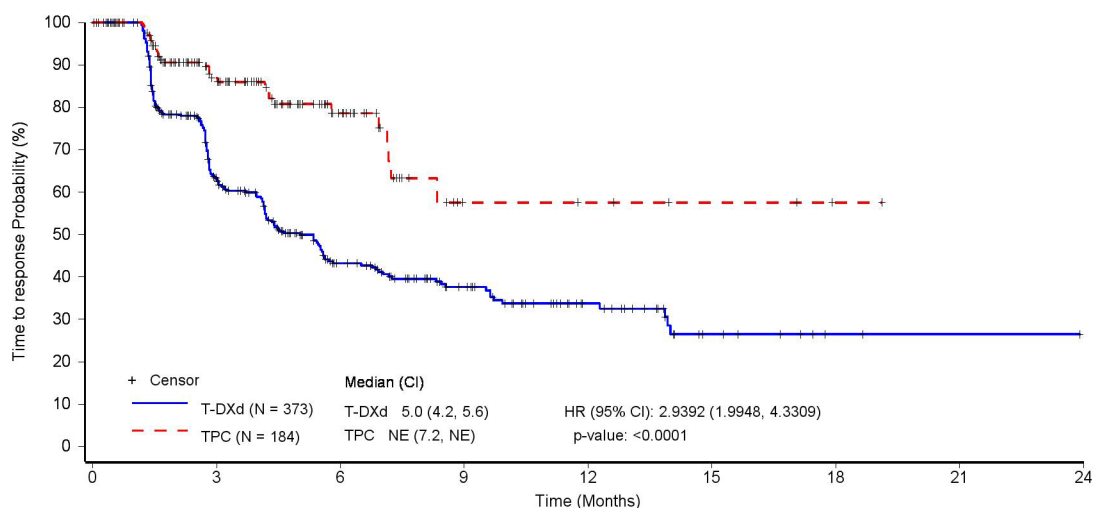
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Bestätigte TTR	196 (52,5)	5,0 [4,2; 5,6]	30 (16,3)	NE [7,2; NB]	2,94 [1,99; 4,33]	< 0,0001

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
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

Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes zu einer statistisch signifikanten Verkürzung der TTR (HR [95 %-KI]: 2,94 [1,99; 4,33],  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zum bestätigten Ansprechen im T-DXd-Arm betrug 5,0 Monate. Im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	192	89	53	27	9	2	1	0
TPC (N = 184)	184	92	33	6	5	3	1	0	0

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.3.6 Morbidität – Dauer des bestätigten 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des bestätigten 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-Breast04	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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DOR erfolgte anhand aller Patient\*innen des FAS mit einem bestätigten objektiven Ansprechen. 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.

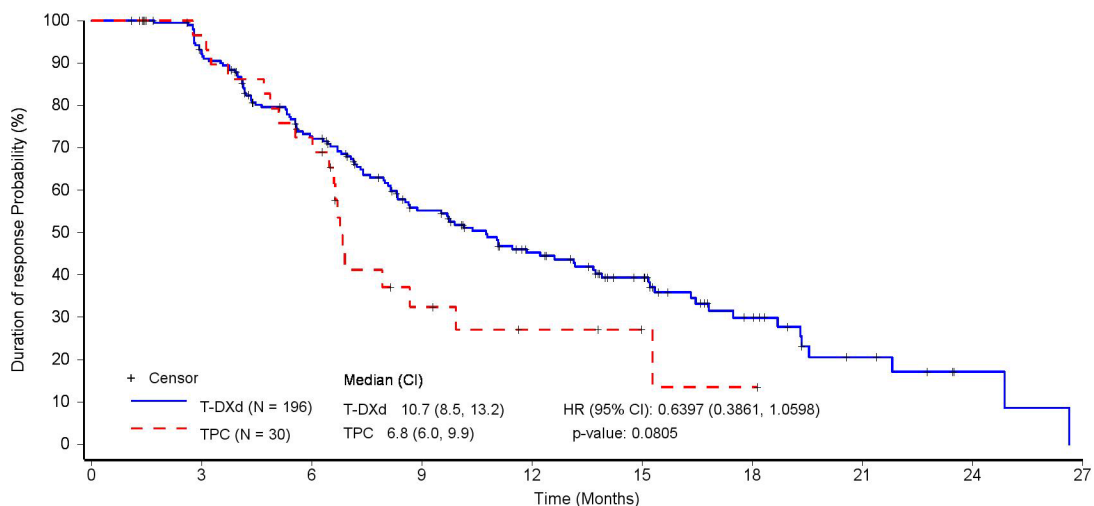


Tabelle 4-39: Ergebnisse für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patient\*innen mit Ansprechen im Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N <sup>a</sup> = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N <sup>a</sup> = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n/N <sup>b</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>c</sup> in Monaten	n/N <sup>b</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>c</sup> in Monaten	HR <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
Bestätigte DOR	113/196 (57,7)	10,7 [8,5; 13,2]	20/30 (66,7)	6,8 [6,0; 9,9]	0,64 [0,39; 1,06]	0,0805

a: Full Analysis Set  
b: mit bestätigtem objektiven Ansprechen, Anteil bezieht sich auf dieses N  
c: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
d: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
e: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens; 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

Die mediane DOR im T-DXd-Arm war mit 10,7 Monaten länger als die mediane DOR von 6,8 Monaten im Vergleichsarm; dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 196)	196	173	125	83	58	38	17	7	2	0
TPC (N = 30)	30	28	21	7	4	2	1	0	0	0

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

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### **4.3.1.3.1.4 Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung 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 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zur Hospitalisierung

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
DESTINY-Breast04	<p>Die Zeit bis zur Hospitalisierung wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung. Patient*innen ohne Hospitalisierung in der Behandlungsperiode wurden zum Zeitpunkt des Versterbens, dem Tag der letzten Studienbehandlung + 40 (+ 7) Tage, dem Beginn einer neuen Antitumorthherapie oder dem Tag des letzten Kontakts zensuriert, je nachdem, welches Ereignis am frühesten auftrat.</p> <p>Die Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS.</p> <p>Zum Vergleich der Zeit bis zur Hospitalisierung 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 wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet.</p> <p>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>Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.</p>
Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Hospitalisierung 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-Breast04	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-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der Hospitalisierung war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung 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 Zeit bis zur Hospitalisierung als niedrig bewertet.

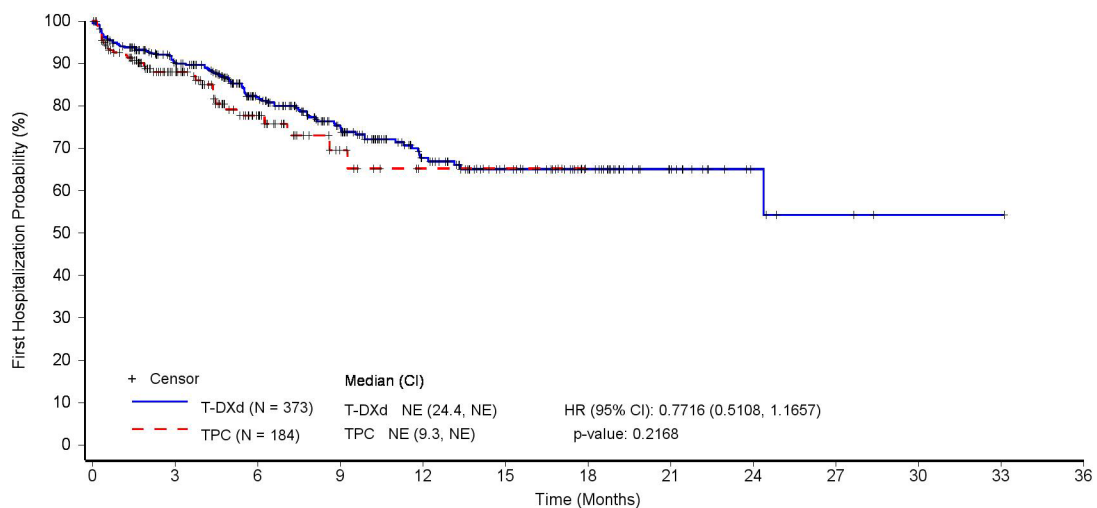
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Zeit bis zur Hospitalisierung	90 (24,1)	NE [24,4; NB]	33 (17,9)	NE [9,3; NB]	0,77 [0,51; 1,17]	0,2168

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
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

Der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht; es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 373)	373	295	210	148	86	56	36	18	6	3	1	1	0
TPC (N = 184)	184	104	43	17	8	5	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.5 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-Breast04	<p>Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer visuellen Analogskala (VAS). Patient*innen beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegenden Analysen transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn der Behandlungszyklen 1-3, danach alle zwei Zyklen, zum Behandlungsende, 40 (+ 7) Tage nach Behandlungsende und 3 Monate (<math>\pm 14</math> Tage) nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. 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.</p> <p>Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>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. Das Versterben zählte jeweils nicht als Ereignis, um Redundanz mit der Analyse des OS zu vermeiden.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf dem FAS. 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 Stratifizierungsfaktor wurden die Variablen HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HR/CDK-Status verwendet. Es wurden für jede</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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>Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D-5L VAS mit zugehörigen 95 % KI wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Breast04 für die patientenberichteten Fragebögen deskriptive Analysen und die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung (um mindestens 10 Punkte, Tod zählte als Ereignis). Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; 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-Breast04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS 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-5L 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 Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

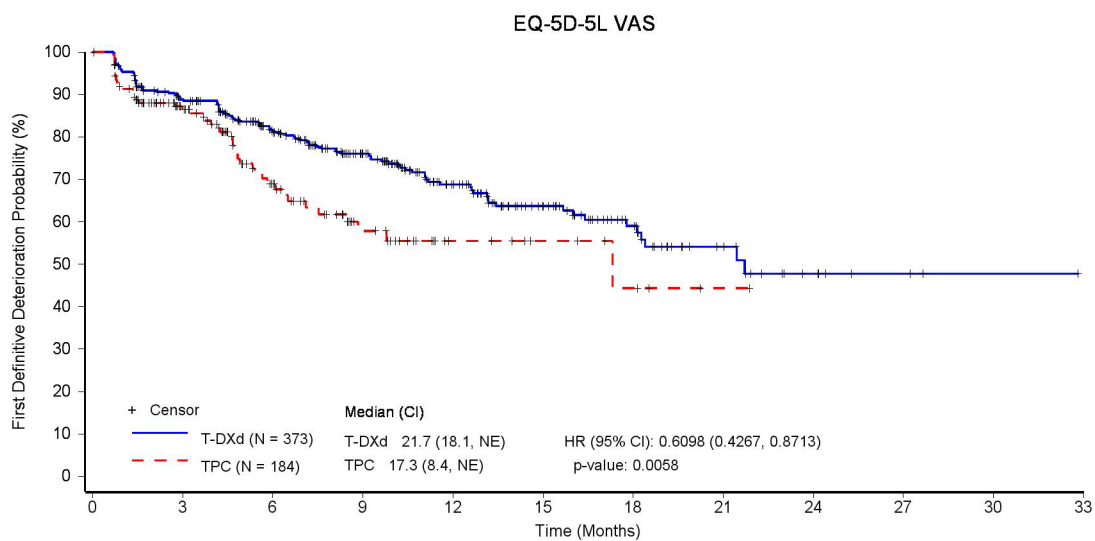
<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	346 (92,8)	162 (88,0)
Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der 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 Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b> N = 373		<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> N = 184		<b>T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>	<b>HR<sup>b</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	104 (27,9)	21,7 [18,1; NB]	47 (25,5)	17,3 [8,4; NB]	0,61 [0,43; 0,87]	0,0058
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	144 (38,6)	16,4 [11,1; NB]	60 (32,6)	8,4 [6,1; NB]	0,81 [0,59; 1,10]	0,1692
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Bei 27,9 % der Patient\*innen im T-DXd-Arm trat eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 21,7 Monate. Im Vergleichsarm hatten 25,5 % der Patient\*innen eine solche bestätigte Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 17,3 Monate betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,87],  $p = 0,0058$ ). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS lag im T-DXd-Arm bei 16,4 Monaten und im Vergleichsarm bei 8,4 Monaten; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.



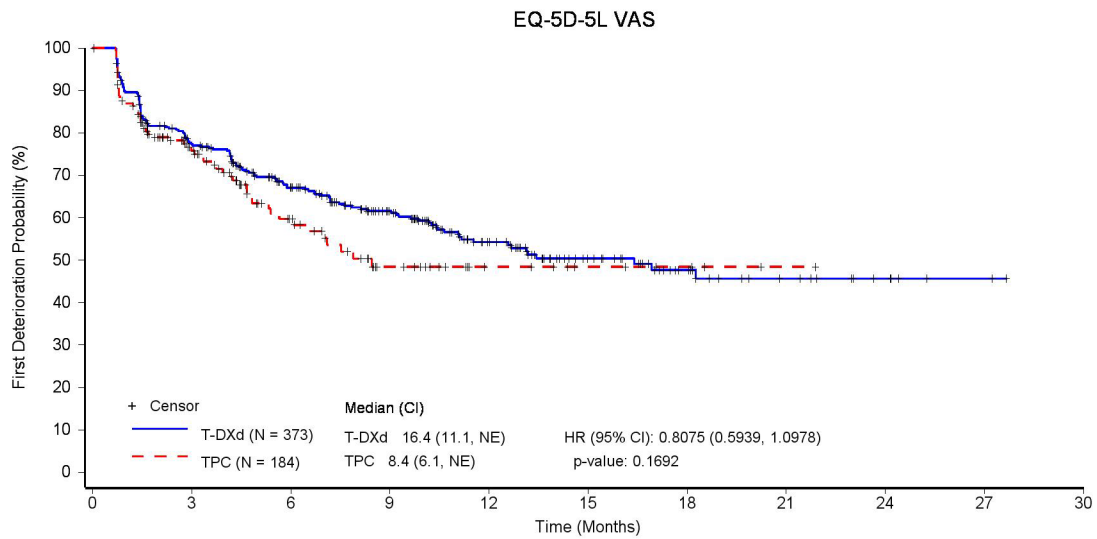
Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	288	223	170	109	69	40	19	7	3	1	0
TPC (N = 184)	184	107	54	27	11	7	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala





Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 373)	373	251	185	136	83	47	26	14	6	2	0
TPC (N = 184)	184	94	44	21	10	6	4	1	0	0	0

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala

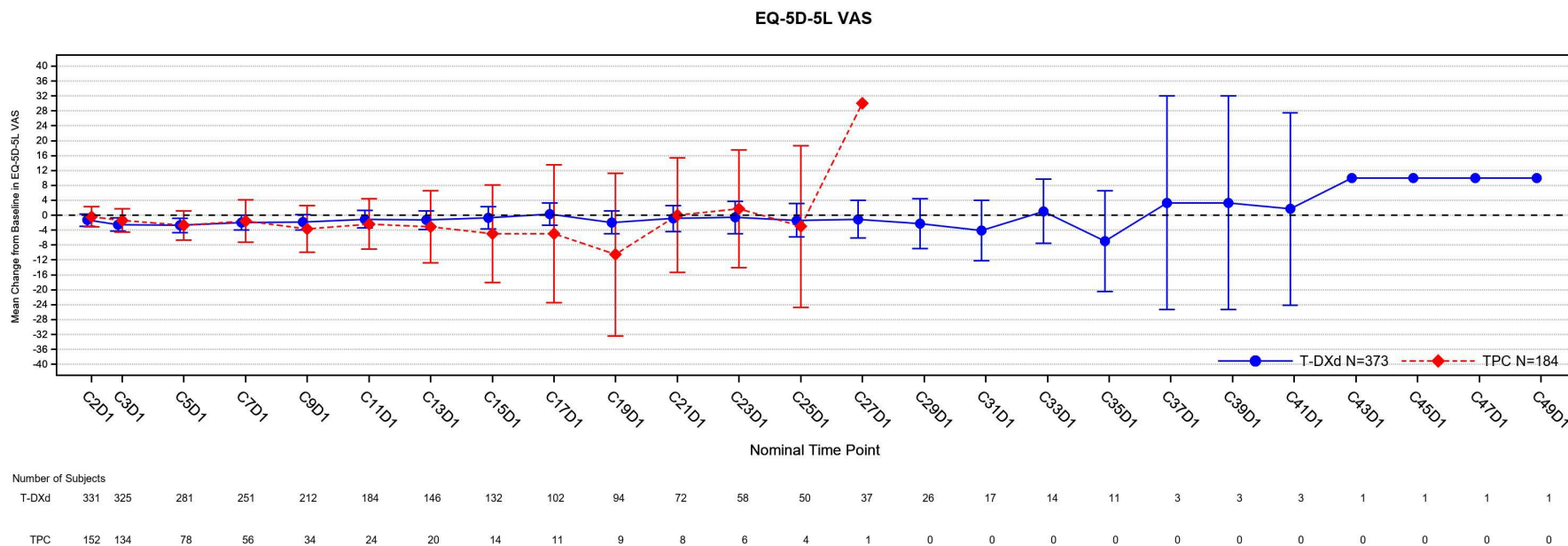


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184	
	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>
Baseline	359 (96,2)	359/373 (96,2)	170 (92,4)	170/184 (92,4)
Zyklus 2	335 (89,8)	335/355 (94,4)	154 (83,7)	154/159 (96,9)
Zyklus 3	322 (86,3)	322/328 (98,2)	132 (71,7)	132/137 (96,4)
Zyklus 5	279 (74,8)	279/301 (92,7)	81 (44,0)	81/93 (87,1)
Zyklus 7	255 (68,4)	255/267 (95,5)	55 (29,9)	55/66 (83,3)
Zyklus 9	215 (57,6)	215/233 (92,3)	34 (18,5)	34/42 (81,0)
Zyklus 11	187 (50,1)	187/200 (93,5)	25 (13,6)	25/29 (86,2)
Zyklus 13	146 (39,1)	146/162 (90,1)	20 (10,9)	20/21 (95,2)
Zyklus 15	130 (34,9)	130/141 (92,2)	13 (7,1)	13/13 (100,0)
Zyklus 17	103 (27,6)	103/116 (88,8)	10 (5,4)	10/10 (100,0)
Zyklus 19	90 (24,1)	90/100 (90,0)	9 (4,9)	9/10 (90,0)
Zyklus 21	74 (19,8)	74/82 (90,2)	8 (4,3)	8/9 (88,9)
Zyklus 23	58 (15,5)	58/66 (87,9)	6 (3,3)	6/6 (100,0)
Zyklus 25	48 (12,9)	48/56 (85,7)	4 (2,2)	4/4 (100,0)
Zyklus 27	37 (9,9)	37/39 (94,9)	1 (0,5)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	27 (7,2)	27/29 (93,1)	0	0
Zyklus 31	17 (4,6)	17/21 (81,0)	0	0
Zyklus 33	15 (4,0)	15/17 (88,2)	0	0
Zyklus 35	11 (2,9)	11/13 (84,6)	0	0
Zyklus 37	3 (0,8)	3/6 (50,0)	0	0
Zyklus 39	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 41	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 43	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 45	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 47	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 49	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Behandlungsende	254 (68,1)	254/284 (89,4)	132 (71,7)	132/156 (84,6)
40-Tage-Follow-up	89 (23,9)	89/110 (80,9)	60 (32,6)	60/74 (81,1)
3-Monats-Follow-up	140 (37,5)	140/140 (100,0)	76 (41,3)	76/76 (100,0)

a: Visitenzeitraum wie im SAP definiert  
b: Anzahl Patient\*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), von denen zur entsprechenden Visite erwartet wurde, den Fragebogen auszufüllen  
c: Anzahl und Anteil Patient\*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen

<b>DESTINY-Breast04</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan N = 373</b>	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184</b>
Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; 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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### **4.3.1.3.1.6 Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen 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 4-48: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
DESTINY-Breast04	<p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (47)) ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen, der durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient*innen selbst.</p> <p>Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (49).</p> <p>Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Beginn der Behandlungszyklen 1-3, danach alle zwei Zyklen, zum Behandlungsende, 40 (+ 7) Tage nach Behandlungsende und 3 Monate (<math>\pm</math> 14 Tage) nach Behandlungsende erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100 (47).</p> <p>Die folgenden Symptomskalen und Items werden im Abschnitt Morbidität dargestellt:</p> <p><b>Symptomskalen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> </ul> <p><b>Items</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Die statistische Analyse der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 erfolgte analog zur EQ-5D-5L VAS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).</p> <p>Zusätzlich zu den dargestellten Ergebnissen mit der Schwelle von 15 Punkten wurden Analysen mit einer Schwelle von 10 Punkten durchgeführt. Diese sind in Anhang 4-G abgelegt.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; 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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-C30 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 EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
	n (%)	n (%)
Fatigue	352 (94,4)	164 (89,1)
Übelkeit und Erbrechen	352 (94,4)	165 (89,7)
Schmerz	348 (93,3)	163 (88,6)
Dyspnoe	352 (94,4)	165 (89,7)
Schlaflosigkeit	352 (94,4)	165 (89,7)
Appetitlosigkeit	352 (94,4)	165 (89,7)
Verstopfung	352 (94,4)	165 (89,7)
Diarrhö	351 (94,1)	165 (89,7)
Finanzielle Schwierigkeiten	348 (93,3)	165 (89,7)

Datenschnitt: 11.01.2022  
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

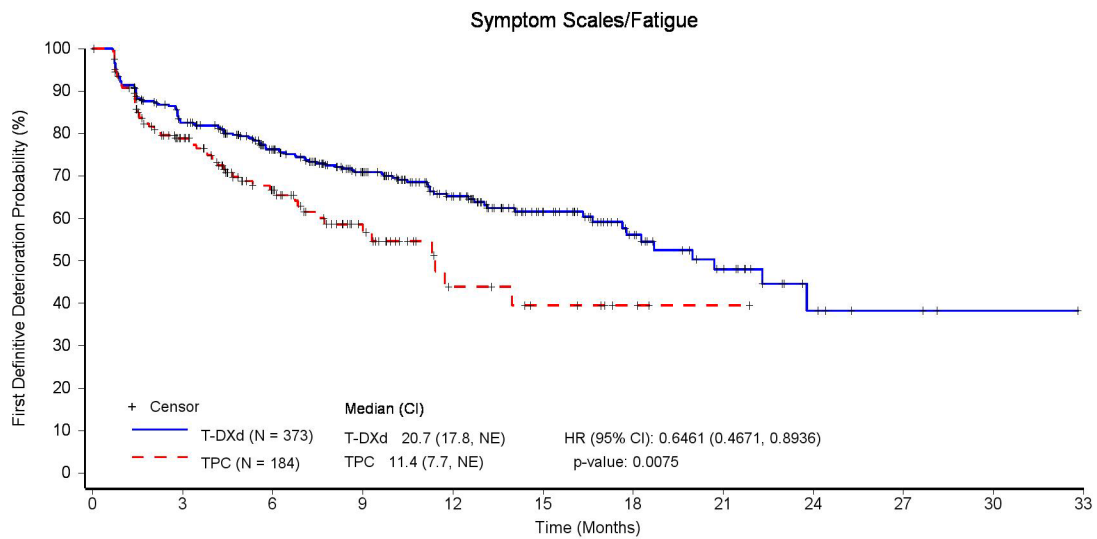
Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient\*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme erreicht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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Fatigue	119 (31,9)	20,7 [17,8; NB]	59 (32,1)	11,4 [7,7; NB]	0,65 [0,47; 0,89]	0,0075
Übelkeit und Erbrechen	187 (50,1)	7,5 [4,4; 10,4]	58 (31,5)	11,3 [8,6; 21,9]	1,57 [1,17; 2,12]	0,0030
Schmerz	128 (34,3)	18,2 [15,7; 23,0]	80 (43,5)	7,2 [4,7; 8,7]	0,43 [0,32; 0,57]	< 0,0001
Dyspnoe	122 (32,7)	21,7 [15,9; NB]	47 (25,5)	NE [9,4; NB]	0,87 [0,62; 1,23]	0,4410
Schlaflosigkeit	108 (29,0)	NE [18,3; NB]	60 (32,6)	10,0 [6,9; NB]	0,56 [0,41; 0,78]	0,0005
Appetitlosigkeit	160 (42,9)	13,6 [10,4; 22,3]	62 (33,7)	11,3 [8,5; NB]	1,00 [0,74; 1,34]	0,9563
Verstopfung	155 (41,6)	13,6 [10,1; NB]	55 (29,9)	11,3 [8,3; NB]	1,17 [0,85; 1,60]	0,3382
Diarrhö	101 (27,1)	NE [21,7; NB]	36 (19,6)	NE [11,4; NB]	1,06 [0,72; 1,56]	0,7750
Finanzielle Schwierigkeiten	79 (21,2)	28,1 [28,1; NB]	42 (22,8)	17,5 [11,3; NB]	0,59 [0,40; 0,87]	0,0074

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen bei den Symptomskalen Fatigue, Schmerz und den Items Schlaflosigkeit und Finanzielle Schwierigkeiten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd. Bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd vor. In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.



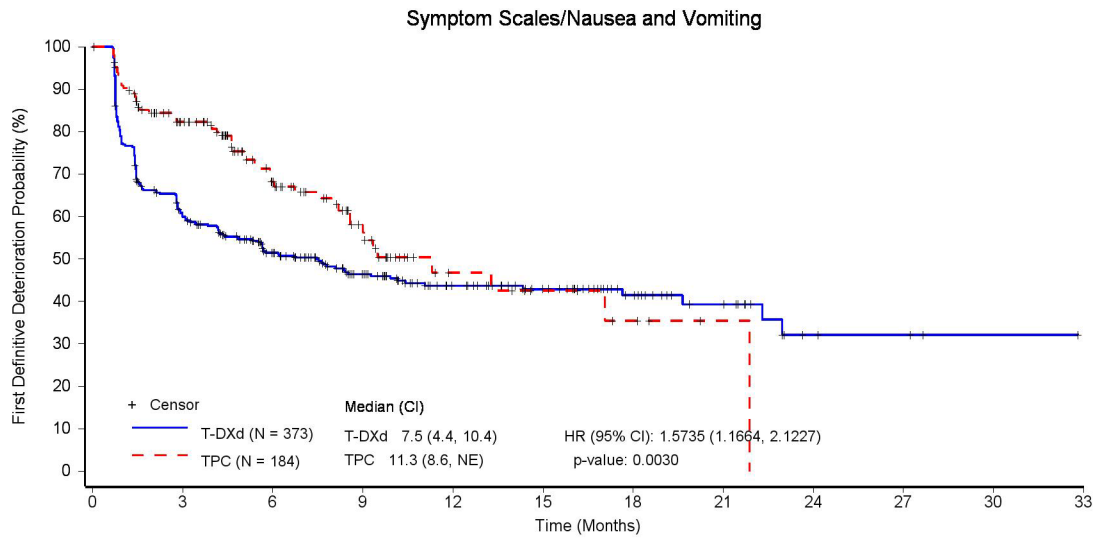
Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	272	214	166	108	64	36	20	6	3	1	0
TPC (N = 184)	184	105	59	30	11	7	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

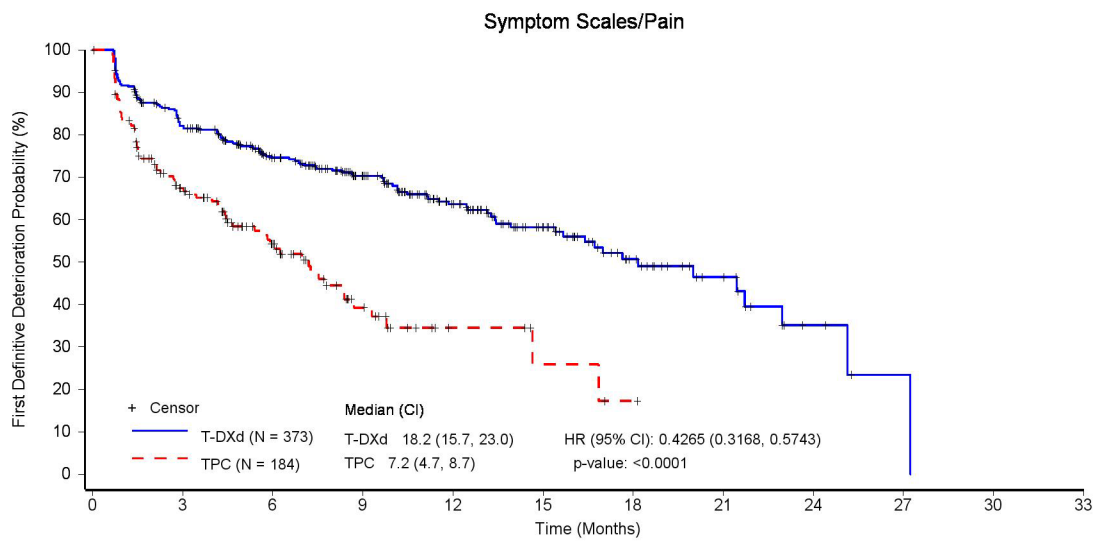




Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	198	141	97	65	48	28	17	4	3	1	0
TPC (N = 184)	184	111	62	32	11	7	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

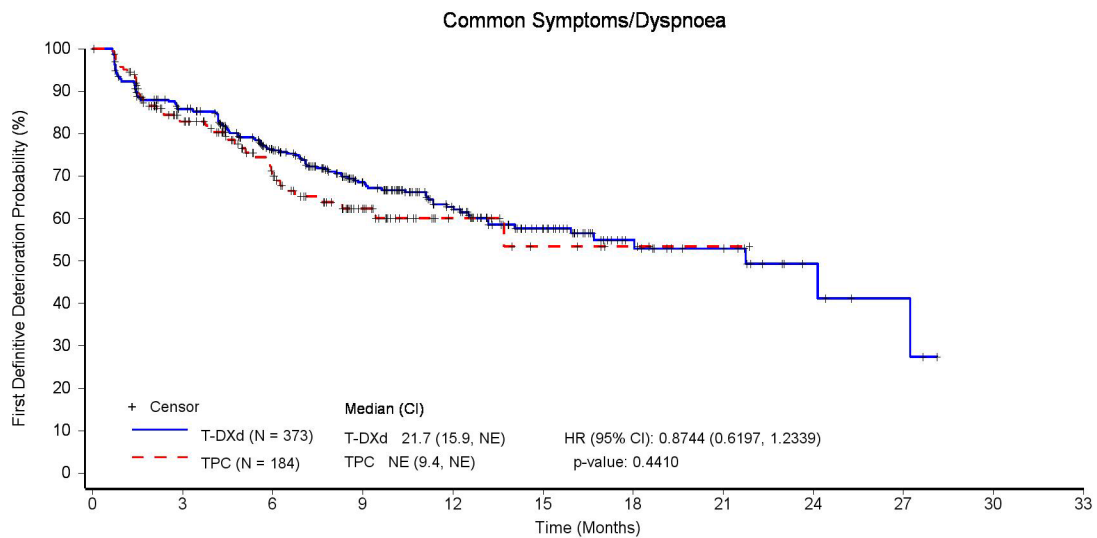


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	271	208	159	99	59	32	16	4	1	0	0
TPC (N = 184)	184	91	49	20	6	3	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

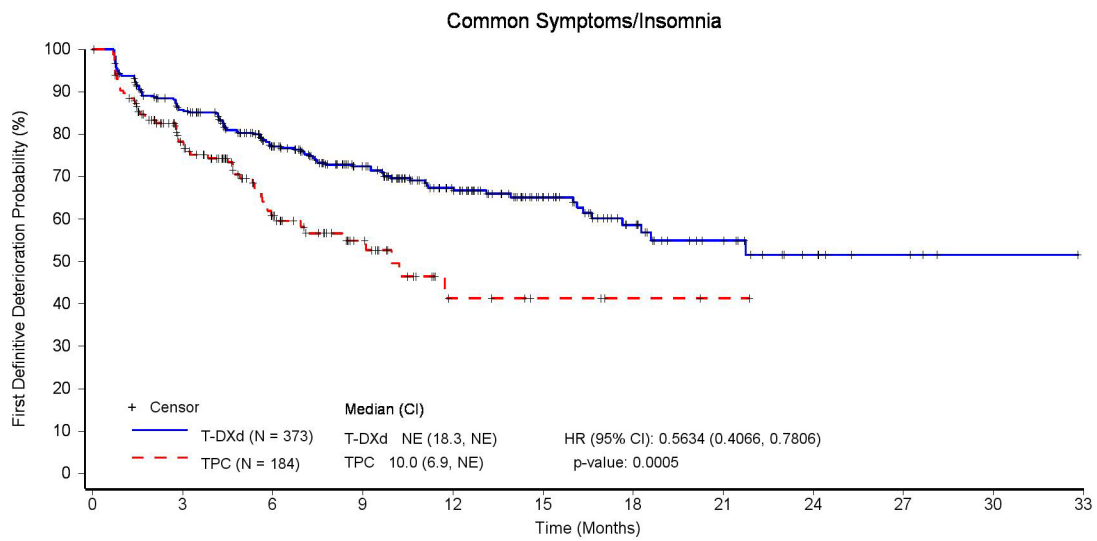


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	282	214	152	101	59	27	18	6	3	0	0
TPC (N = 184)	184	108	63	32	11	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

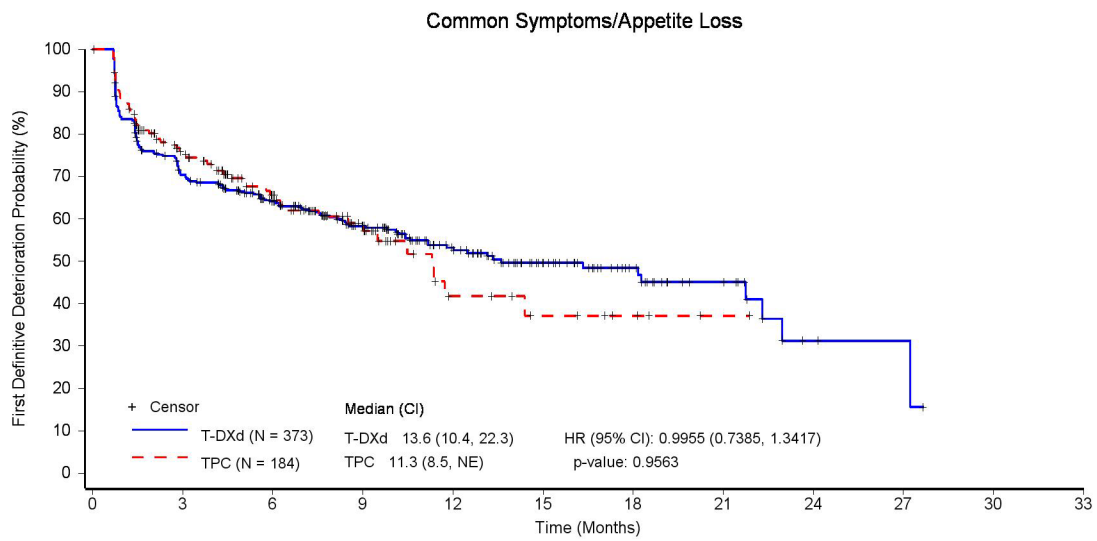


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	282	213	161	106	64	36	20	8	4	1	0
TPC (N = 184)	184	103	52	26	7	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

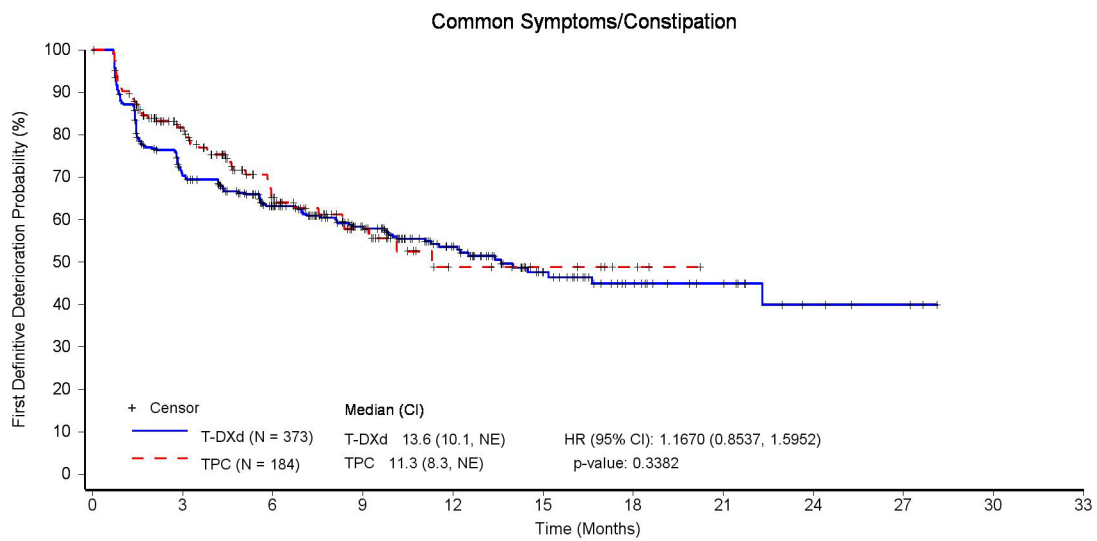


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	237	183	137	86	50	30	15	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	103	59	32	11	7	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

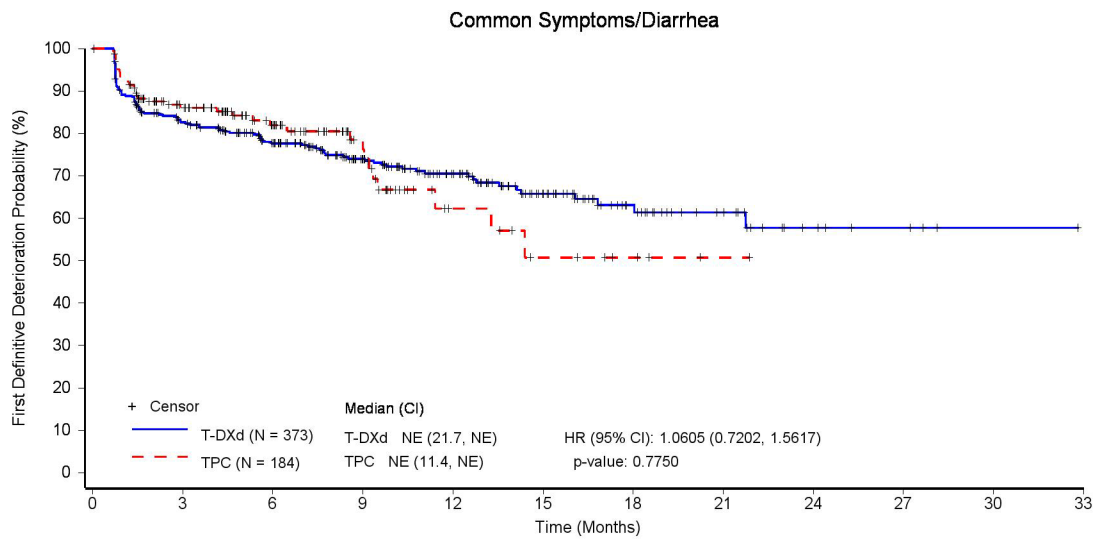


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	232	175	129	78	42	24	14	5	3	0	0
TPC (N = 184)	184	107	58	28	11	7	3	0	0	0	0	0

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

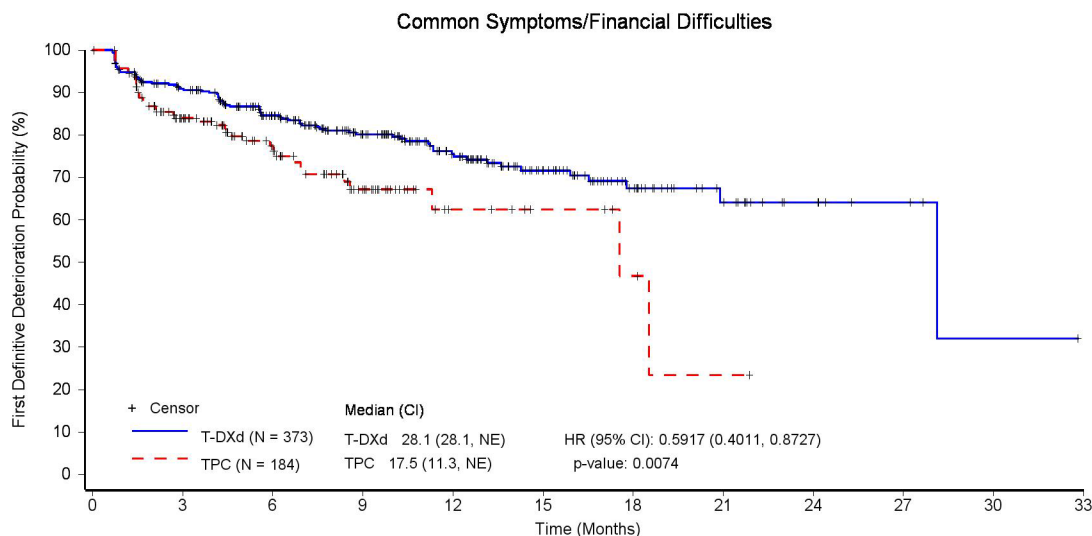


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	269	219	162	109	65	36	21	7	4	1	0
TPC (N = 184)	184	112	66	35	12	7	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	292	230	173	115	70	39	19	8	4	1	0
TPC (N = 184)	184	112	64	32	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

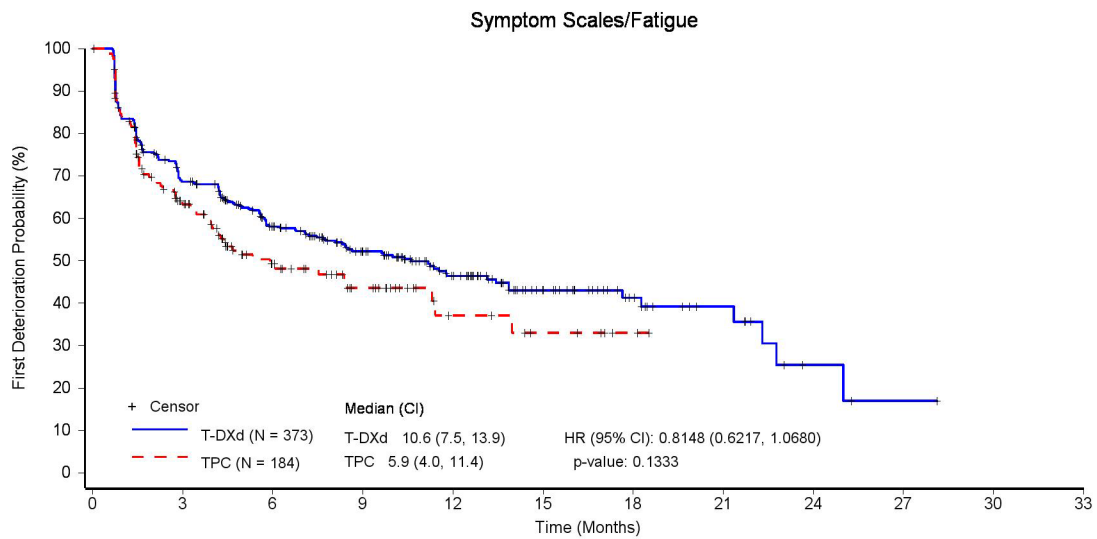
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Fatigue	176 (47,2)	10,6 [7,5; 13,9]	80 (43,5)	5,9 [4,0; 11,4]	0,81 [0,62; 1,07]	0,1333
Übelkeit und Erbrechen	258 (69,2)	1,5 [1,4; 1,7]	73 (39,7)	8,2 [6,0; 9,8]	2,08 [1,60; 2,70]	< 0,0001
Schmerz	188 (50,4)	9,2 [7,1; 11,1]	97 (52,7)	4,4 [2,7; 6,1]	0,62 [0,48; 0,80]	0,0002
Dyspnoe	164 (44,0)	12,5 [8,3; 20,9]	74 (40,2)	6,7 [5,1; 13,7]	0,80 [0,60; 1,05]	0,1092



DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Schlaflosigkeit	149 (39,9)	16,0 [10,6; 18,6]	85 (46,2)	5,4 [4,2; 7,0]	0,52 [0,40; 0,69]	< 0,0001
Appetitlosigkeit	215 (57,6)	5,1 [3,5; 7,2]	80 (43,5)	6,5 [5,0; 9,8]	1,19 [0,92; 1,54]	0,1976
Verstopfung	219 (58,7)	4,2 [2,9; 5,6]	82 (44,6)	5,9 [4,4; 8,4]	1,12 [0,87; 1,46]	0,3794
Diarrhö	173 (46,4)	9,6 [7,0; 16,1]	56 (30,4)	13,3 [9,0; NB]	1,42 [1,04; 1,92]	0,0254
Finanzielle Schwierigkeiten	106 (28,4)	NE [NB; NB]	48 (26,1)	18,5 [11,3; NB]	0,77 [0,54; 1,09]	0,1405

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei der Symptomskala Schmerz und dem Item Schlaflosigkeit statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd. Bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen und dem Item Diarrhö zeigen sich zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten T-DXd. In der Skala Fatigue zeigt sich bei der Analyse der Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DXd (siehe Anhang 4-G). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

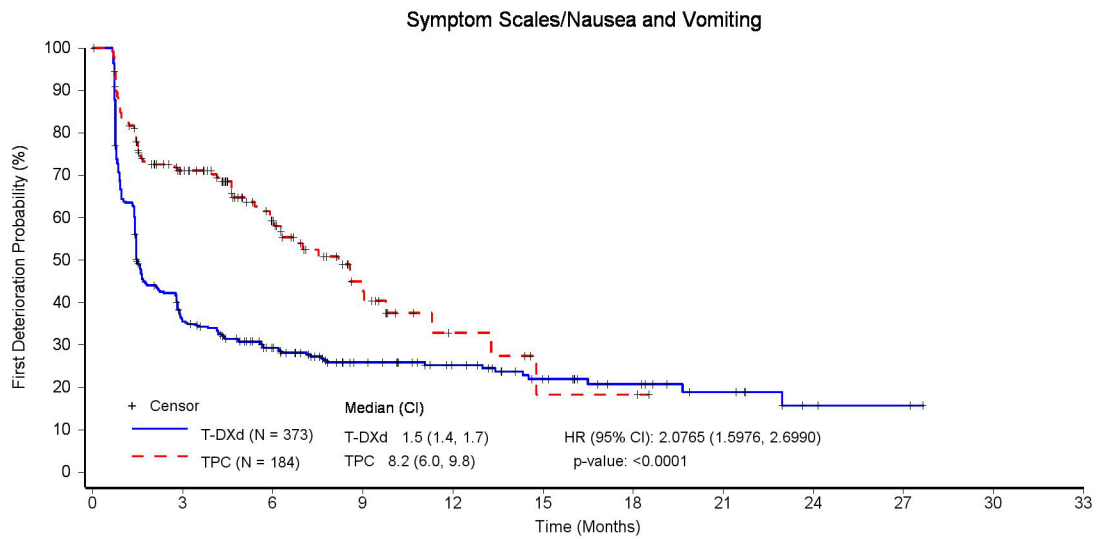


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	226	164	122	75	40	21	11	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	84	43	25	10	6	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

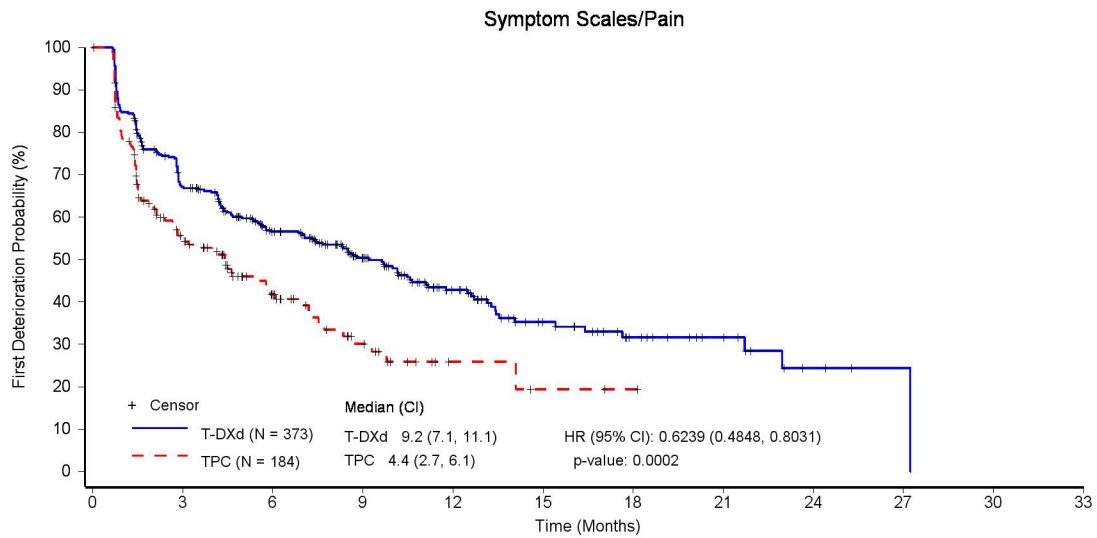
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	116	77	48	36	23	15	9	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	94	50	20	6	2	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

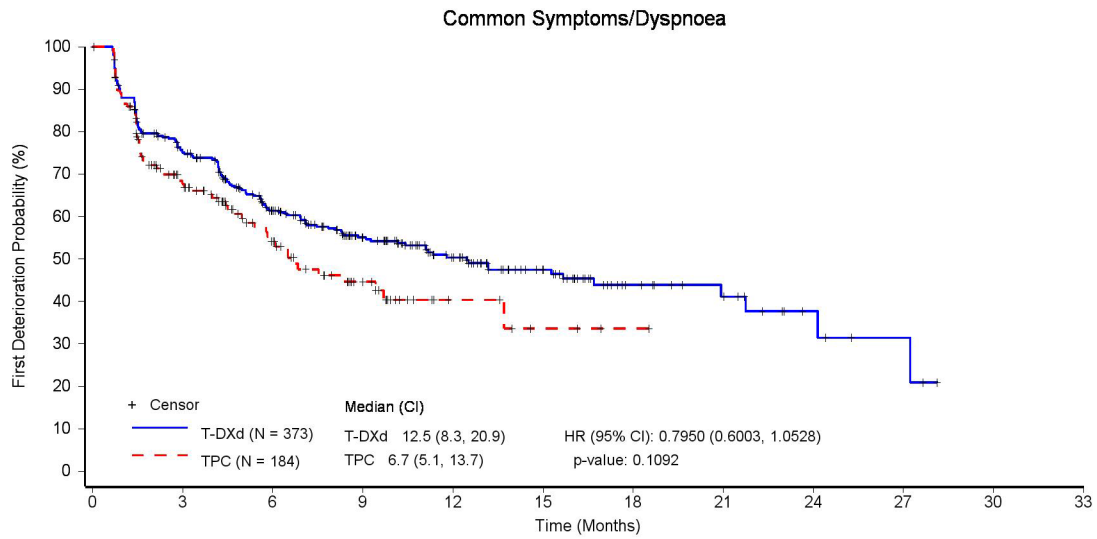


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	220	156	108	62	33	20	12	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	78	38	17	4	2	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

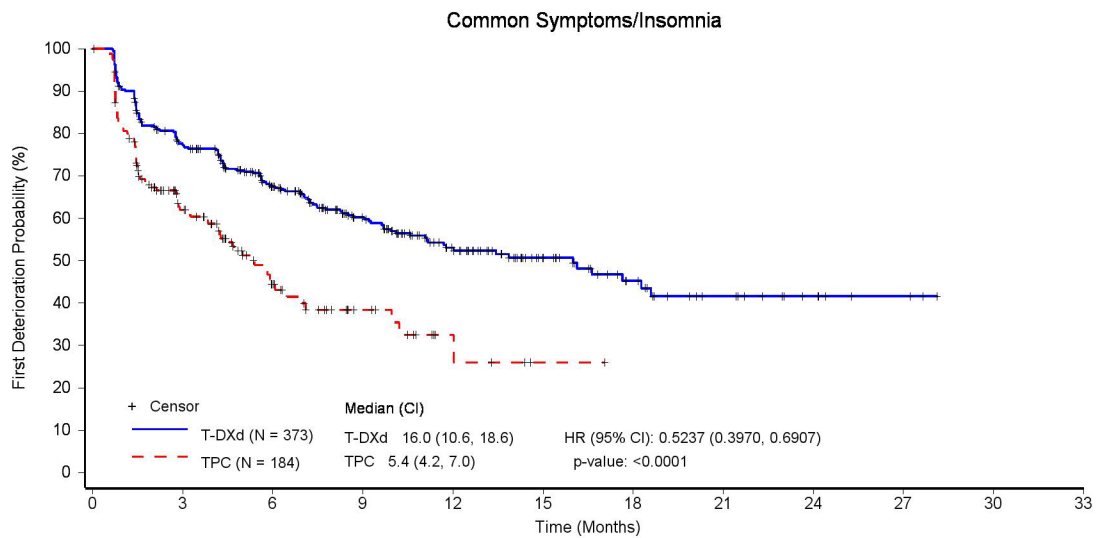


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	248	172	123	81	50	23	15	6	3	0	0
TPC (N = 184)	184	89	47	24	7	3	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

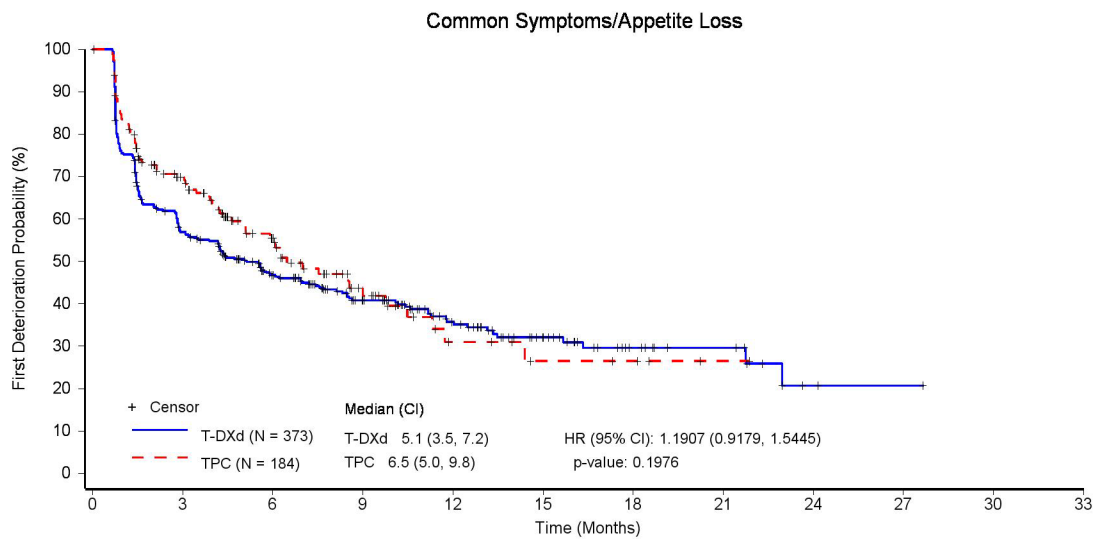


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	255	187	130	82	47	27	14	7	3	0	0
TPC (N = 184)	184	80	35	15	5	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

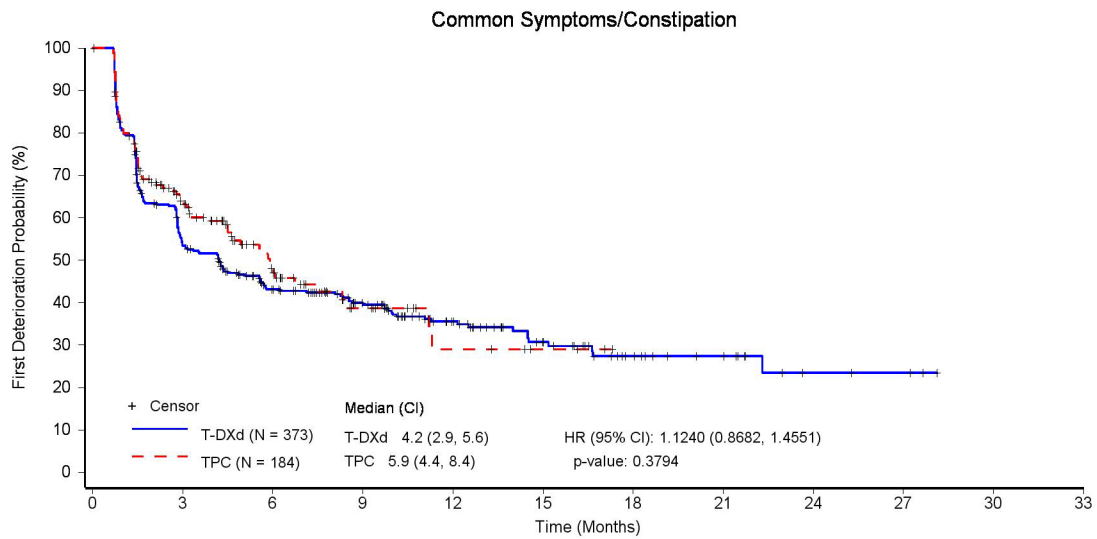


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	192	132	92	55	32	16	10	2	1	0	0
TPC (N = 184)	184	94	50	23	9	5	4	1	0	0	0	0

**Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



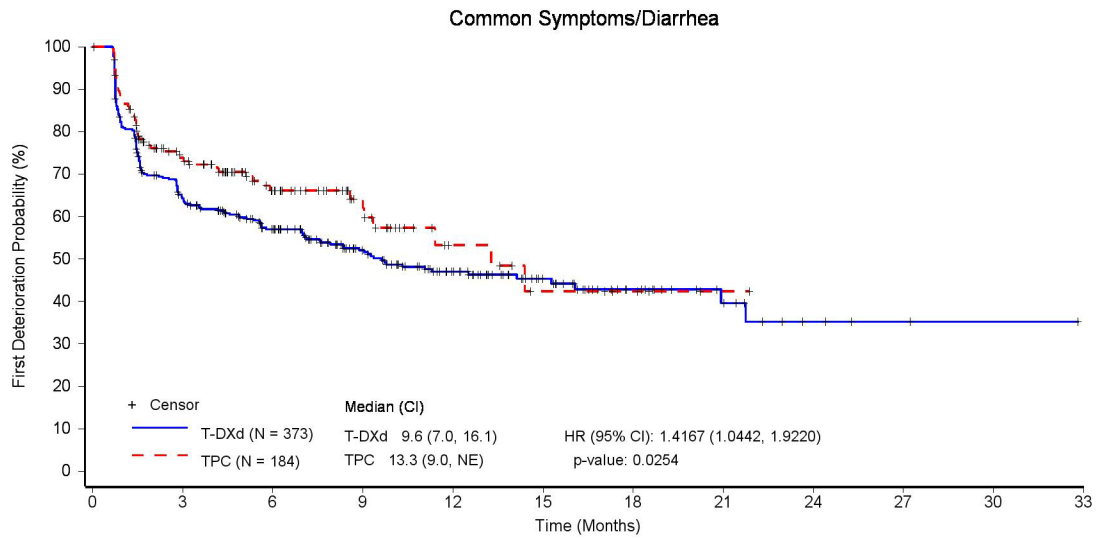
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	177	120	92	56	33	18	12	4	3	0	0
TPC (N = 184)	184	83	42	16	6	3	0	0	0	0	0	0

**Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



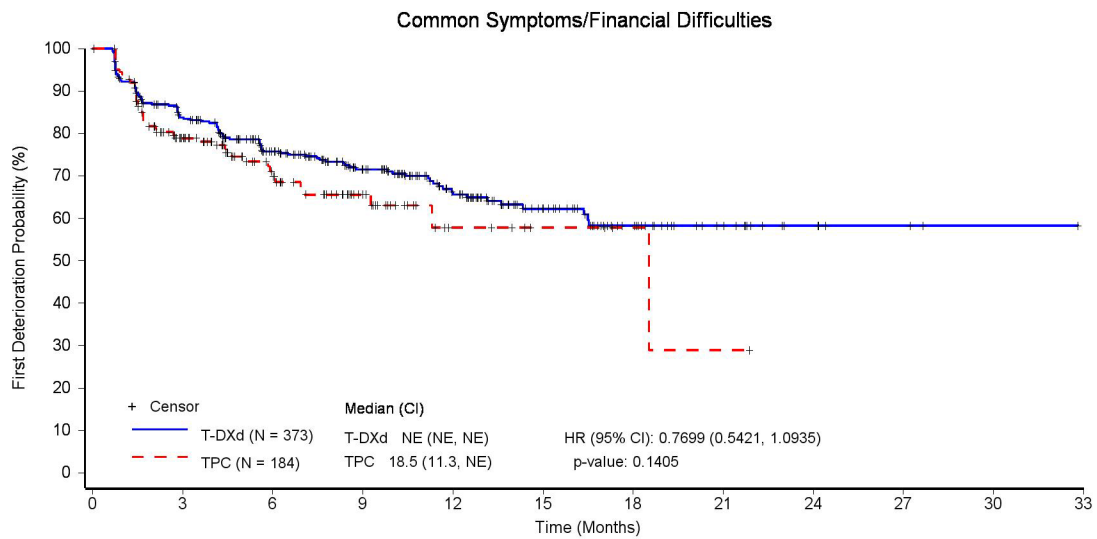


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	209	159	110	71	40	22	12	4	2	1	0
TPC (N = 184)	184	95	53	29	11	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	269	204	152	99	58	33	15	6	3	1	0
TPC (N = 184)	184	104	57	28	8	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

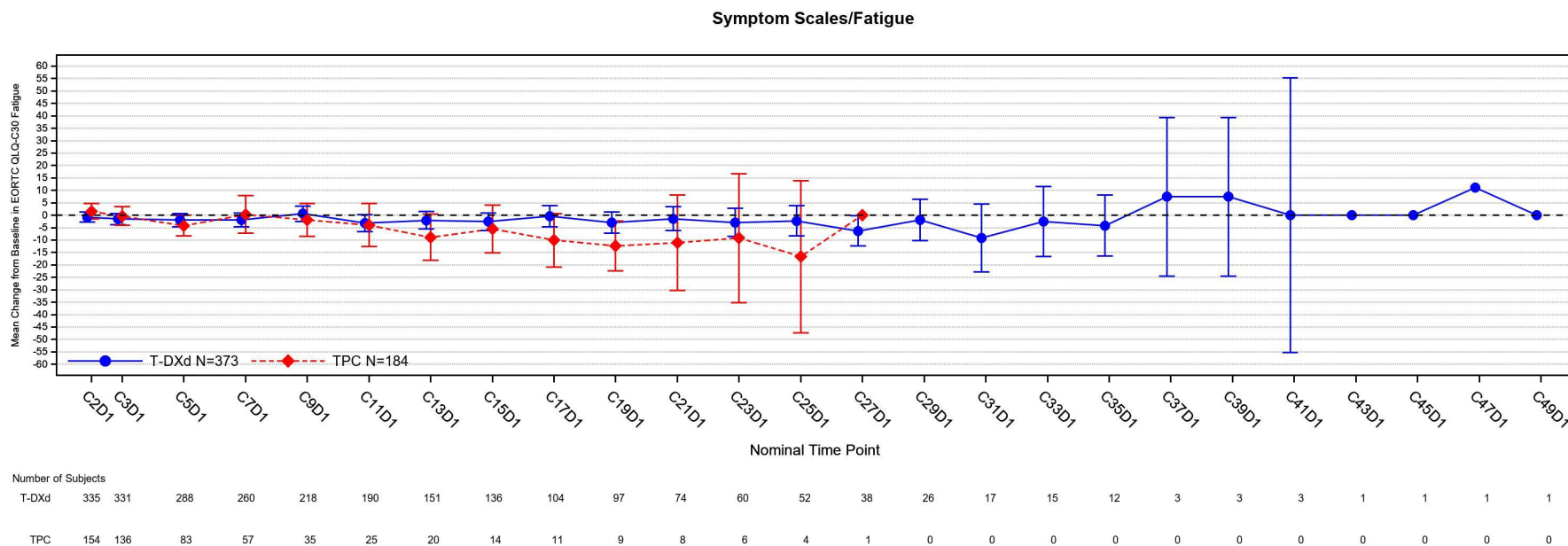


Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

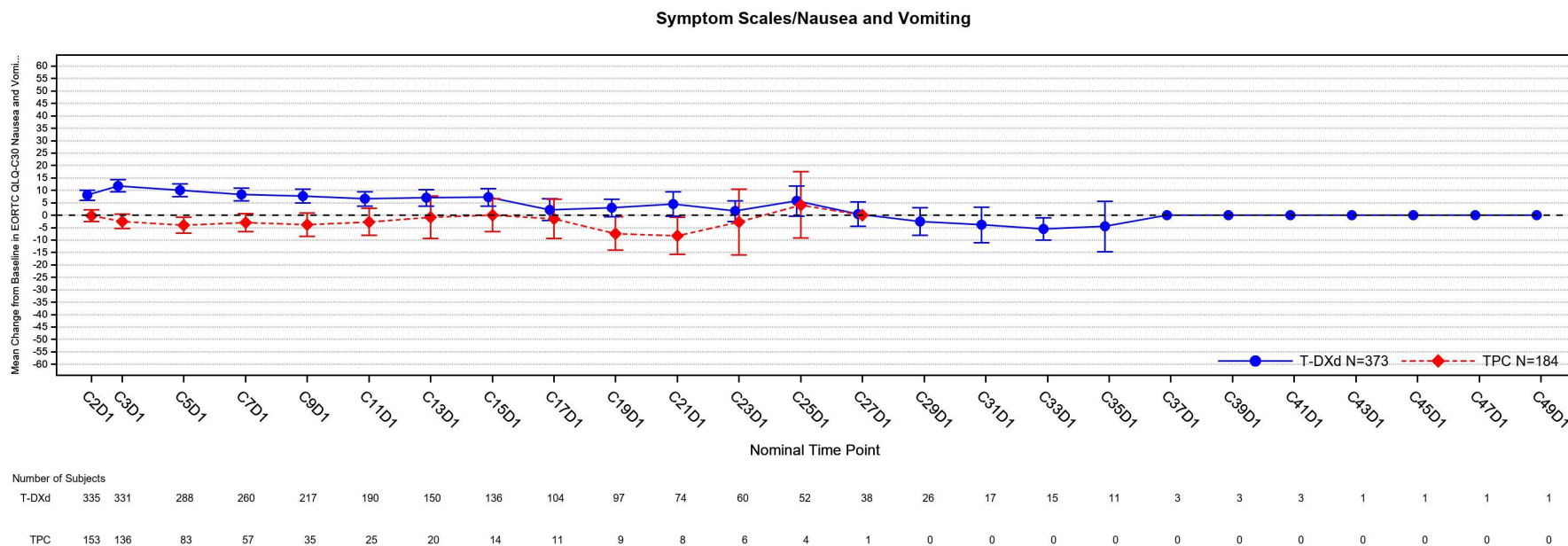


Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

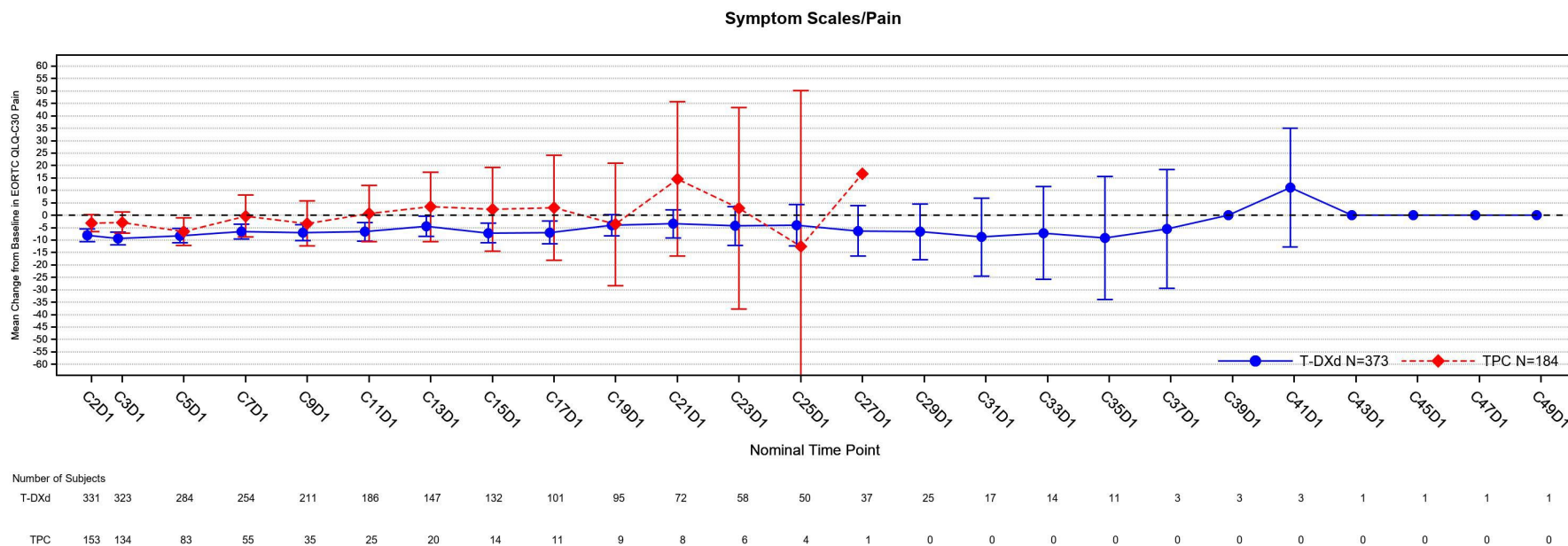


Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

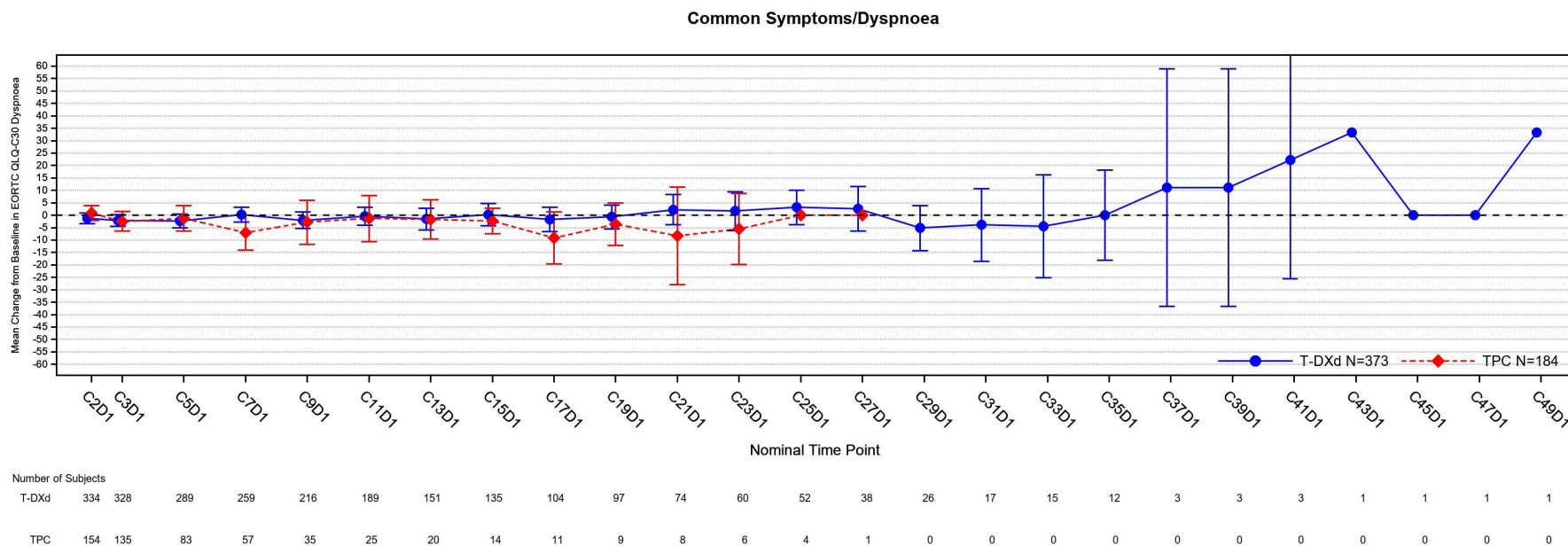


Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

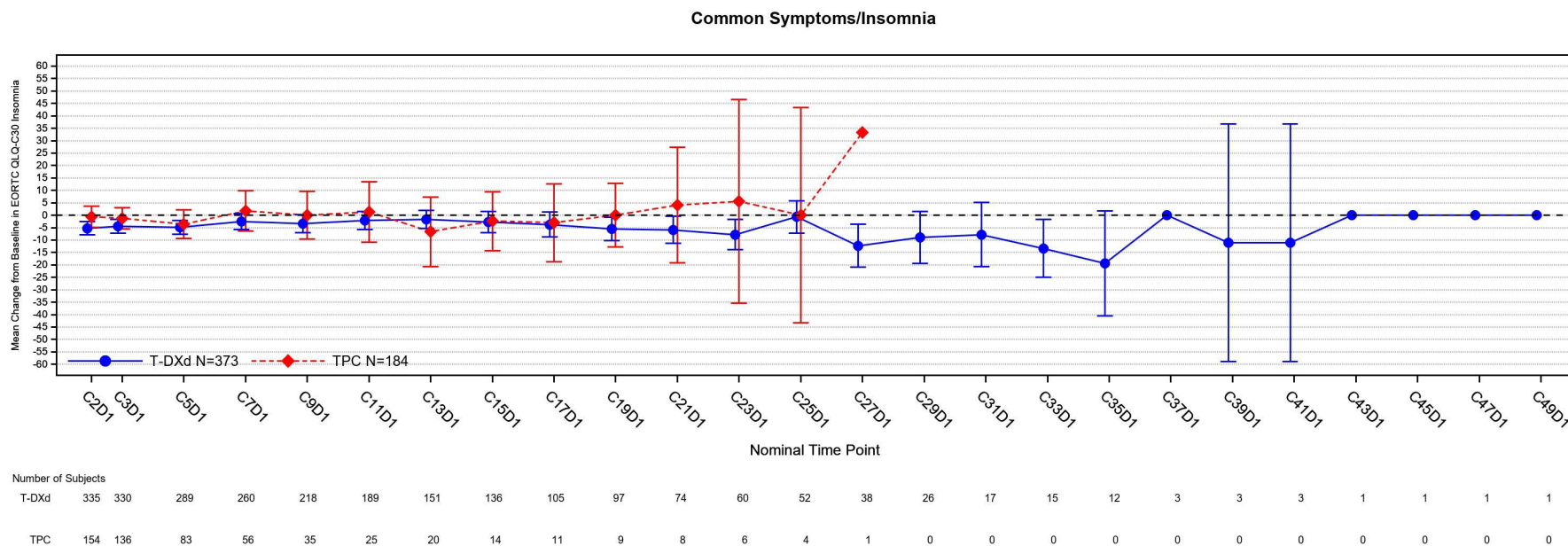


Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

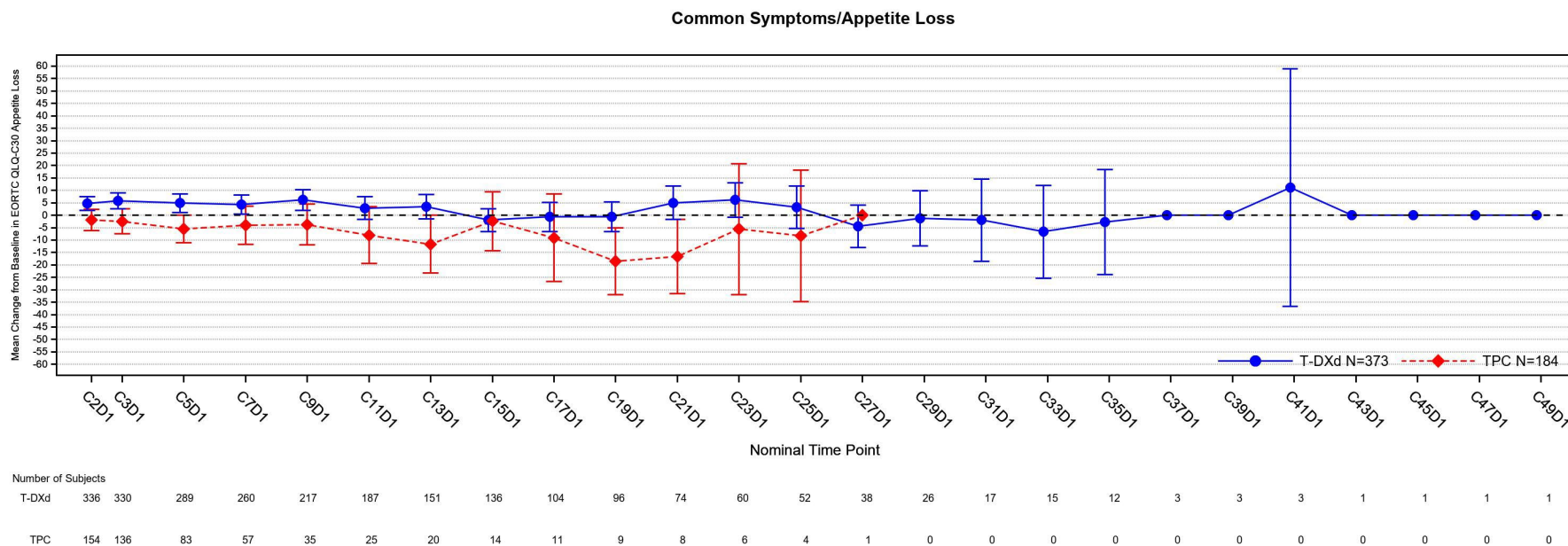


Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



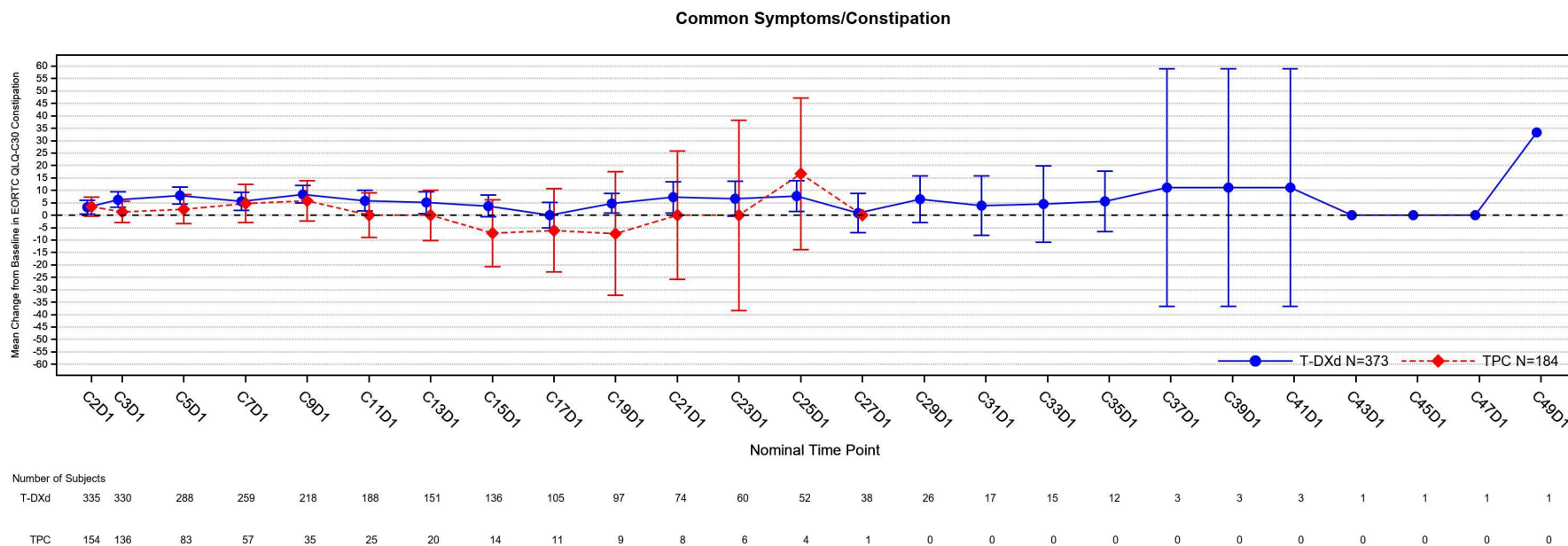


Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

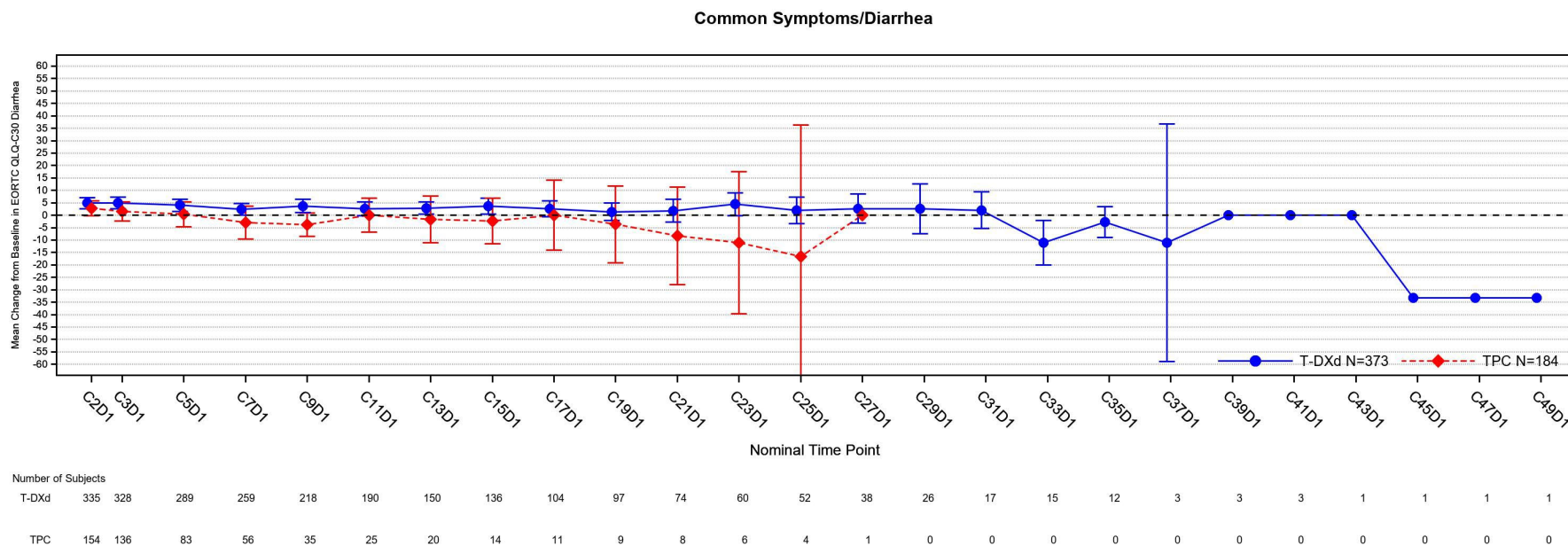


Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

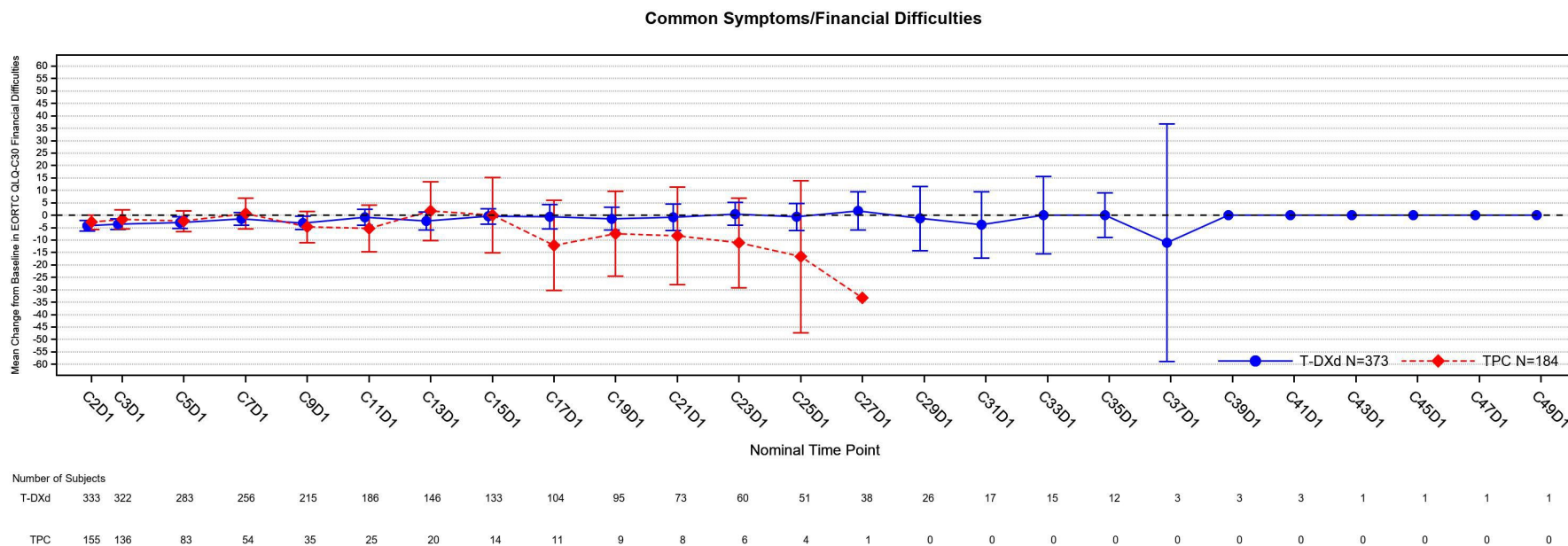


Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Folgenden wird der Rücklauf für den gesamten Fragebogen dargestellt. Getrennte Rücklaufquoten nach Skala bzw. Item befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184	
	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>
Baseline	362 (97,1)	362/373 (97,1)	171 (92,9)	171/184 (92,9)
Zyklus 2	336 (90,1)	336/355 (94,6)	154 (83,7)	154/159 (96,9)
Zyklus 3	321 (86,1)	321/328 (97,9)	132 (71,7)	132/137 (96,4)
Zyklus 5	279 (74,8)	279/301 (92,7)	83 (45,1)	83/93 (89,2)
Zyklus 7	256 (68,6)	256/267 (95,9)	55 (29,9)	55/66 (83,3)
Zyklus 9	217 (58,2)	217/233 (93,1)	34 (18,5)	34/42 (81,0)
Zyklus 11	189 (50,7)	189/200 (94,5)	25 (13,6)	25/29 (86,2)
Zyklus 13	148 (39,7)	148/162 (91,4)	20 (10,9)	20/21 (95,2)
Zyklus 15	131 (35,1)	131/141 (92,9)	13 (7,1)	13/13 (100,0)
Zyklus 17	103 (27,6)	103/116 (88,8)	10 (5,4)	10/10 (100,0)
Zyklus 19	90 (24,1)	90/100 (90,0)	9 (4,9)	9/10 (90,0)
Zyklus 21	73 (19,6)	73/82 (89,0)	8 (4,3)	8/9 (88,9)
Zyklus 23	58 (15,5)	58/66 (87,9)	6 (3,3)	6/6 (100,0)
Zyklus 25	48 (12,9)	48/56 (85,7)	4 (2,2)	4/4 (100,0)
Zyklus 27	37 (9,9)	37/39 (94,9)	1 (0,5)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	26 (7,0)	26/29 (89,7)	0	0
Zyklus 31	17 (4,6)	17/21 (81,0)	0	0
Zyklus 33	15 (4,0)	15/17 (88,2)	0	0
Zyklus 35	12 (3,2)	12/13 (92,3)	0	0
Zyklus 37	3 (0,8)	3/6 (50,0)	0	0
Zyklus 39	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 41	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 43	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 45	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 47	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 49	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Behandlungsende	254 (68,1)	254/284 (89,4)	133 (72,3)	133/156 (85,3)
40-Tage-Follow-up	89 (23,9)	89/110 (80,9)	60 (32,6)	60/74 (81,1)
3-Monats-Follow-up	140 (37,5)	140/140 (100,0)	76 (41,3)	76/76 (100,0)
a: Visitenzeitraum wie im SAP definiert				
b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), von denen zur entsprechenden Visite erwartet wurde, den				

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
Fragebogen auszufüllen c: Anzahl und Anteil Patient*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan		

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.7 Morbidität – EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen 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 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	Das Instrument EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und stellt eine Erweiterung des EORTC QLQ-BR23 dar. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde. Das Instrument EORTC QLQ-BR23 umfasst acht Skalen: Neben den vier Funktionsskalen werden vier krankheitsspezifische Kategorien (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome) anhand von Symptomskalen erhoben. Der EORTC QLQ-BR45 wurde zu Beginn der Behandlungszyklen 1-3, danach alle zwei Zyklen, zum Behandlungsende, 40 (+ 7) Tage nach Behandlungsende und 3 Monate ( $\pm 14$ Tage) nach Behandlungsende erhoben. Die folgenden Symptomskalen werden im Abschnitt Morbidität dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen der systemischen Therapie</li> <li>• Verärgert durch Haarausfall</li> <li>• Armsymptome</li> <li>• Brustsymptome</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Die statistische Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 erfolgte analog zur EQ-5D-5L VAS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Zusätzlich zu den dargestellten Ergebnissen mit der Schwelle von 15 Punkten wurden Analysen mit einer Schwelle von 10 Punkten durchgeführt. Diese sind in Anhang 4-G abgelegt.
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 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 EORTC QLQ-BR45 als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
	n (%)	n (%)
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	350 (93,8)	164 (89,1)
Brustsymptome	343 (92,0)	163 (88,6)
Armsymptome	350 (93,8)	163 (88,6)
Verärgert durch Haarausfall	79 (21,2)	35 (19,0)

Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; 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 erreicht wurde (mit Ausnahme der Skala Verärgert durch Haarausfall, die nur für Patient\*innen mit Haarausfall erhoben wurde).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

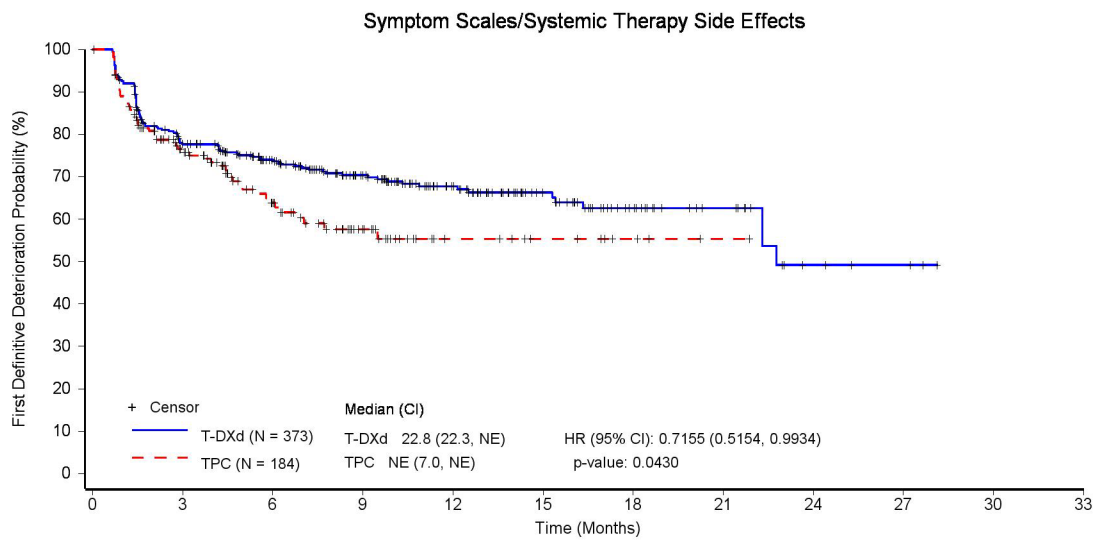
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	109 (29,2)	22,8 [22,3; NB]	57 (31,0)	NE [7,0; NB]	0,72 [0,52; 0,99]	0,0430
Brustsymptome	62 (16,6)	NE [NB; NB]	22 (12,0)	NE [NB; NB]	0,88 [0,53; 1,45]	0,6177
Armsymptome	67 (18,0)	NE [NB; NB]	35 (19,0)	17,3 [12,3; NB]	0,57 [0,37; 0,87]	0,0085

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Verärgert durch Haarausfall	32 (8,6)	NE [7,4; NB]	11 (6,0)	NE [6,0; NB]	0,83 [0,40; 1,72]	0,6255

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bei der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 liegt in der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,52; 0,99],  $p = 0,0430$ ) und in der Skala Armsymptome (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87],  $p = 0,0085$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm vor. In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.



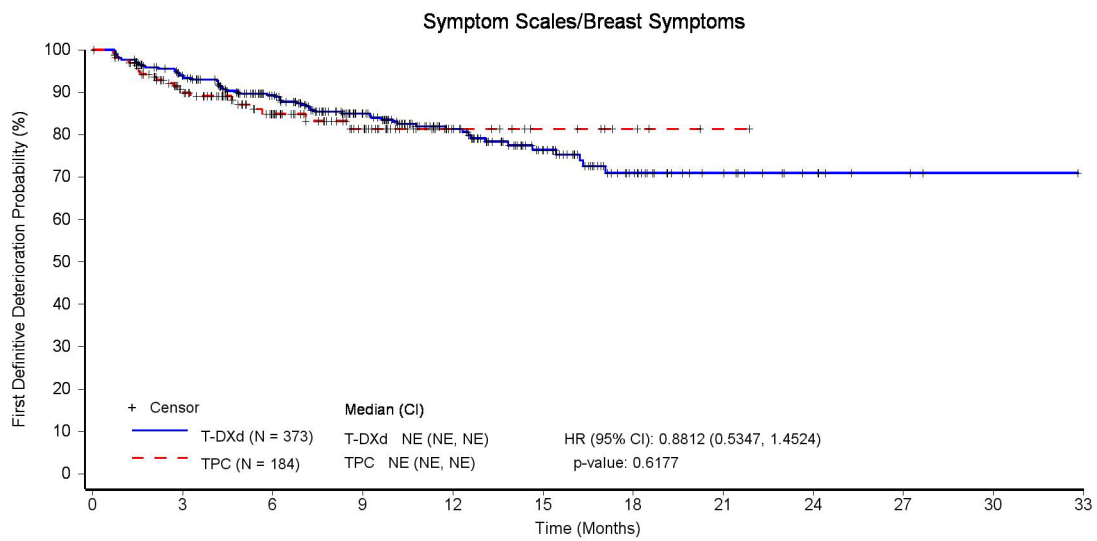


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	198	148	96	58	33	19	5	3	0	0
TPC (N = 184)	184	101	59	31	12	8	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

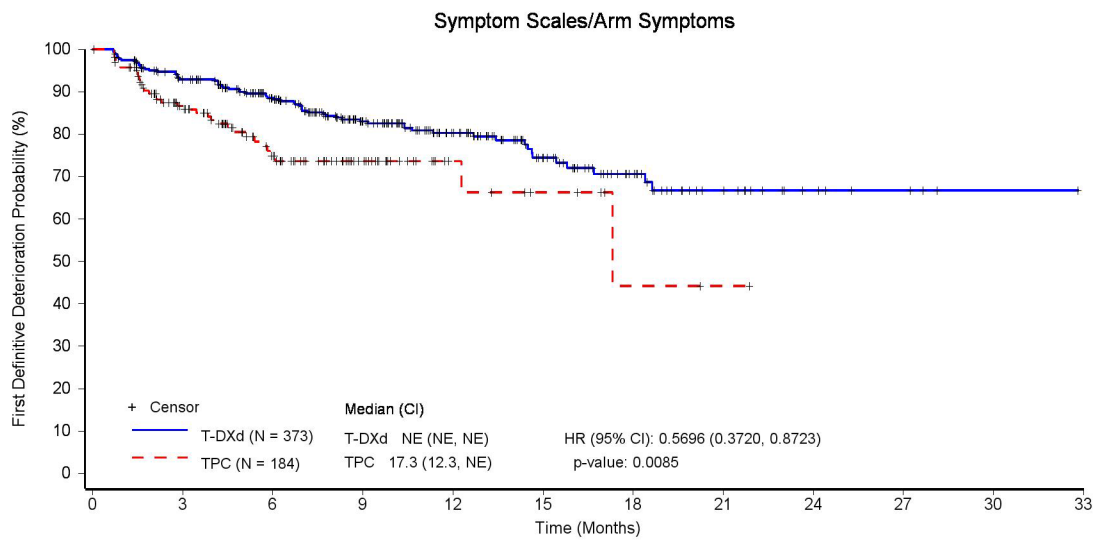


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	297	239	184	120	72	37	18	7	3	1	0
TPC (N = 184)	184	117	67	36	13	8	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

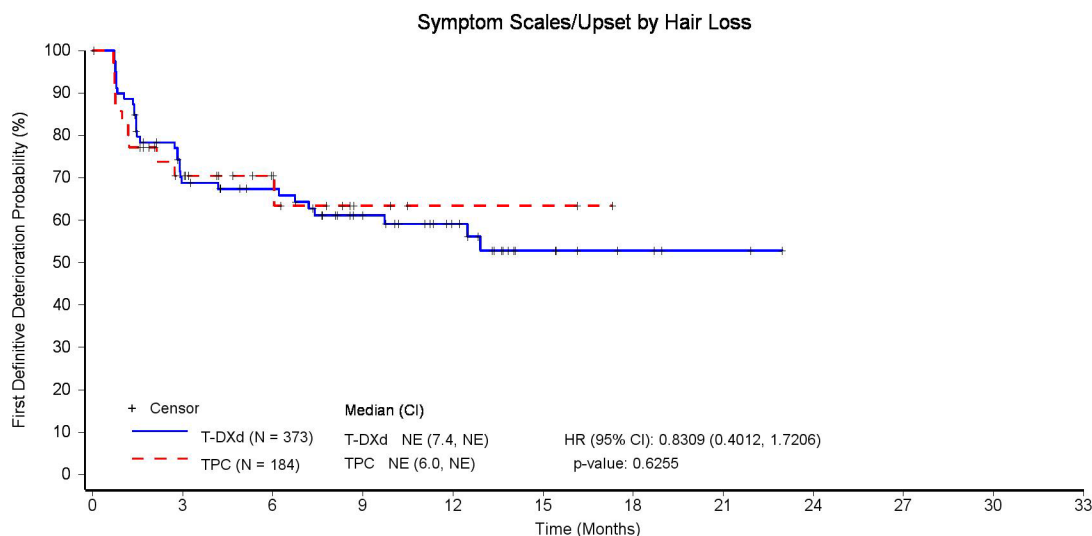


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	300	243	179	114	69	41	20	7	4	1	0
TPC (N = 184)	184	110	63	31	10	6	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	50	44	31	21	9	4	2	0	0	0	0
TPC (N = 184)	184	20	11	4	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

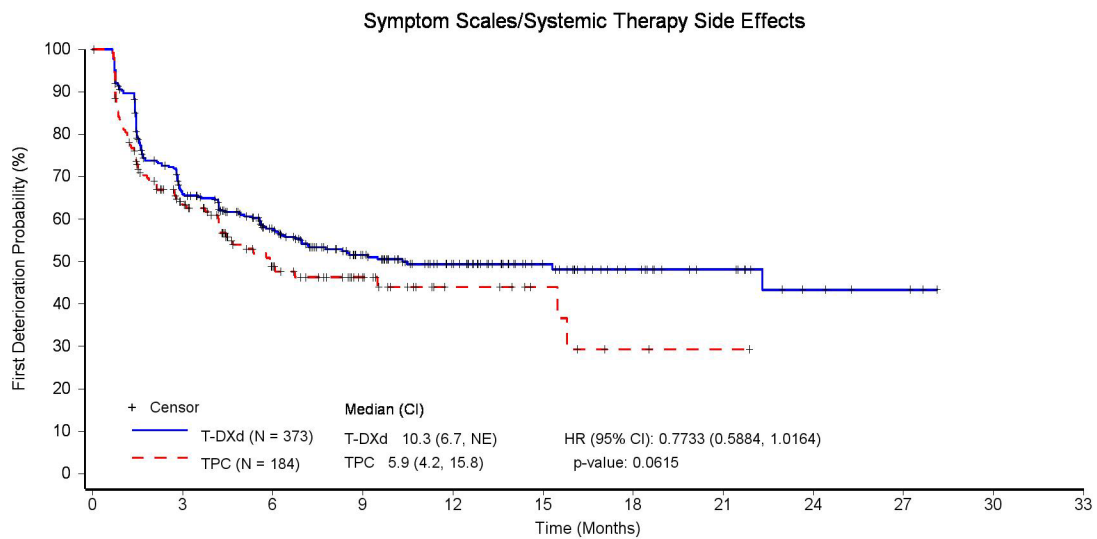
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	161 (43,2)	10,3 [6,7; NB]	79 (42,9)	5,9 [4,2; 15,8]	0,77 [0,59; 1,02]	0,0615
Brustsymptome	97 (26,0)	NE [20,3; NB]	37 (20,1)	NE [NB; NB]	0,93 [0,63; 1,38]	0,7331
Armsymptome	102 (27,3)	NE [NB; NB]	51 (27,7)	NE [7,0; NB]	0,64 [0,45; 0,90]	0,0103

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Verärgert durch Haarausfall	42 (11,3)	7,4 [2,9; NB]	16 (8,7)	NE [1,2; NB]	0,81 [0,43; 1,53]	0,5325
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

Auch bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich in der Symptomskala Armsymptome des EORTC QLQ-BR45 (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,90], p = 0,0103) ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm. In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

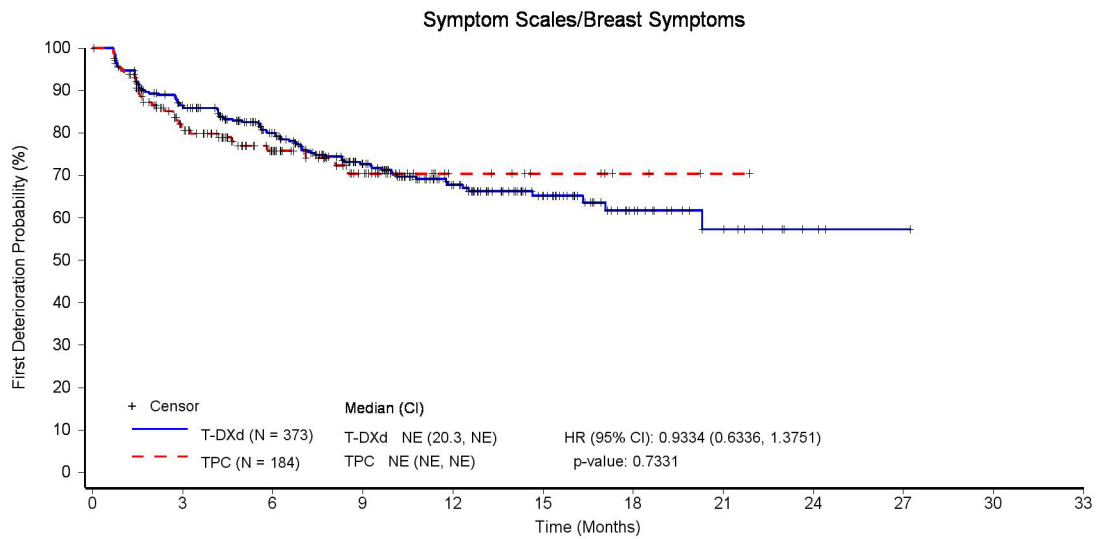


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	213	152	105	69	40	25	15	5	3	0	0
TPC (N = 184)	184	85	44	25	10	6	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

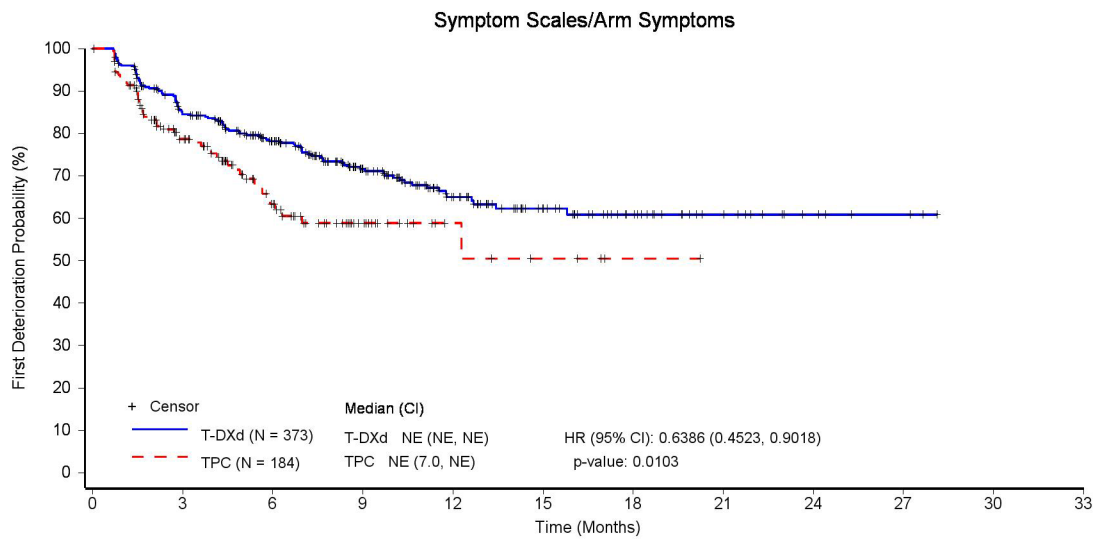


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	274	212	156	97	56	26	12	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	106	58	30	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



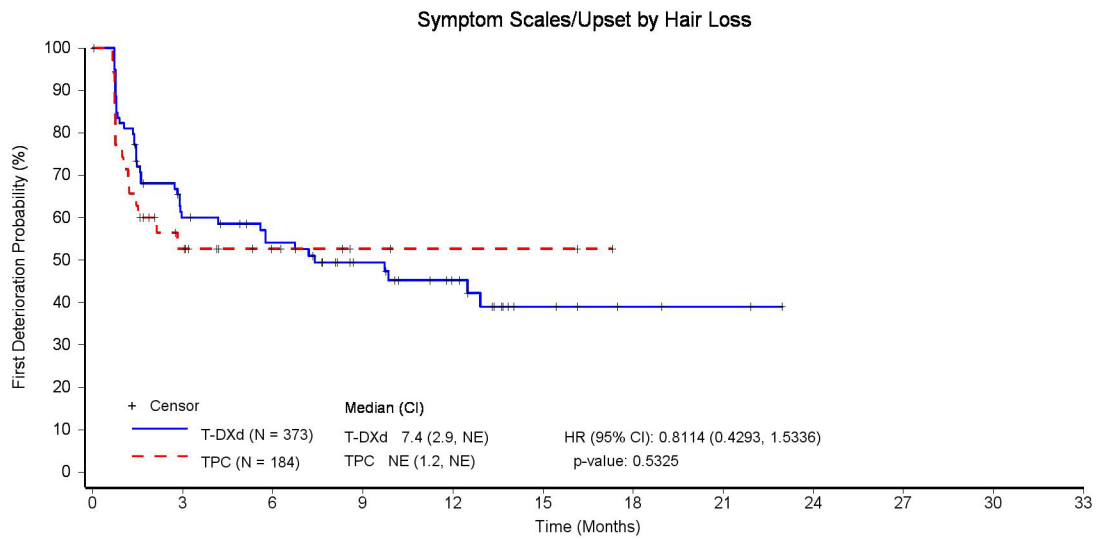
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	273	212	149	84	50	31	17	6	3	0	0
TPC (N = 184)	184	99	50	21	7	4	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes





Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	44	36	24	16	6	3	2	0	0	0	0
TPC (N = 184)	184	14	6	3	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgerter durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

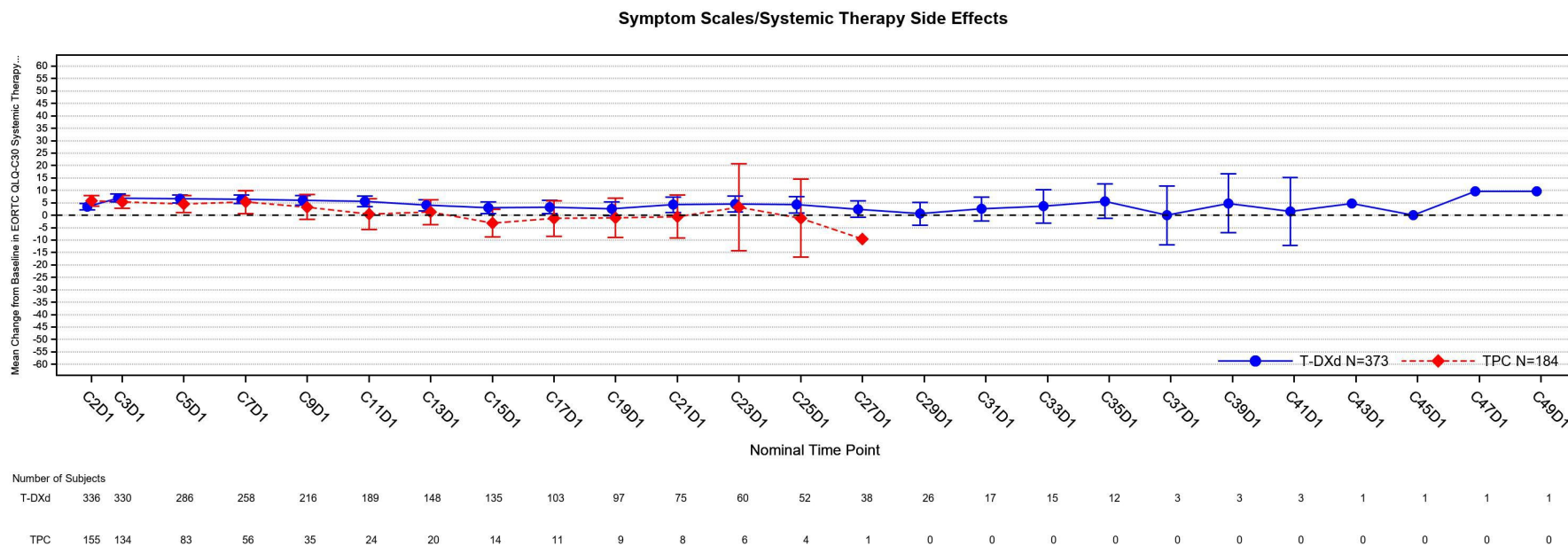


Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

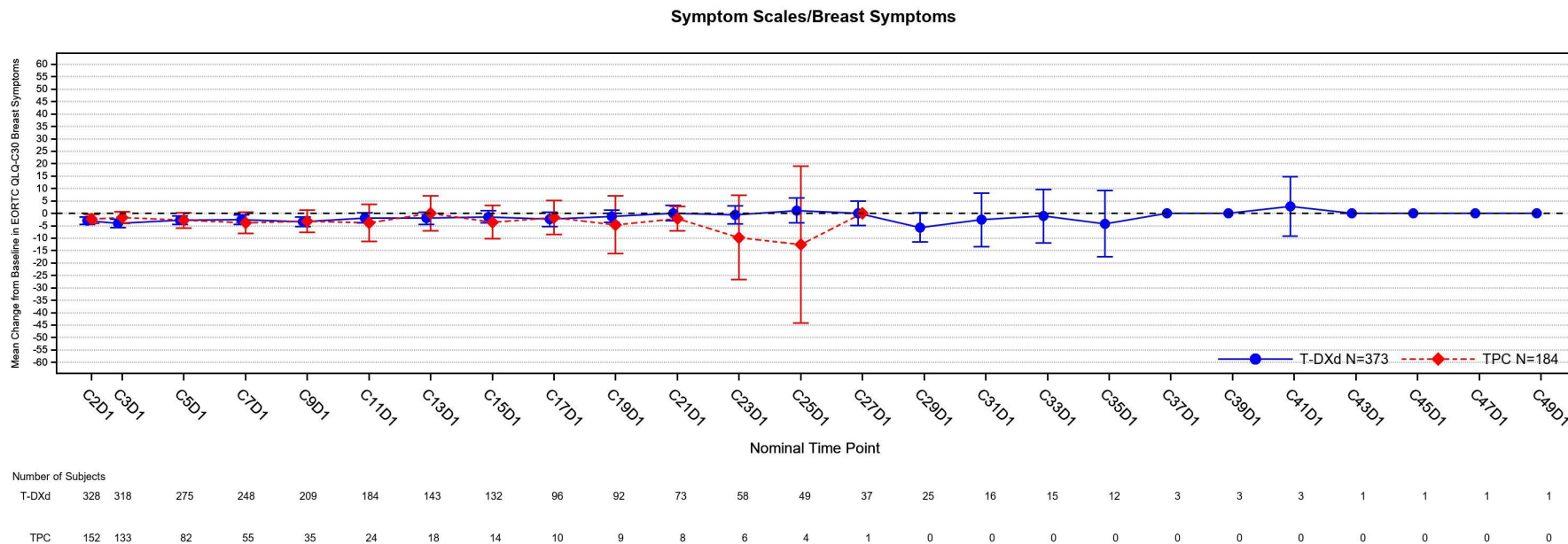


Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

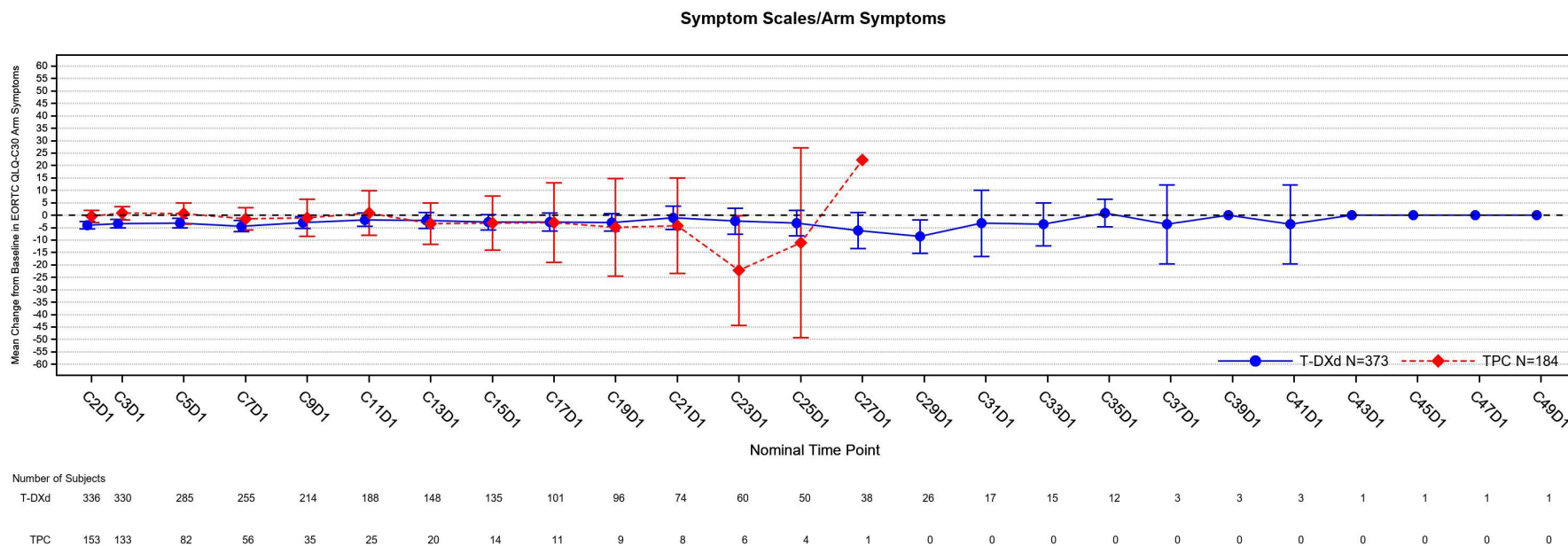


Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

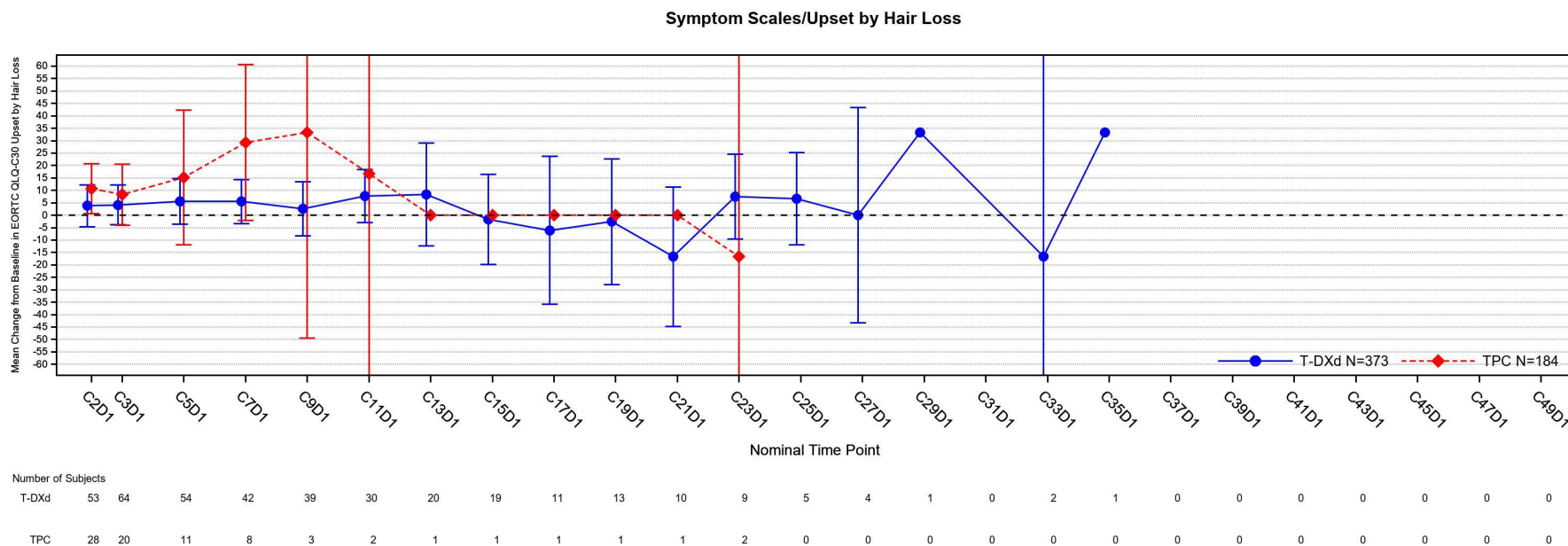


Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Folgenden wird der Rücklauf für den gesamten Fragebogen dargestellt. Getrennte Rücklaufquoten nach Skala bzw. Item befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184	
	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>
Baseline	360 (96,5)	360/373 (96,5)	170 (92,4)	170/184 (92,4)
Zyklus 2	337 (90,3)	337/355 (94,9)	154 (83,7)	154/159 (96,9)
Zyklus 3	322 (86,3)	322/328 (98,2)	132 (71,7)	132/137 (96,4)
Zyklus 5	279 (74,8)	279/301 (92,7)	83 (45,1)	83/93 (89,2)
Zyklus 7	257 (68,9)	257/267 (96,3)	55 (29,9)	55/66 (83,3)
Zyklus 9	216 (57,9)	216/233 (92,7)	34 (18,5)	34/42 (81,0)
Zyklus 11	188 (50,4)	188/200 (94,0)	25 (13,6)	25/29 (86,2)
Zyklus 13	147 (39,4)	147/162 (90,7)	20 (10,9)	20/21 (95,2)
Zyklus 15	132 (35,4)	132/141 (93,6)	13 (7,1)	13/13 (100,0)
Zyklus 17	103 (27,6)	103/116 (88,8)	10 (5,4)	10/10 (100,0)
Zyklus 19	90 (24,1)	90/100 (90,0)	9 (4,9)	9/10 (90,0)
Zyklus 21	74 (19,8)	74/82 (90,2)	8 (4,3)	8/9 (88,9)
Zyklus 23	58 (15,5)	58/66 (87,9)	6 (3,3)	6/6 (100,0)
Zyklus 25	48 (12,9)	48/56 (85,7)	4 (2,2)	4/4 (100,0)
Zyklus 27	37 (9,9)	37/39 (94,9)	1 (0,5)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	26 (7,0)	26/29 (89,7)	0	0
Zyklus 31	17 (4,6)	17/21 (81,0)	0	0
Zyklus 33	15 (4,0)	15/17 (88,2)	0	0
Zyklus 35	12 (3,2)	12/13 (92,3)	0	0
Zyklus 37	3 (0,8)	3/6 (50,0)	0	0
Zyklus 39	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 41	3 (0,8)	3/3 (100,0)	0	0
Zyklus 43	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 45	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 47	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Zyklus 49	1 (0,3)	1/1 (100,0)	0	0
Behandlungsende	255 (68,4)	255/284 (89,8)	133 (72,3)	133/156 (85,3)
40-Tage-Follow-up	89 (23,9)	89/110 (80,9)	60 (32,6)	60/74 (81,1)
3-Monats-Follow-up	140 (37,5)	140/140 (100,0)	76 (41,3)	76/76 (100,0)
a: Visitenzeitraum wie im SAP definiert				
b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), von denen zur entsprechenden Visite erwartet wurde, den				

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
Fragebogen auszufüllen c: Anzahl und Anteil Patient*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungssarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan		

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienenebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### **4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus 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 4-60: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6.  Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> Außerdem wird in diesem Abschnitt der globale Gesundheitsstatus dargestellt.
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-C30 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 EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen 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: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
	n (%)	n (%)
Globaler Gesundheitsstatus	350 (93,8)	164 (89,1)
Körperliche Funktion	351 (94,1)	165 (89,7)
Rollenfunktion	351 (94,1)	163 (88,6)
Emotionale Funktion	351 (94,1)	165 (89,7)
Kognitive Funktion	348 (93,3)	163 (88,6)
Soziale Funktion	347 (93,0)	165 (89,7)

Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; 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 erreicht wurde.

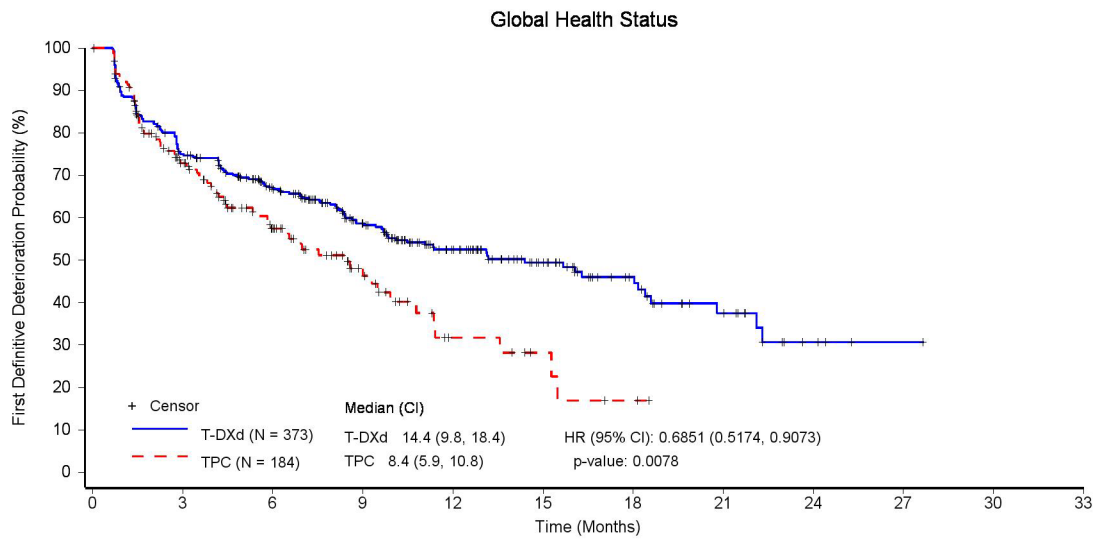
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Globaler Gesundheitsstatus	160 (42,9)	14,4 [9,8; 18,4]	77 (41,8)	8,4 [5,9; 10,8]	0,69 [0,52; 0,91]	0,0078
Körperliche Funktion	90 (24,1)	NE [NB; NB]	57 (31,0)	10,2 [7,9; NB]	0,48 [0,34; 0,68]	< 0,0001
Rollenfunktion	159 (42,6)	16,0 [9,8; 21,5]	86 (46,7)	5,8 [4,3; 7,7]	0,57 [0,44; 0,75]	< 0,0001
Emotionale Funktion	120 (32,2)	21,7 [16,7; NB]	48 (26,1)	11,7 [8,4; NB]	0,77 [0,54; 1,09]	0,1369
Kognitive Funktion	157 (42,1)	13,6 [10,8; 17,5]	82 (44,6)	6,9 [5,4; 9,0]	0,60 [0,46; 0,79]	0,0003

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Soziale Funktion	156 (41,8)	13,6 [11,3; 18,2]	88 (47,8)	6,0 [4,6; 7,9]	0,59 [0,45; 0,78]	0,0001

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bei der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Skalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion statistisch signifikante Vorteile für T-DXd. Auch im globalen Gesundheitsstatus liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91], p = 0,0078). Lediglich in der Skala Emotionale Funktion lässt sich kein statistisch signifikanter, sondern nur numerischer Vorteil für T-DXd nachweisen.

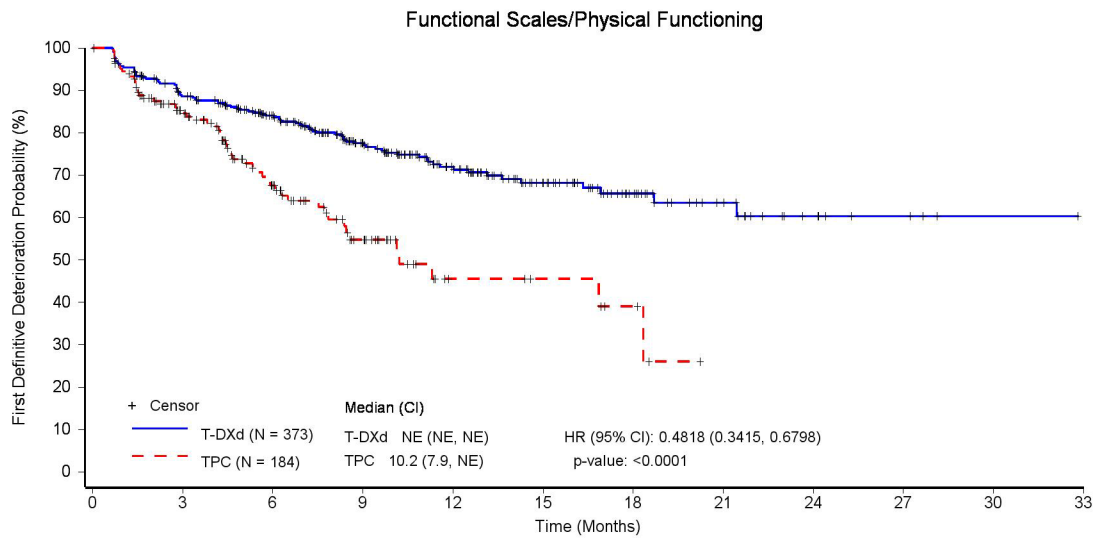


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	195	139	83	54	31	16	4	1	0	0
TPC (N = 184)	184	99	54	27	9	5	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

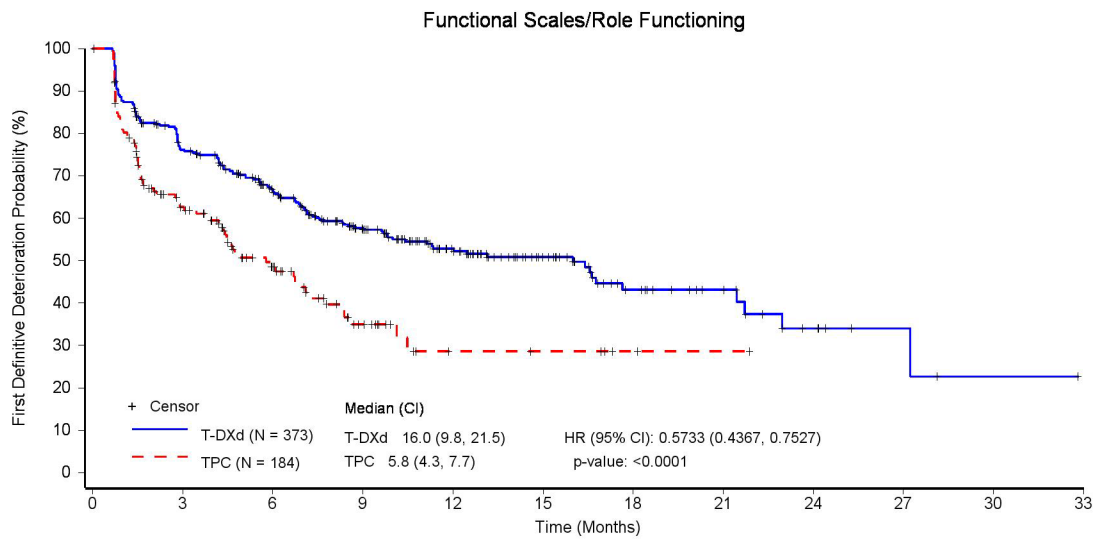


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	291	238	177	113	71	40	22	8	4	1	0
TPC (N = 184)	184	114	62	31	9	7	4	0	0	0	0	0

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

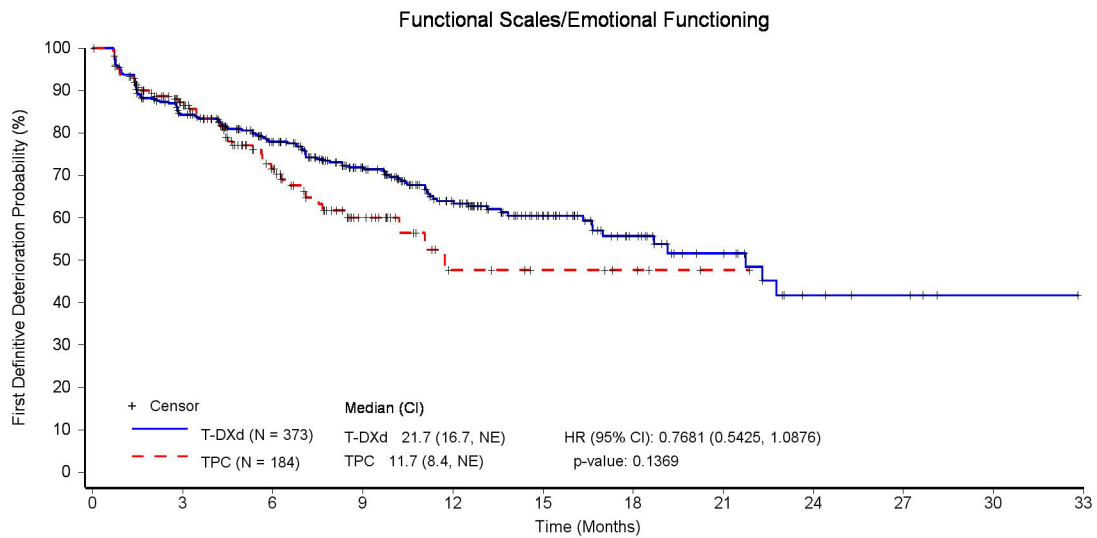


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	193	137	85	51	28	17	7	3	1	0
TPC (N = 184)	184	83	45	19	6	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

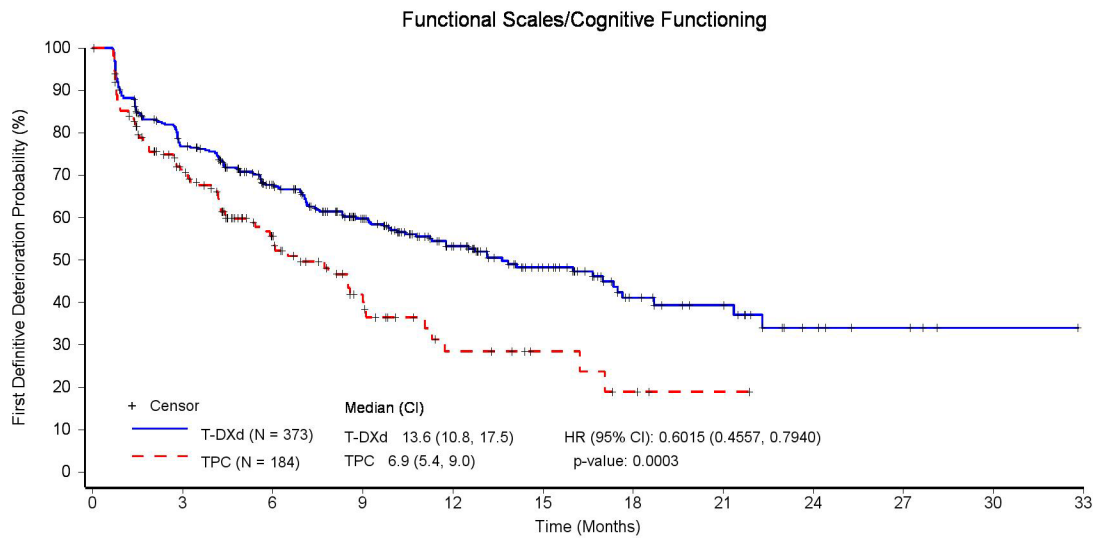
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	280	226	168	109	67	38	20	6	4	1	0
TPC (N = 184)	184	115	61	27	9	6	4	1	0	0	0	0

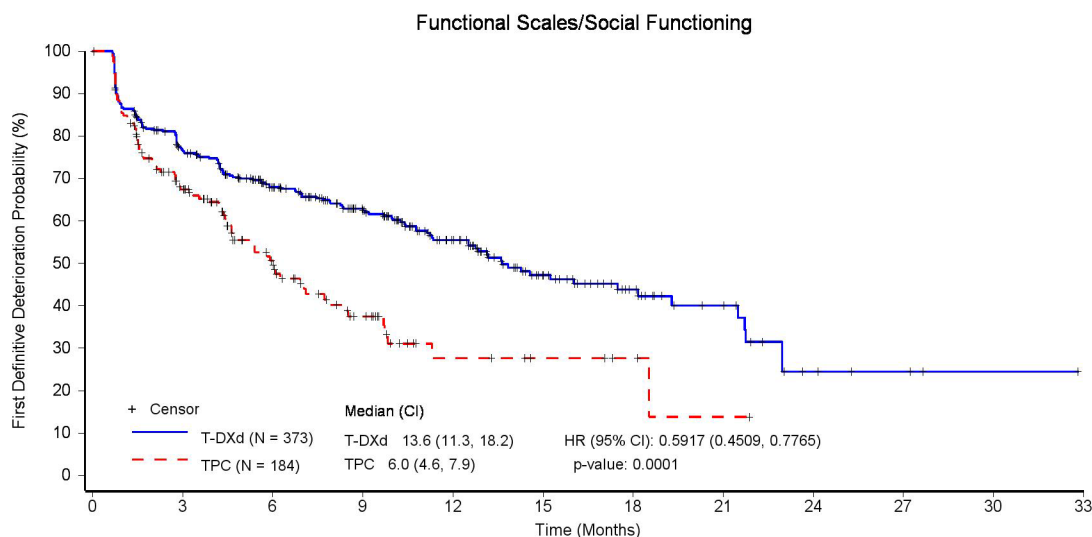
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	252	191	138	90	55	29	18	7	4	1	0
TPC (N = 184)	184	99	50	24	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	191	146	92	50	29	16	5	3	1	0
TPC (N = 184)	184	97	50	25	8	5	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

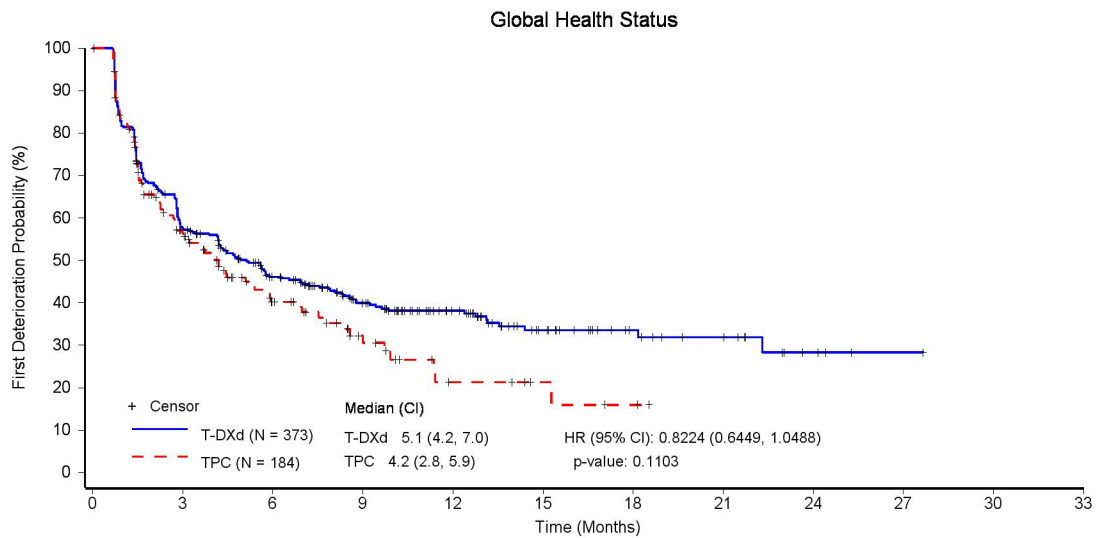
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecán N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Globaler Gesundheitsstatus	210 (56,3)	5,1 [4,2; 7,0]	99 (53,8)	4,2 [2,8; 5,9]	0,82 [0,64; 1,05]	0,1103
Körperliche Funktion	131 (35,1)	NE [13,9; NB]	70 (38,0)	8,4 [5,9; 11,3]	0,62 [0,46; 0,84]	0,0016
Rollenfunktion	217 (58,2)	4,2 [2,9; 5,7]	106 (57,6)	2,9 [1,5; 4,3]	0,76 [0,60; 0,97]	0,0257
Emotionale Funktion	170 (45,6)	11,1 [8,5; 13,6]	71 (38,6)	7,0 [5,7; 10,2]	0,82 [0,62; 1,09]	0,1628
Kognitive Funktion	205 (55,0)	6,2 [4,7; 7,7]	97 (52,7)	4,4 [3,3; 6,3]	0,78 [0,61; 1,00]	0,0493



DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Soziale Funktion	211 (56,6)	5,9 [4,2; 9,7]	107 (58,2)	3,8 [2,7; 4,7]	0,72 [0,57; 0,91]	0,0064

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Skalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion statistisch signifikante Vorteile für T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm. Beim Globalen Gesundheitsstatus und der Emotionalen Funktion zeigen sich die Vorteile nur numerisch.

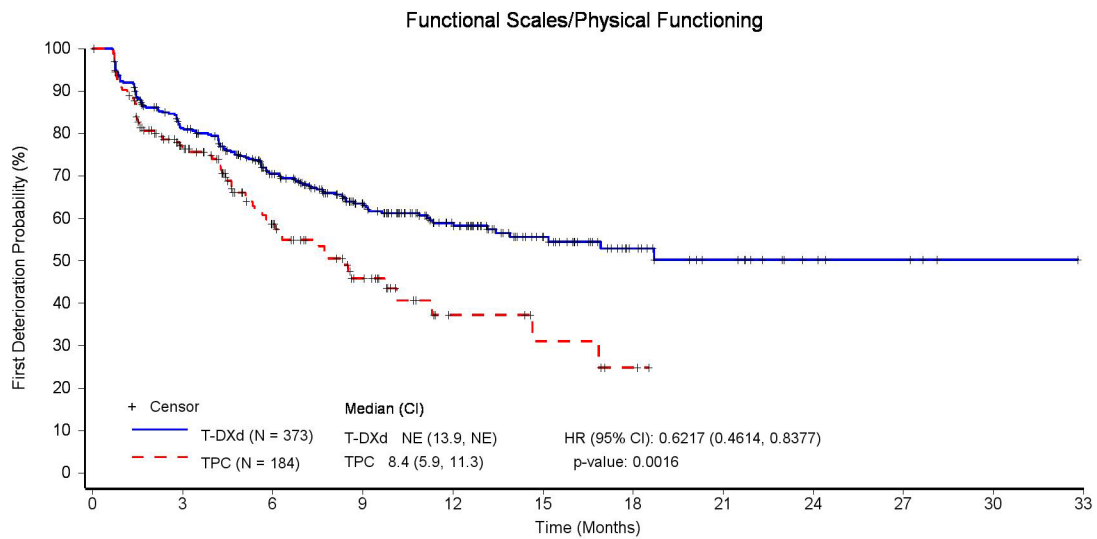


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	193	135	93	60	34	20	13	4	1	0	0
TPC (N = 184)	184	77	38	19	7	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

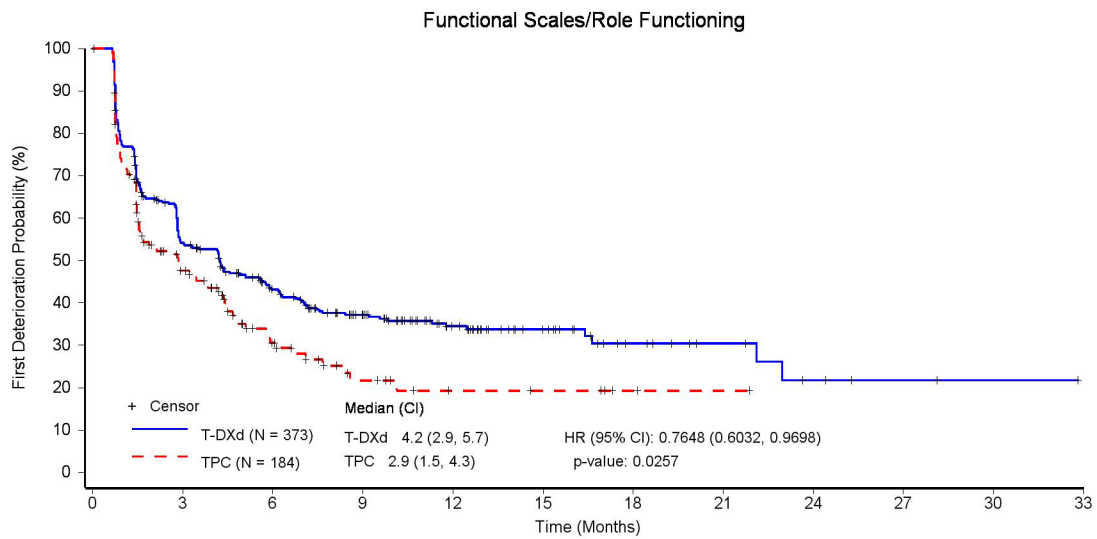
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	267	197	143	89	51	26	15	6	4	1	0
TPC (N = 184)	184	102	52	26	8	5	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

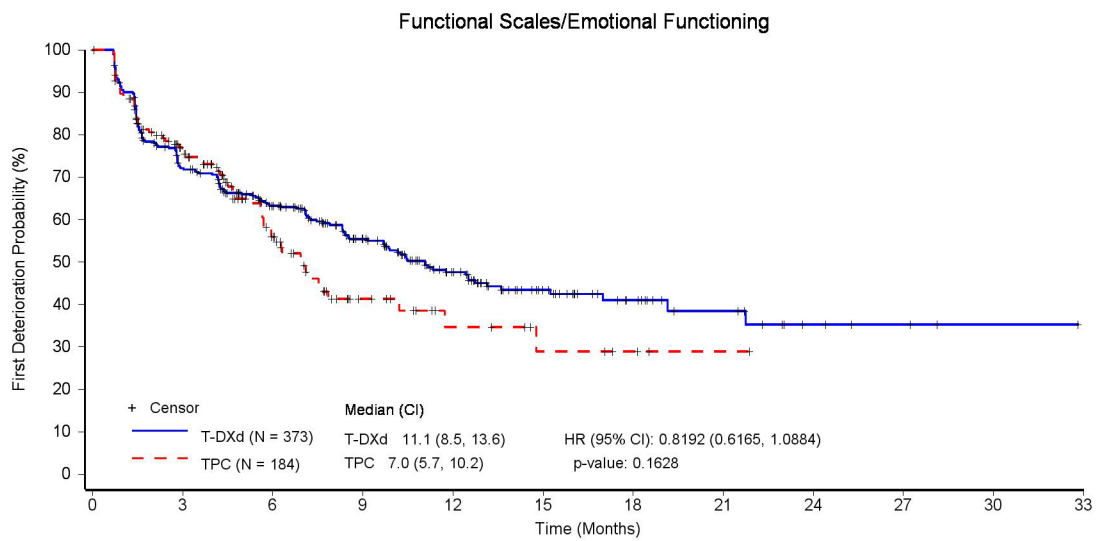


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	178	120	84	48	27	14	8	4	2	1	0
TPC (N = 184)	184	61	26	12	6	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

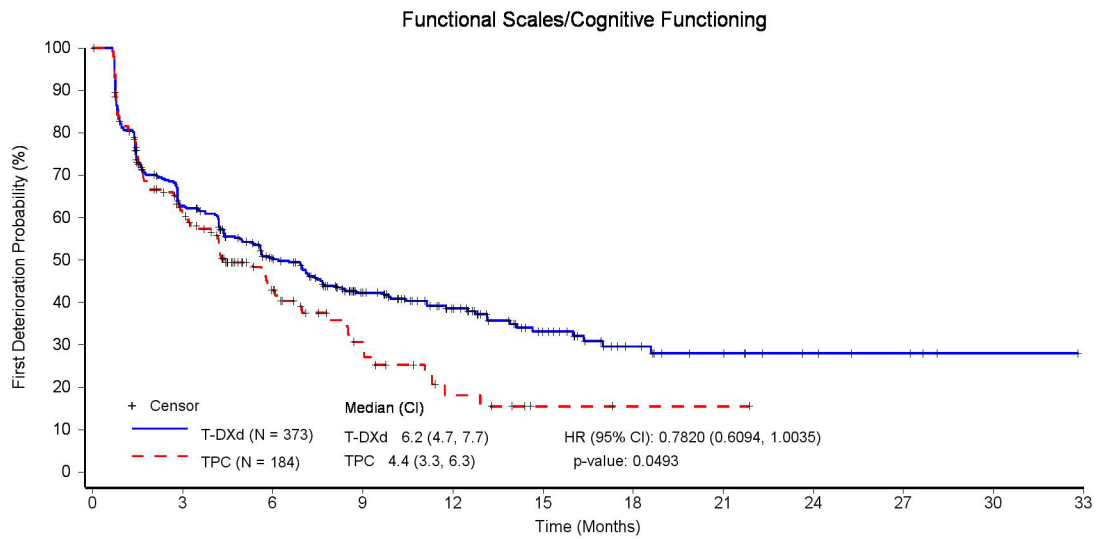
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	240	183	128	79	44	26	14	5	3	1	0
TPC (N = 184)	184	100	47	18	9	5	3	1	0	0	0	0

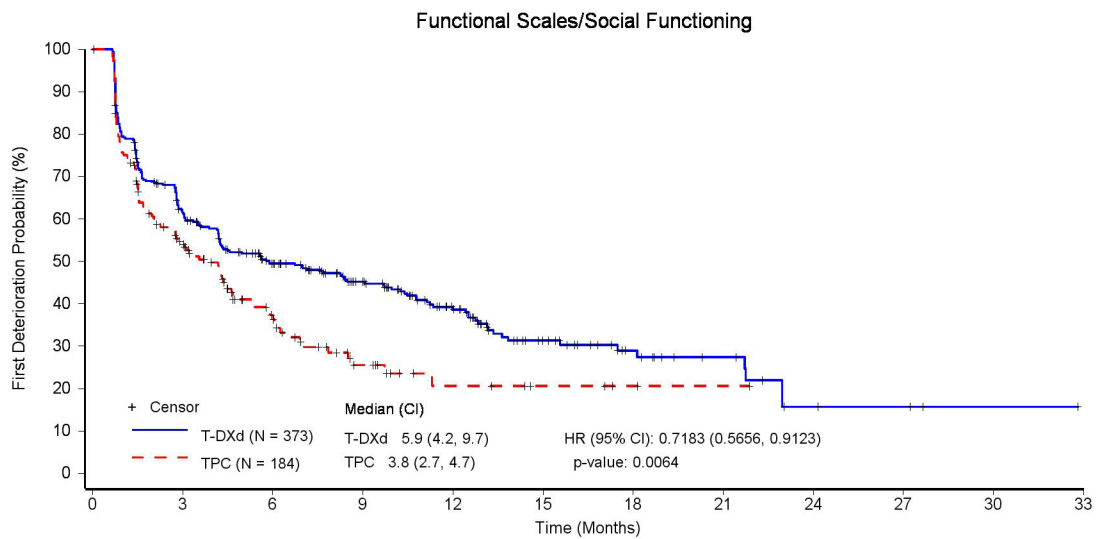
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	205	144	95	62	35	19	11	6	4	1	0
TPC (N = 184)	184	85	37	17	7	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	203	143	105	64	33	19	11	4	3	1	0
TPC (N = 184)	184	79	38	16	7	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

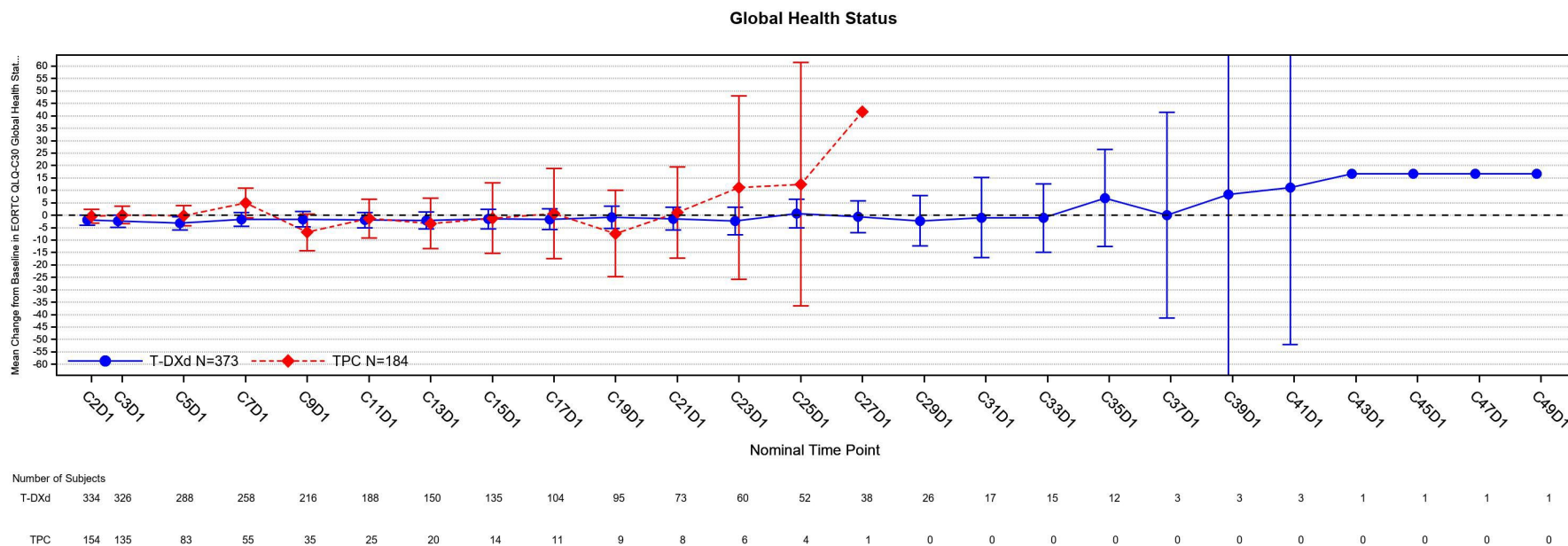


Abbildung 4-65: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



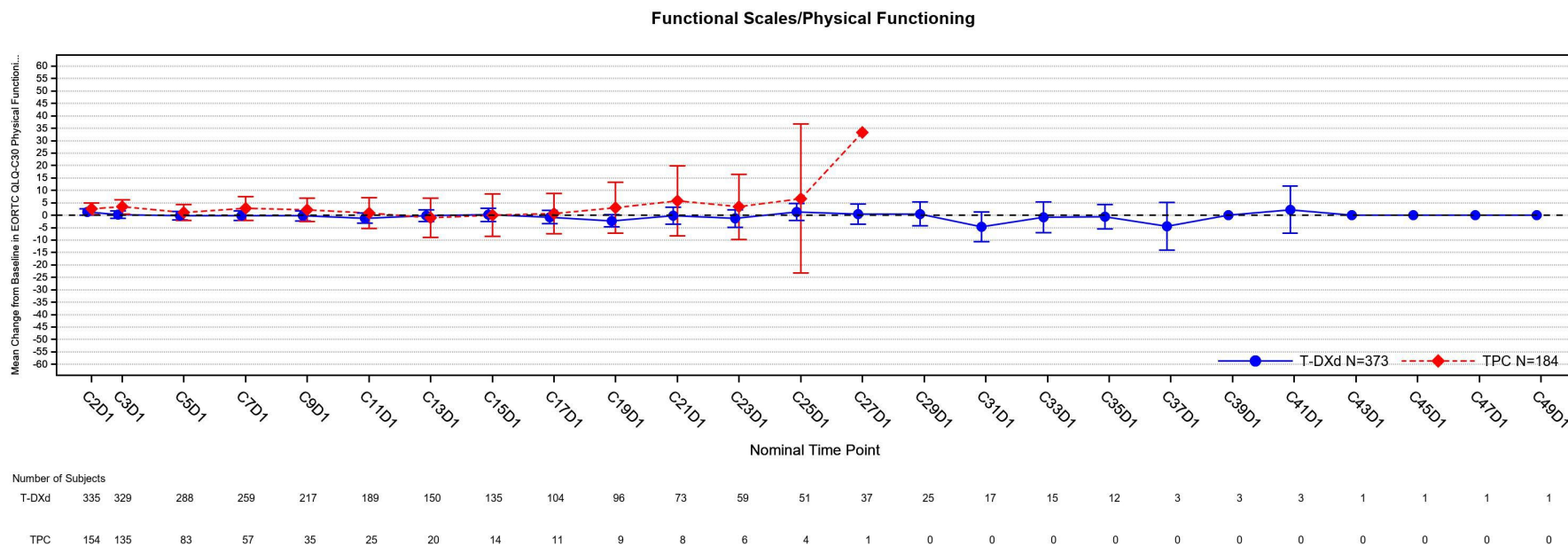


Abbildung 4-66: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

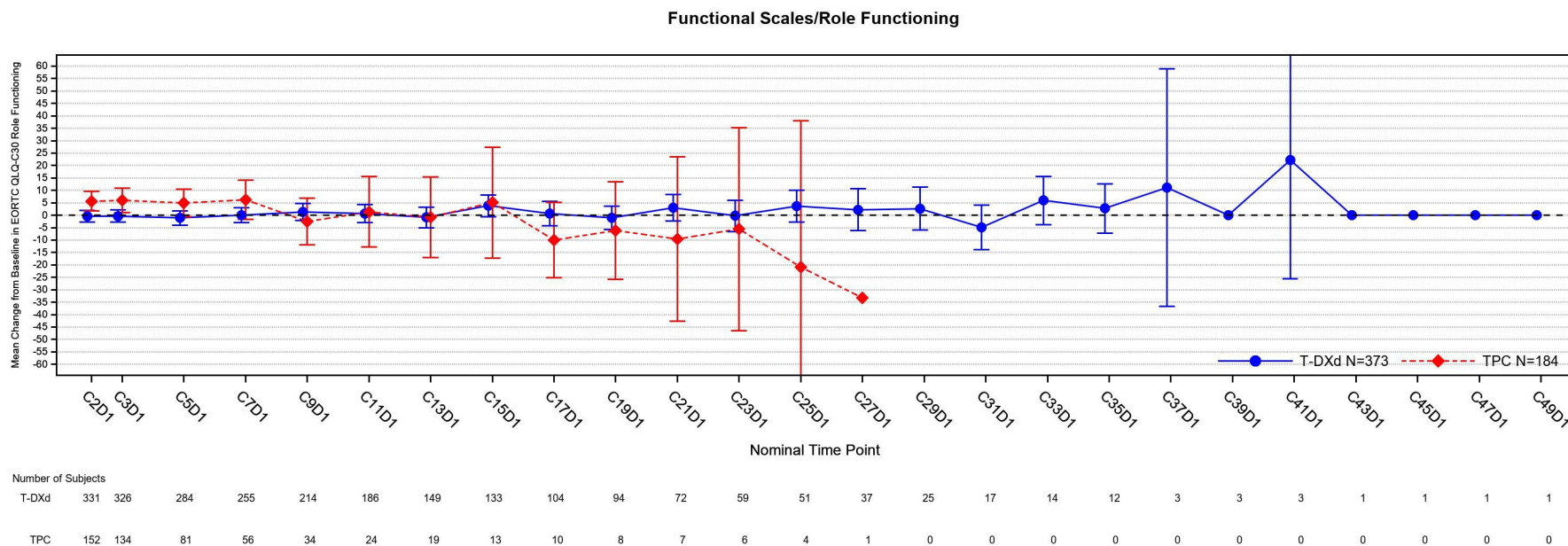


Abbildung 4-67: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

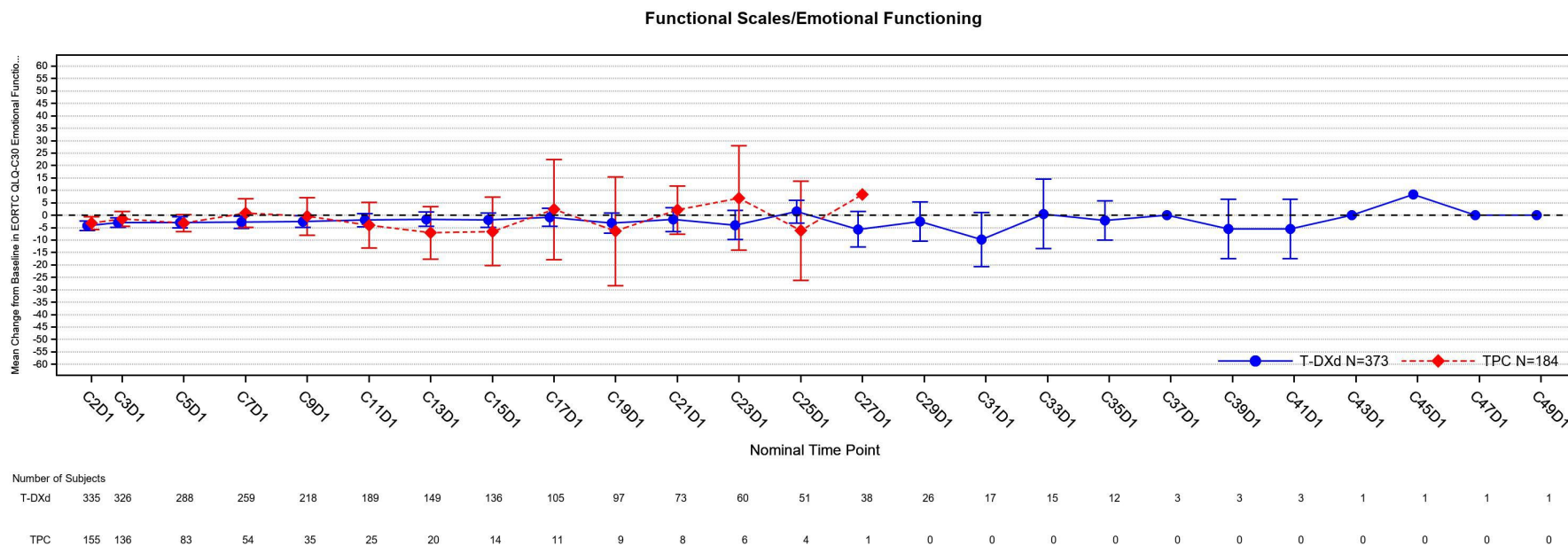


Abbildung 4-68: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

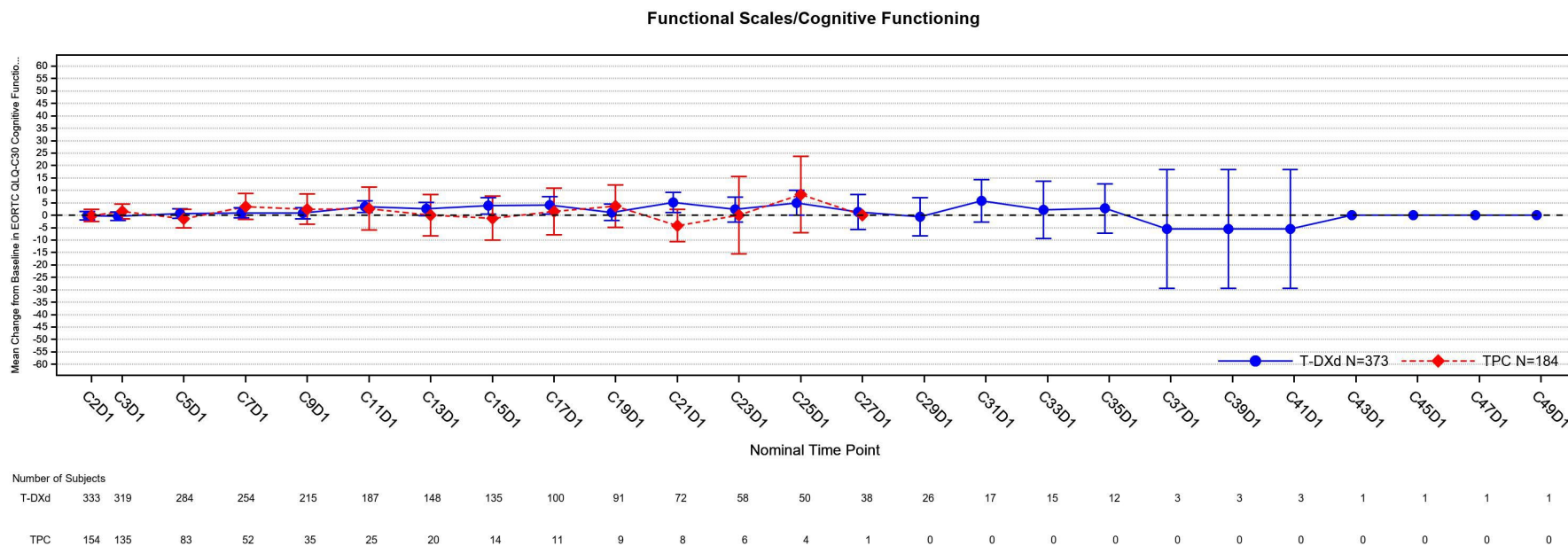


Abbildung 4-69: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

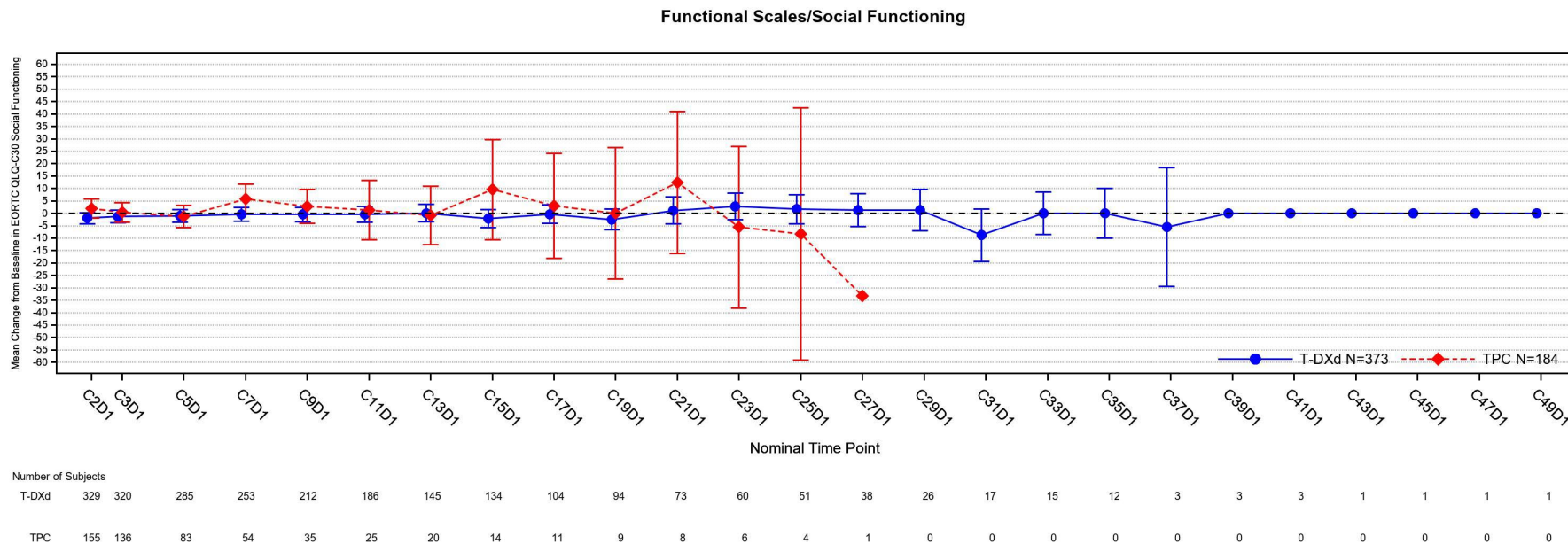


Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Für den Rücklauf des Fragebogens, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienenebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### **4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen 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 4-65: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
DESTINY-Breast04	Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperbild</li> <li>• Sexuelle Aktivität</li> <li>• Freude an Sex</li> <li>• Zukunftsperspektive</li> </ul>
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45	

*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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 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 EORTC QLQ-BR45 als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-67: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184
	n (%)	n (%)
Körperbild	347 (93,0)	164 (89,1)
Sexuelle Aktivität	342 (91,7)	156 (84,8)
Freude an Sex	68 (18,2)	34 (18,5)
Zukunftsperspektive	348 (93,3)	163 (88,6)
Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien zudem der Anteil an Patient\*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme erreicht wurde (mit Ausnahme der Skala Freude an Sex, die nur für sexuell aktive Patient\*innen erhoben wurde).

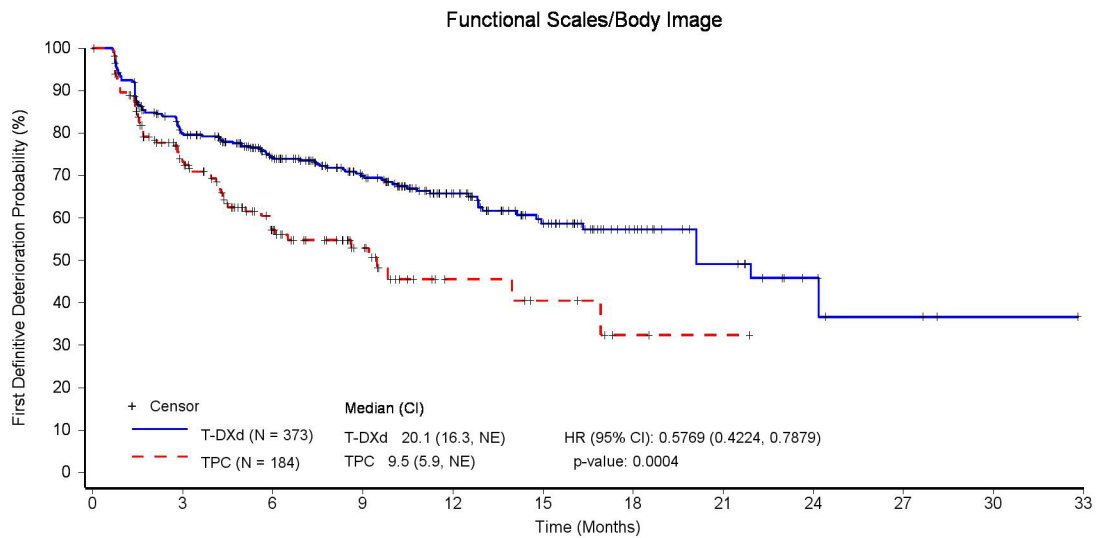
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Körperbild	116 (31,1)	20,1 [16,3; NB]	67 (36,4)	9,5 [5,9; NB]	0,58 [0,42; 0,79]	0,0004
Sexuelle Aktivität	70 (18,8)	NE [NB; NB]	31 (16,8)	NE [NB; NB]	0,83 [0,54; 1,28]	0,3988
Freude an Sex	21 (5,6)	NE [11,2; NB]	4 (2,2)	NE [NB; NB]	1,78 [0,58; 5,40]	0,3064
Zukunftsperspektive	95 (25,5)	NE [20,1; NB]	44 (23,9)	NE [11,1; NB]	0,77 [0,53; 1,11]	0,1531

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigt sich in der Skala Körperbild ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,79], p = 0,0004). In den übrigen Funktionsskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.



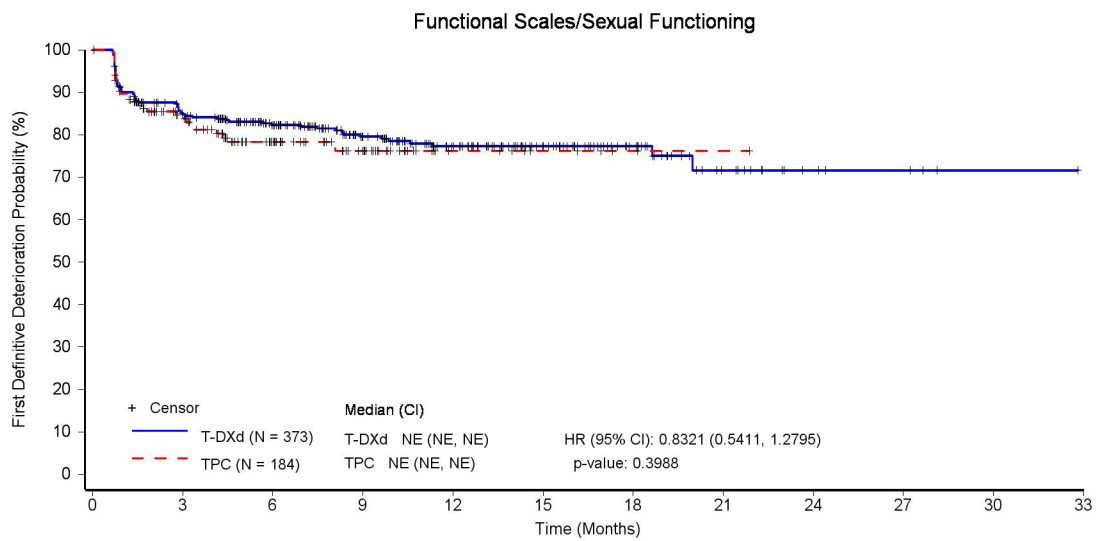


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	257	196	146	93	56	32	18	6	3	1	0
TPC (N = 184)	184	97	51	26	9	6	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

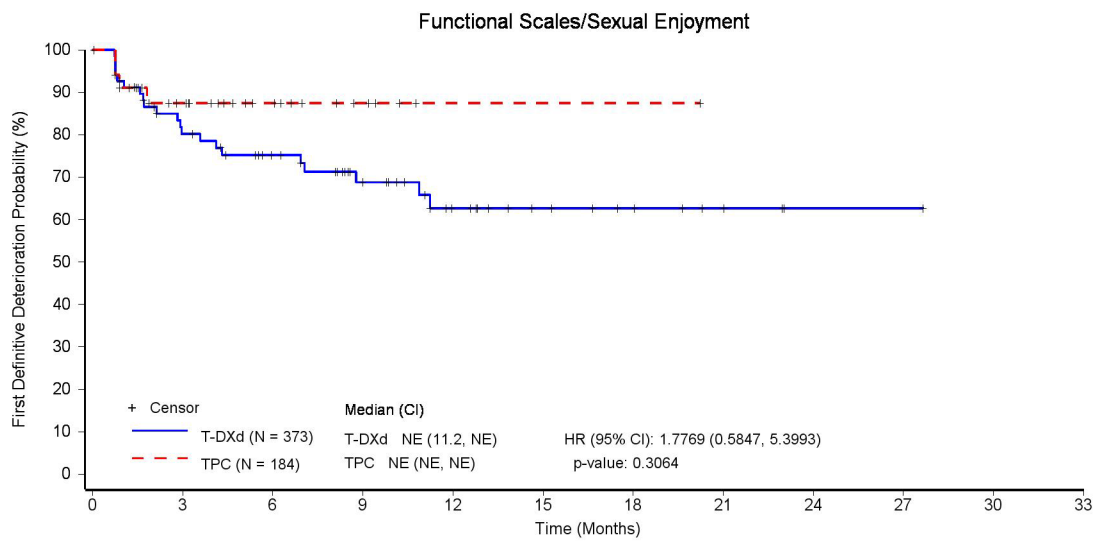


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	267	212	159	107	68	40	17	6	4	1	0
TPC (N = 184)	184	101	56	31	9	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

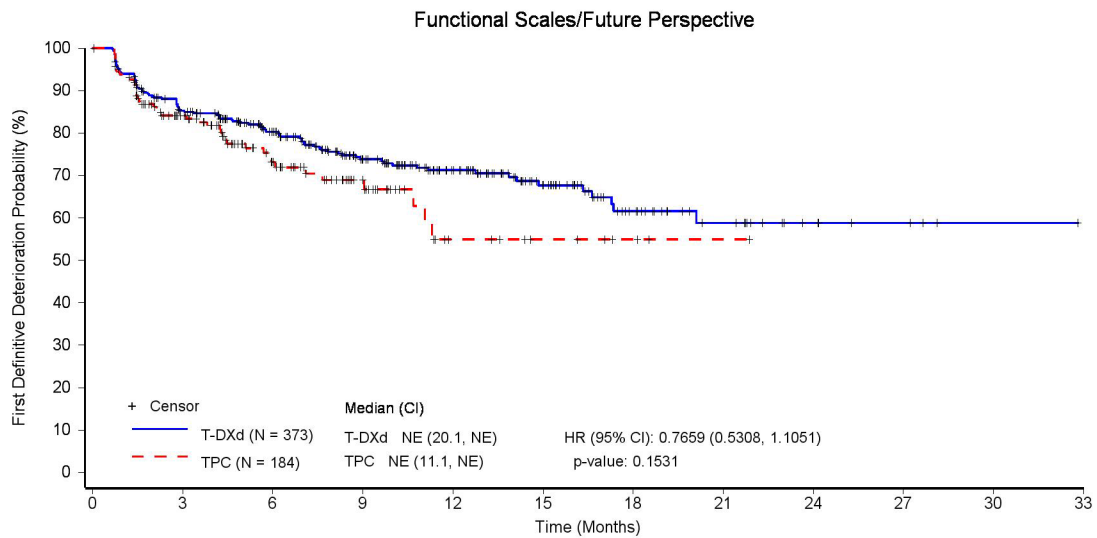


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	50	40	28	16	10	7	4	1	1	0	0
TPC (N = 184)	184	21	11	5	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	279	221	160	107	66	34	20	7	4	1	0
TPC (N = 184)	184	113	62	32	10	6	3	1	0	0	0	0

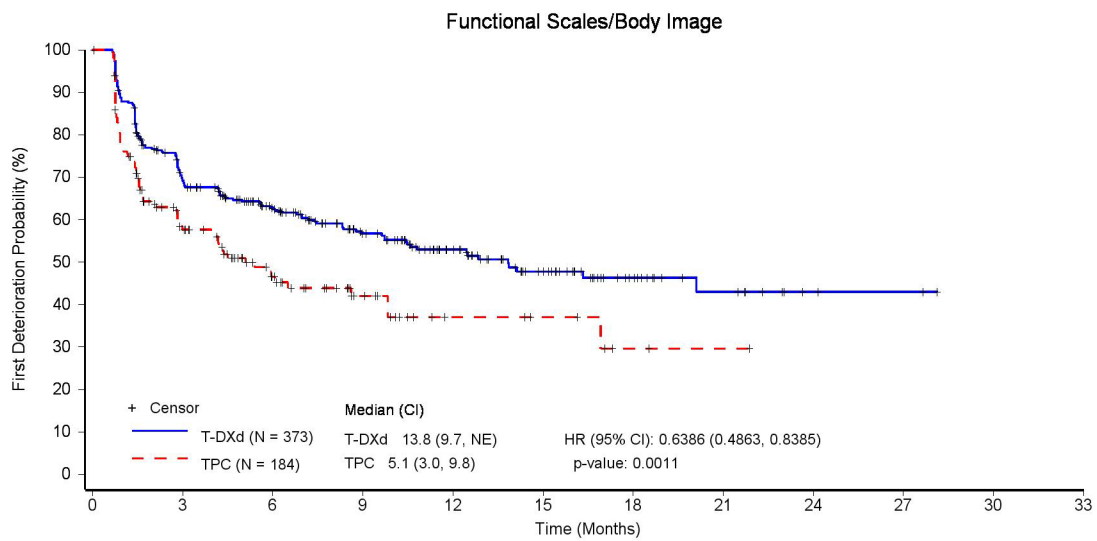
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 184		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Körperbild	152 (40,8)	13,8 [9,7; NB]	84 (45,7)	5,1 [3,0; 9,8]	0,64 [0,49; 0,84]	0,0011
Sexuelle Aktivität	78 (20,9)	NE [NB; NB]	34 (18,5)	NE [NB; NB]	0,90 [0,60; 1,36]	0,6117
Freude an Sex	33 (8,8)	11,2 [4,3; NB]	8 (4,3)	12,0 [NB; NB]	2,13 [0,86; 5,25]	0,0943
Zukunftsperspektive	131 (35,1)	17,3 [14,9; NB]	58 (31,5)	NE [7,7; NB]	0,88 [0,64; 1,21]	0,4392

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Auch bei der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigt sich in der Skala Körperbild ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd. In den übrigen Funktionsskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

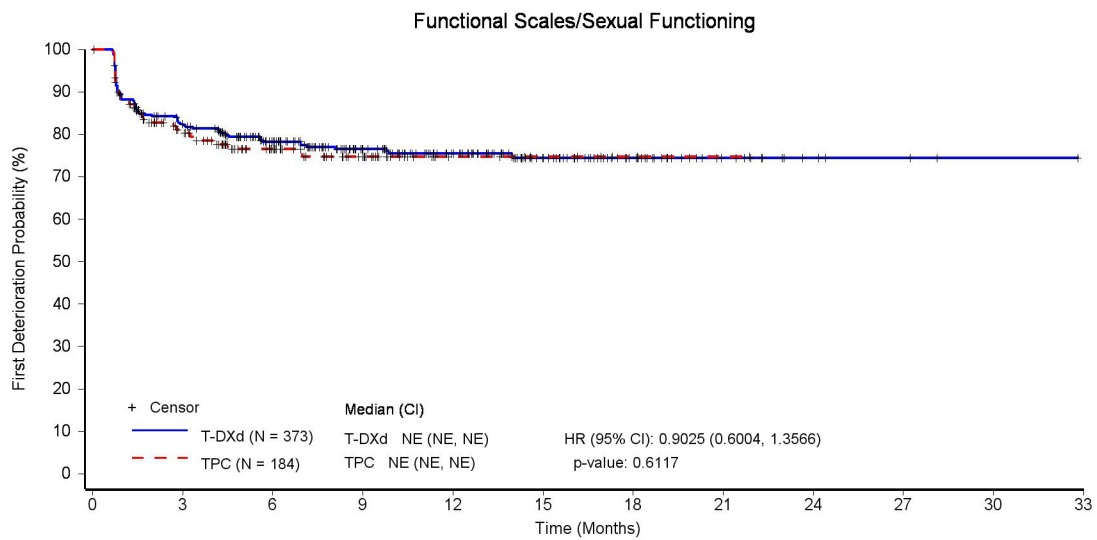


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	222	162	115	75	44	23	13	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	76	39	20	8	6	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

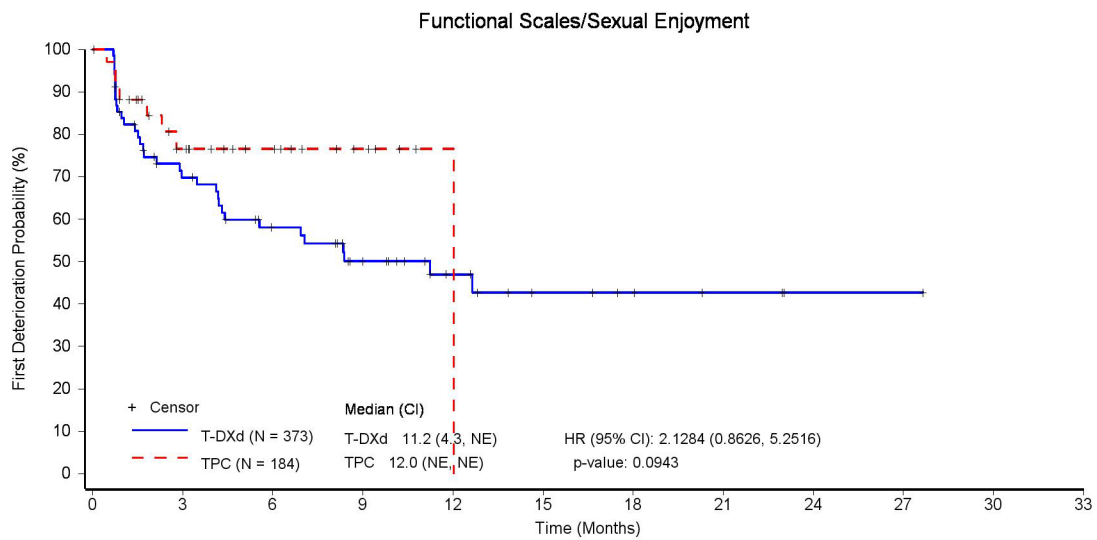
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	258	200	150	103	63	36	15	5	3	1	0
TPC (N = 184)	184	97	54	29	9	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



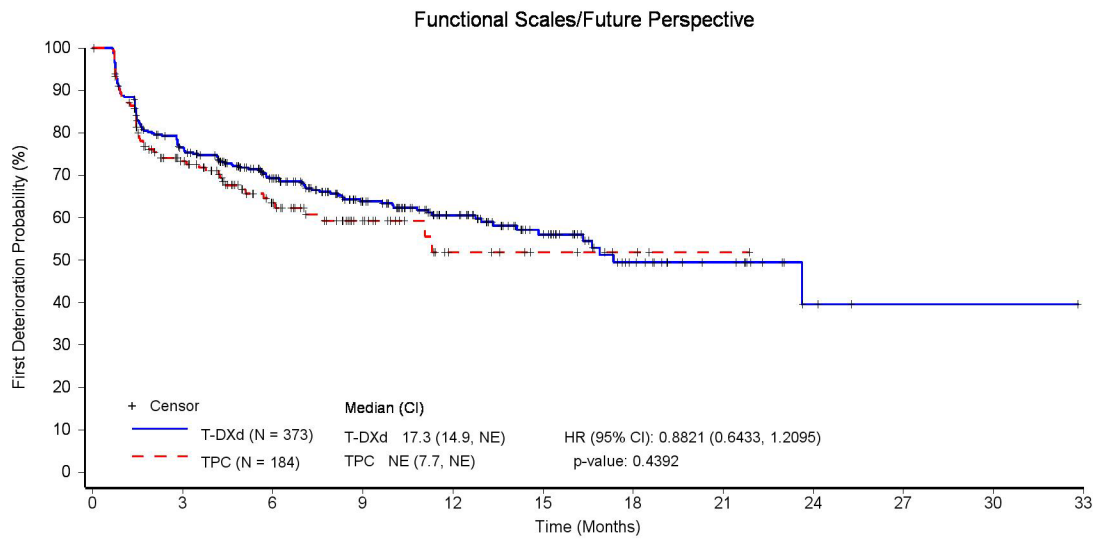
Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	43	31	22	12	7	5	3	1	1	0	0
TPC (N = 184)	184	18	11	5	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes





Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	188	134	88	52	25	15	3	1	1	0
TPC (N = 184)	184	99	54	26	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

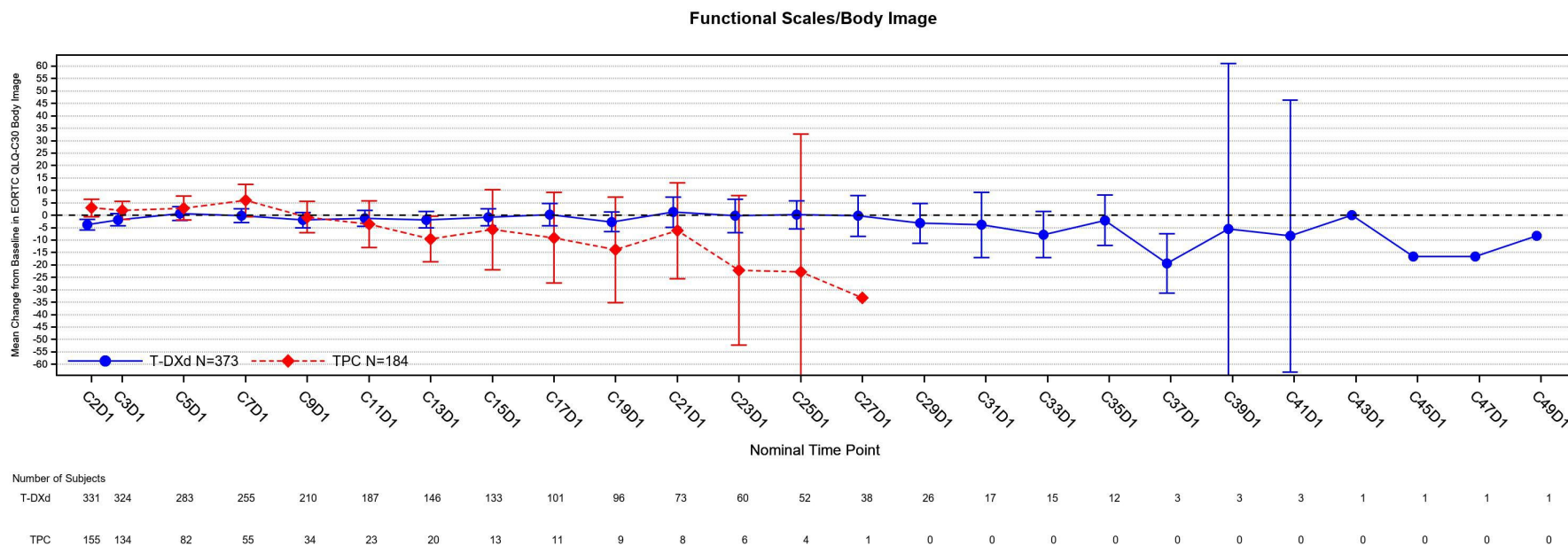


Abbildung 4-79: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

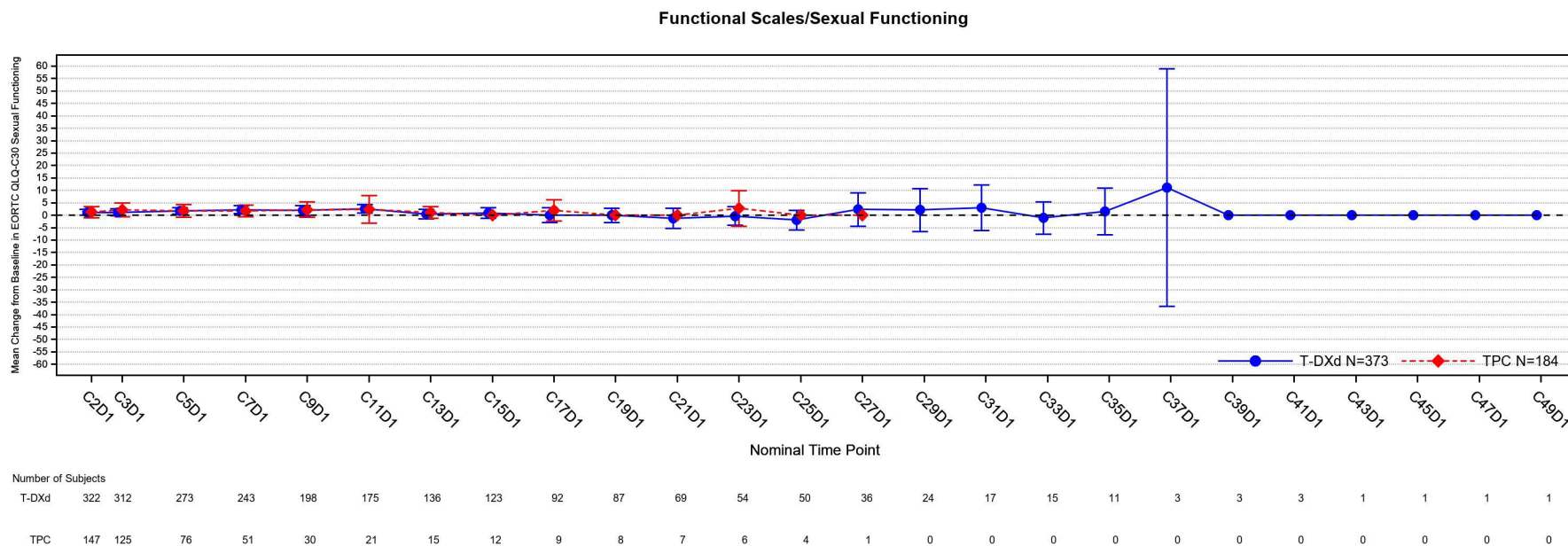


Abbildung 4-80: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

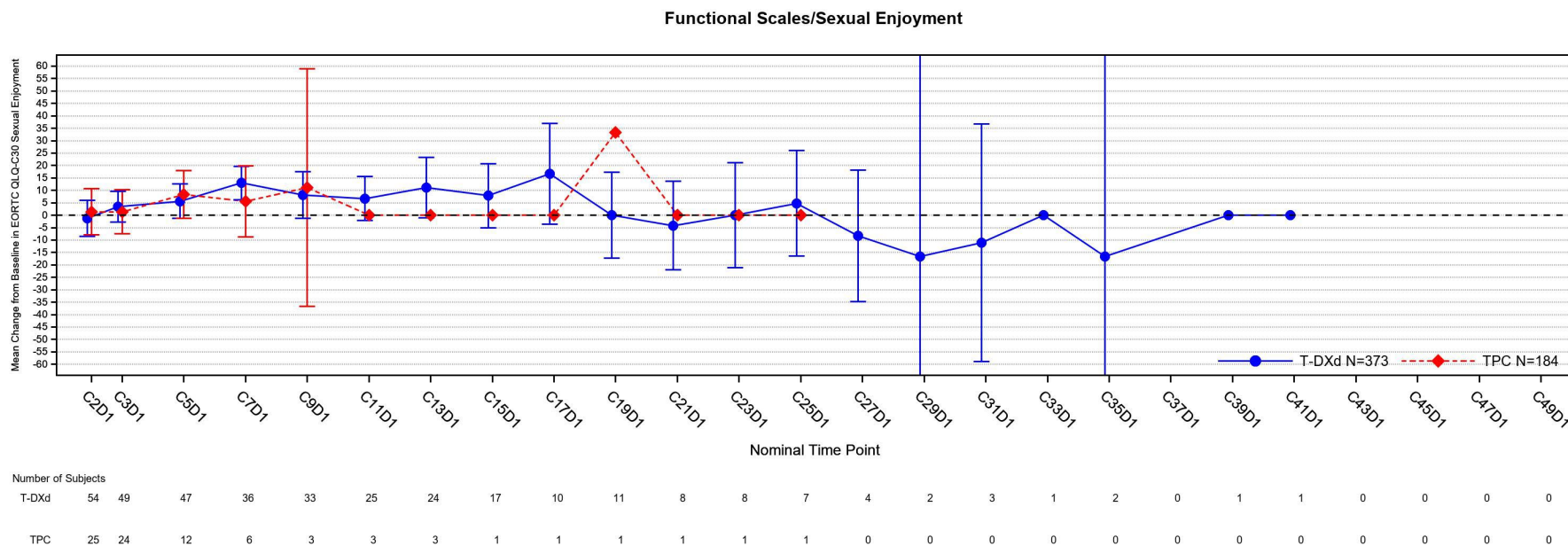


Abbildung 4-81: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

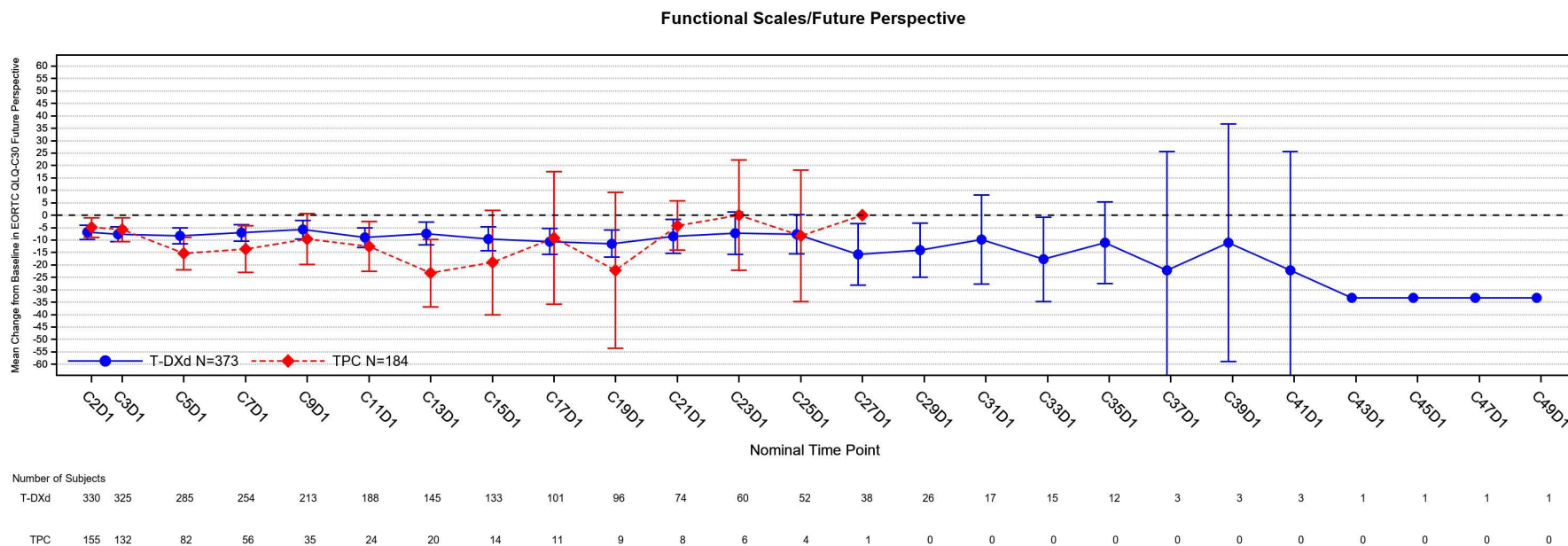


Abbildung 4-82: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegende Grafik transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet.

Der Erhebungszeitpunkt ist jeweils der erste Tag eines Behandlungszyklus, z. B. C2D1 = Zyklus 2, Tag 1.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Für den Rücklauf des Fragebogens, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### 4.3.1.3.1.10 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast04	<p>UE wurden bis zu 40 (+ 7) Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Folgende UE werden dargestellt:</p> <p><b>Gesamtraten jeglicher UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p>Die deskriptive Darstellung der nicht schweren UE (CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>) und die genaue Aufschlüsselung nach CTCAE-Graden (Version 5.0) erfolgt in Anhang 4-G.</p> <p><b>UE von besonderem Interesse</b></p> <p>Zu den UE von besonderem Interesse (nach SMQ) gehören die ILD, einmal adjudiziert durch ein Bewertungskomitee und einmal durch das Bewertungskomitee als medikamentenbedingt eingestuft, sowie die LVEF-Verringerung. Für die UE von besonderem Interesse werden jeweils UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und nicht schwere UE (CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>, deskriptiv in Anhang 4-G) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>UE nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <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 SAS. Zum Vergleich der UE zwischen den Behandlungsgruppen wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei der die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Patient*innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Versterbens, dem Tag der letzten Studienbehandlung + 40 (+ 7) Tage, dem Beginn einer neuen Antitumorthherapie oder dem Tag des letzten Kontakts zensiert, je nachdem, welches am frühesten auftrat. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebensraten berechnet und durch Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt (für UE nach SOC und PT und nicht statistisch signifikante Ergebnisse für UE von besonderem Interesse in Anhang 4-G). Es wurden für jede Behandlungsgruppe die medianen Ereigniszeiten inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt; die HR und zugehörige 95 %-Wald-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Stratifiziert wurde nach denselben Stratifizierungsfaktoren wie zu Randomisierung (HER2-Status, Anzahl vorheriger Chemotherapien, HR/CDK-Status). Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Breast04 deskriptive Auswertungen der UE.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 11.01.2022 herangezogen.</p>
	<p>Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SMQ: Standardised MedDRA Query; 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 4-71: 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-Breast04	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-Breast04 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 Sicherheitsendpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

#### 4.3.1.3.1.10.1 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 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

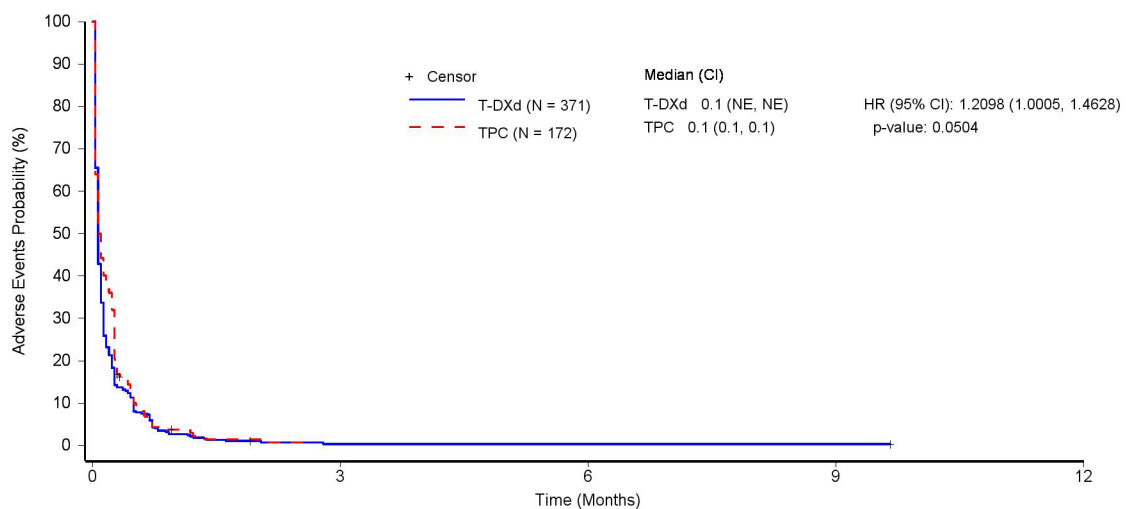
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Jegliche UE	369 (99,5)	0,1 [NB; NB]	169 (98,3)	0,1 [0,1; 0,1]	1,21 [1,00; 1,46]	0,0504
SUE	103 (27,8)	NE [24,4; NB]	43 (25,0)	NE [9,2; NB]	0,70 [0,48; 1,00]	0,0537
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	195 (52,6)	7,6 [5,2; 10,6]	116 (67,4)	0,9 [0,5; 1,7]	0,47 [0,37; 0,59]	< 0,0001



DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
UE, die zum Therapieabbruch führten	60 (16,2)	NE [24,4; NB]	14 (8,1)	NE [16,2; NB]	1,12 [0,61; 2,04]	0,7180

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
Datenschnitt: 11.01.2022  
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,59],  $p < 0,0001$ ). Die Analysen zu SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch bei den UE jeglichen Schweregrads zeigt sich kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

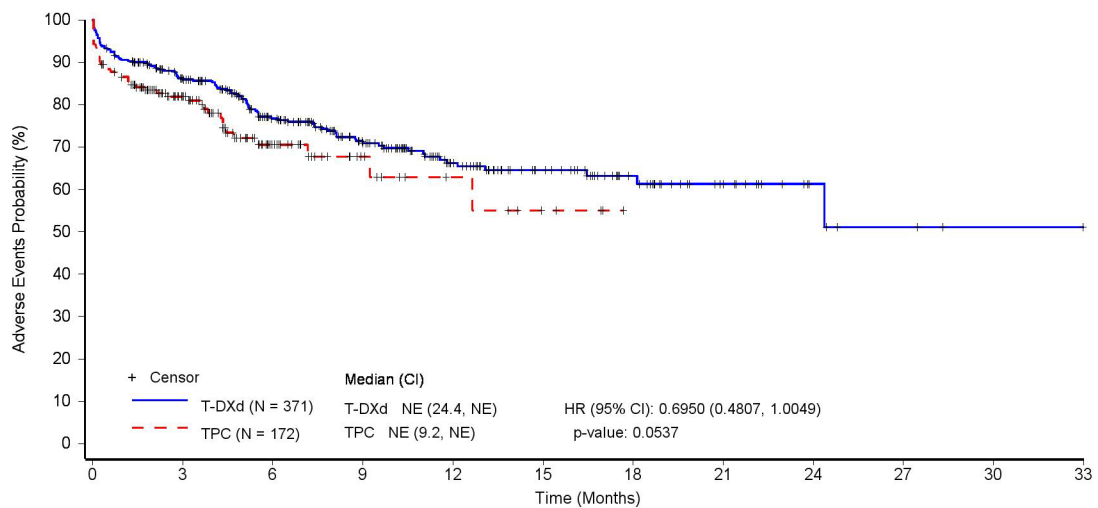


Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	1	1	1	0
TPC (N = 172)	172	0	0	0	0

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

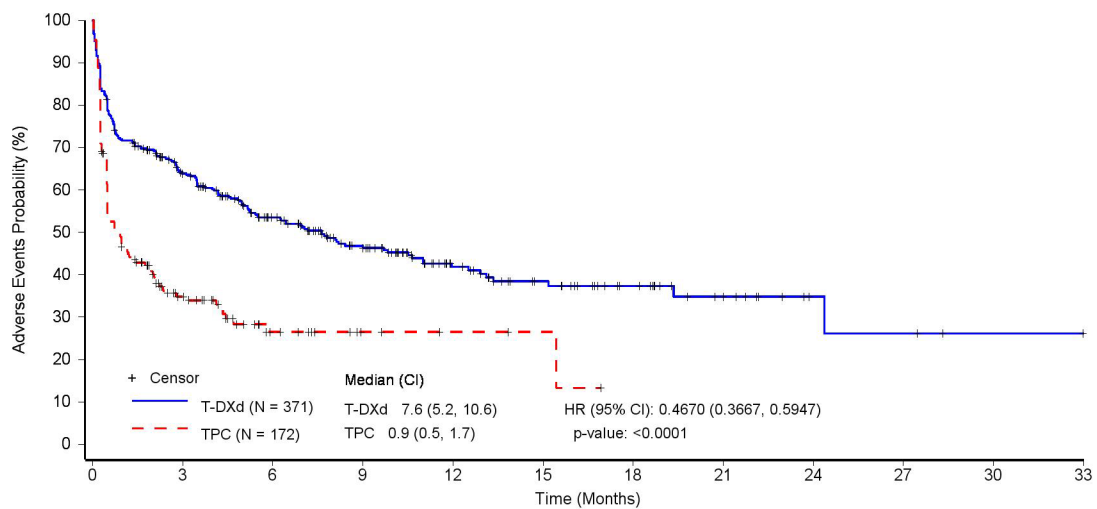


Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	285	200	141	84	55	34	16	6	3	1	0
TPC (N = 172)	172	94	35	15	8	4	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

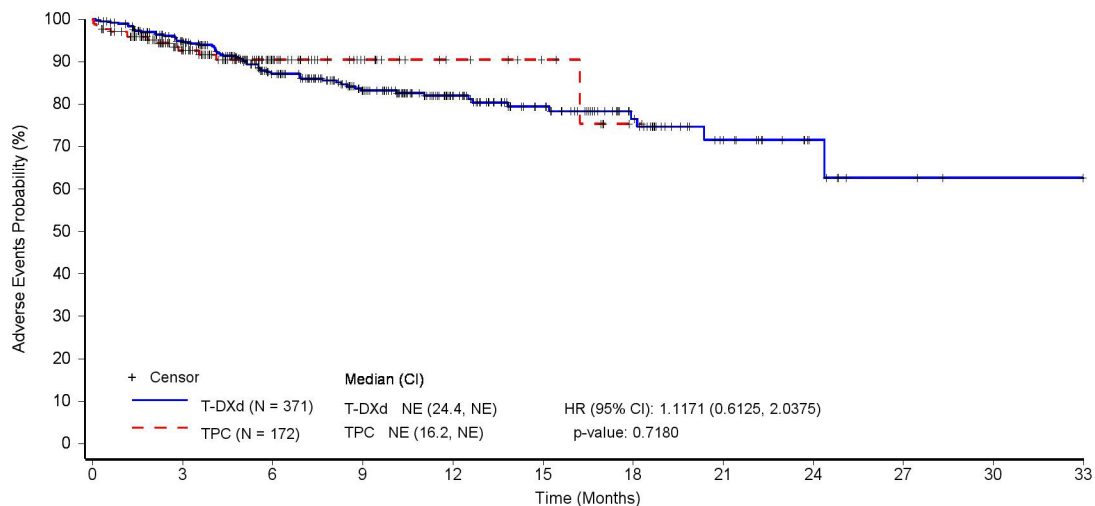


Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	211	144	96	53	35	22	11	4	3	1	0
TPC (N = 172)	172	41	13	5	3	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 371)	371	309	230	169	109	73	43	19	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	100	42	20	11	7	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

**4.3.1.3.1.10.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT**

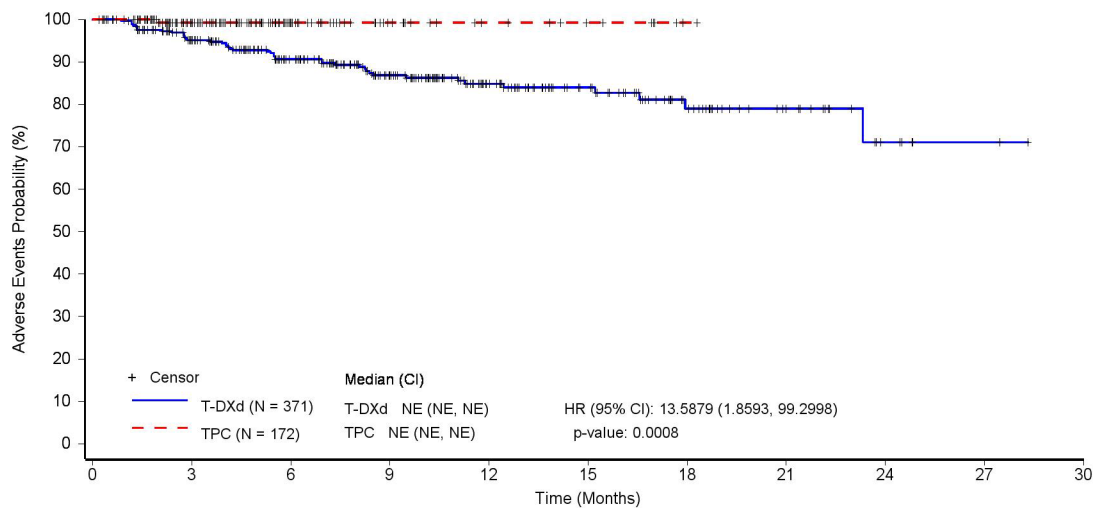
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>UE von besonderem Interesse</b>						
ILD (Bewertungskomitee)	46 (12,4)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	13,59 [1,86; 99,30]	0,0008
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	45 (12,1)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	12,75 [1,74; 93,14]	0,0012
LVEF-Verringerung	17 (4,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,0388
<b>SUE von besonderem Interesse</b>						
ILD (Bewertungskomitee)	16 (4,3)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	5,05 [0,66; 38,82]	0,0845
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	16 (4,3)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	5,05 [0,66; 38,82]	0,0845
LVEF-Verringerung	1 (0,3)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,5525
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</b>						
ILD (Bewertungskomitee)	8 (2,2)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,1058
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	8 (2,2)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,1058
LVEF-Verringerung	2 (0,5)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,5313
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bezüglich der UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads traten statistisch signifikante Unterschiede für die Analysen der ILD adjudiziert durch ein Bewertungskomitee

(HR [95 %-KI]: 13,59 [1,86; 99,30],  $p = 0,0008$ ), der medikamentenbedingten ILD (HR [95 %-KI]: 12,75 [1,74; 93,14],  $p = 0,0012$ ) und der LVEF-Verringerung ( $p = 0,0388$ , HR nicht bestimmbar), jeweils zuungunsten von T-DXd auf. Die Analysen der schwerwiegenden und der schweren UE von besonderem Interesse zeigten sämtlich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

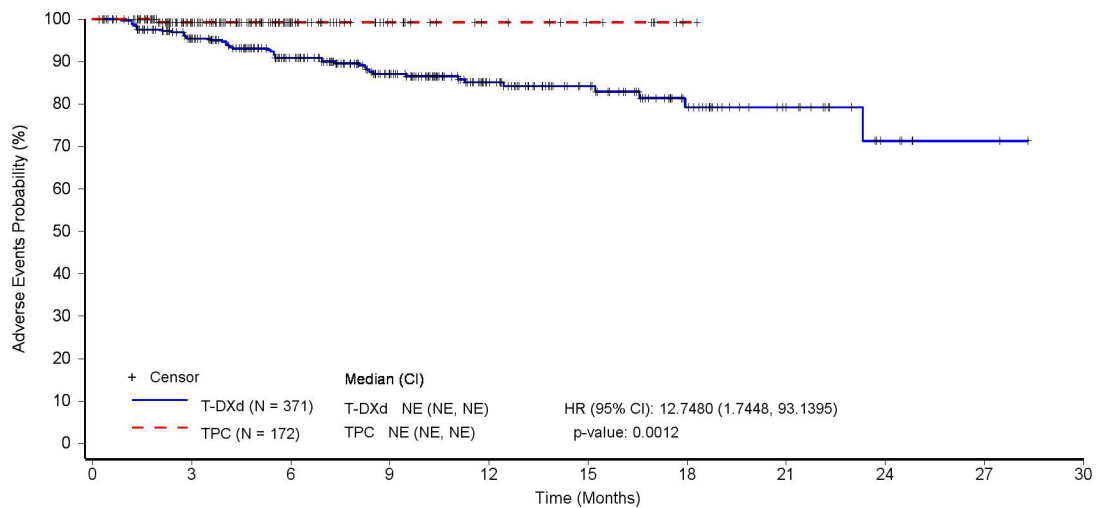


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 371)	371	304	229	163	102	68	37	18	6	2	0
TPC (N = 172)	172	106	44	20	11	7	1	0	0	0	0

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

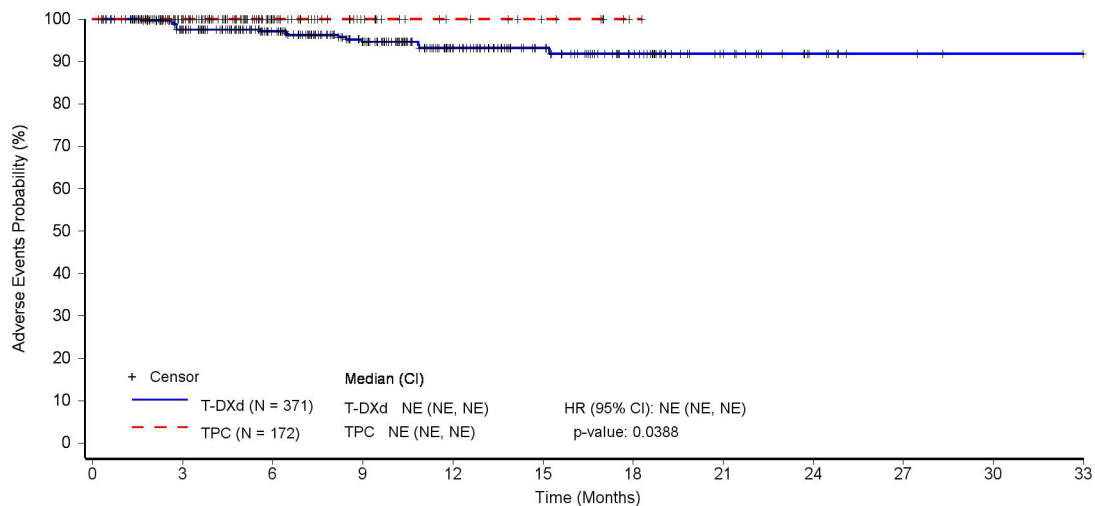
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	305	229	163	102	68	37	18	6	2	0
TPC (N = 172)	172	106	44	20	11	7	1	0	0	0	0

**Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 371)	371	307	233	170	106	70	42	19	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	107	44	20	11	7	1	0	0	0	0	0

#### Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: LVEF-Verringerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.



**4.3.1.3.1.10.3 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 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 10$  % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	328 (88,4)	0,1 [0,1; 0,1]	117 (68,0)	0,7 [0,5; 1,4]	2,08 [1,68; 2,59]	< 0,0001
Übelkeit	282 (76,0)	0,1 [0,1; 0,2]	52 (30,2)	NE [11,7; NB]	3,97 [2,95; 5,35]	< 0,0001
Erbrechen	150 (40,4)	NE [10,6; NB]	23 (13,4)	NE [NB; NB]	3,14 [2,02; 4,88]	< 0,0001
Obstipation	126 (34,0)	NE [17,3; NB]	38 (22,1)	NE [10,9; NB]	1,39 [0,96; 2,00]	0,0807
Diarrhö	100 (27,0)	NE [NB; NB]	38 (22,1)	NE [NB; NB]	1,12 [0,76; 1,63]	0,5727
Stomatitis	41 (11,1)	NE [NB; NB]	17 (9,9)	NE [NB; NB]	0,85 [0,48; 1,50]	0,5718
Abdominalschmerz	35 (9,4)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	1,55 [0,71; 3,38]	0,2708
Dyspepsie	34 (9,2)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	1,12 [0,56; 2,24]	0,7404
Schmerzen im Oberbauch	31 (8,4)	NE [NB; NB]	13 (7,6)	NE [NB; NB]	0,88 [0,45; 1,70]	0,6913
Mundtrockenheit	26 (7,0)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	1,13 [0,53; 2,43]	0,7524
Gastroösophageale Refluxerkrankung	23 (6,2)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	2,89 [0,86; 9,71]	0,0728
Bauch aufgetrieben	20 (5,4)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	1,77 [0,67; 4,73]	0,2459
Gastritis	10 (2,7)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	4,26 [0,54; 33,33]	0,1329

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Gesamt	251 (67,7)	3,0 [2,2; 4,1]	114 (66,3)	0,7 [0,5; 1,4]	0,71 [0,57; 0,89]	0,0030
Aspartataminotransferase erhöht	92 (24,8)	NE [NB; NB]	42 (24,4)	NE [13,6; NB]	0,79 [0,54; 1,15]	0,2124
Neutrophilenzahl vermindert	81 (21,8)	24,8 [24,8; NB]	62 (36,0)	NE [6,9; NB]	0,40 [0,29; 0,57]	< 0,0001
Leukozytenzahl vermindert	78 (21,0)	24,8 [24,8; NB]	49 (28,5)	NE [NB; NB]	0,53 [0,36; 0,76]	0,0005
Alaninaminotransferase erhöht	75 (20,2)	NE [NB; NB]	43 (25,0)	NE [13,6; NB]	0,66 [0,45; 0,97]	0,0315
Thrombozytenzahl vermindert	73 (19,7)	NE [NB; NB]	12 (7,0)	NE [NB; NB]	2,35 [1,27; 4,36]	0,0054
Gewicht vermindert	60 (16,2)	NE [NB; NB]	14 (8,1)	NE [NB; NB]	1,32 [0,73; 2,39]	0,3594
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	36 (9,7)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	2,26 [0,88; 5,82]	0,0834
Lymphozytenzahl vermindert	29 (7,8)	NE [24,8; NB]	12 (7,0)	NE [NB; NB]	0,85 [0,43; 1,70]	0,6475
Bilirubin im Blut erhöht	26 (7,0)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	1,06 [0,45; 2,51]	0,8970
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	20 (5,4)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	0,91 [0,40; 2,10]	0,8257
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	19 (5,1)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	0,79 [0,35; 1,78]	0,5641
Ejektionsfraktion vermindert	16 (4,3)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [0,00; NB]	0,0481
Kreatinin im Blut erhöht	14 (3,8)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [14,4; NB]	0,65 [0,26; 1,66]	0,3660
QT-Zeit-Verlängerung	11 (3,0)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	0,66 [0,20; 2,18]	0,4876
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	248 66,8)	2,1 [1,3; 3,4]	102 (59,3)	1,4 [0,7; 3,3]	0,97 [0,77; 1,23]	0,7786
Fatigue	110 (29,6)	NE [NB; NB]	50 (29,1)	NE [NB; NB]	0,90 [0,64; 1,26]	0,5086
Asthenie	70 (18,9)	NE [NB; NB]	25 (14,5)	NE [NB; NB]	1,15 [0,73; 1,83]	0,5569

DESTINY-Breast04	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Pyrexie	46 (12,4)	NE [NB; NB]	22 (12,8)	NE [NB; NB]	0,57 [0,33; 0,97]	0,0354
Unwohlsein	33 (8,9)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	1,20 [0,60; 2,40]	0,5994
Ödem peripher	25 (6,7)	NE [NB; NB]	10 (5,8)	NE [NB; NB]	0,71 [0,33; 1,52]	0,3746
Schüttelfrost	13 (3,5)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	1,56 [0,44; 5,56]	0,4940
Schleimhautentzündung	11 (3,0)	NE [NB; NB]	6 (3,5)	NE [NB; NB]	0,59 [0,21; 1,65]	0,3100
Brustschmerz (nicht kardialen Ursprungs)	10 (2,7)	NE [NB; NB]	6 (3,5)	NE [NB; NB]	0,51 [0,17; 1,50]	0,2144
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamt	195 (52,6)	5,7 [3,5; 8,2]	92 (53,5)	2,6 [1,1; 4,2]	0,71 [0,55; 0,91]	0,0076
Alopezie	147 (39,6)	NE [16,0; NB]	57 (33,1)	NE [NB; NB]	1,02 [0,75; 1,39]	0,9122
Ausschlag	24 (6,5)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	0,82 [0,37; 1,80]	0,6158
Trockene Haut	16 (4,3)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	1,40 [0,45; 4,31]	0,5584
Pruritus	12 (3,2)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	0,53 [0,20; 1,42]	0,1991
Ausschlag makulo- papulös	10 (2,7)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	0,64 [0,18; 2,21]	0,4752
Hand-Fuß-Syndrom <sup>d</sup>	5 (1,3)	NE [NB; NB]	24 (14,0)	NE [NB; NB]	0,07 [0,03; 0,18]	< 0,0001
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamt	188 (50,7)	7,2 [4,8; 11,8]	63 (36,6)	NE [6,5; NB]	1,31 [0,98; 1,75]	0,0684
Appetit vermindert	118 (31,8)	NE [NB; NB]	33 (19,2)	NE [NB; NB]	1,63 [1,10; 2,41]	0,0135
Hypokaliämie	39 (10,5)	NE [NB; NB]	12 (7,0)	NE [NB; NB]	1,15 [0,60; 2,22]	0,6822
Hypoalbuminämie	32 (8,6)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	1,25 [0,57; 2,76]	0,5814
Hypokalzämie	19 (5,1)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	1,31 [0,48; 3,60]	0,5957

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Hyperkalzämie	12 (3,2)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	3,43 [0,44; 27,14]	0,2132
Hyponatriämie	12 (3,2)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	0,92 [0,32; 2,67]	0,8868
Hypomagnesiämie	10 (2,7)	NE [NB; NB]	6 (3,5)	NE [NB; NB]	0,49 [0,17; 1,40]	0,1741
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamt	179 (48,2)	9,0 [7,2; 12,0]	74 (43,0)	7,0 [4,1; NB]	0,79 [0,60; 1,04]	0,0979
Anämie	139 (37,5)	24,8 [11,7; NB]	45 (26,2)	NE [15,4; NB]	1,08 [0,77; 1,52]	0,6712
Neutropenie	49 (13,2)	NE [NB; NB]	31 (18,0)	NE [NB; NB]	0,56 [0,35; 0,89]	0,0122
Thrombozytopenie	23 (6,2)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [16,1; NB]	1,79 [0,61; 5,28]	0,2839
Leukopenie	13 (3,5)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	0,73 [0,29; 1,85]	0,5082
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	155 (41,8)	14,3 [11,8; 17,9]	50 (29,1)	NE [NB; NB]	1,03 [0,74; 1,42]	0,8703
Epistaxis	39 (10,5)	NE [NB; NB]	2 (1,2)	NE [NB; NB]	5,09 [1,22; 21,32]	0,0134
Dyspnoe	38 (10,2)	NE [24,4; NB]	16 (9,3)	NE [NB; NB]	0,89 [0,49; 1,61]	0,6973
Husten	36 (9,7)	NE [NB; NB]	14 (8,1)	NE [NB; NB]	0,90 [0,48; 1,70]	0,7518
Pneumonitis	28 (7,5)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [0,00; NB]	0,0041
Interstitielle Lungenerkrankung	23 (6,2)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	5,92 [0,79; 44,50]	0,0498
Rhinorrhoe	14 (3,8)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	1,52 [0,42; 5,44]	0,5192
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamt	146 (39,4)	18,1 [11,0; NB]	75 (43,6)	5,0 [3,0; NB]	0,62 [0,46; 0,82]	0,0009
Kopfschmerzen	54 (14,6)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	1,81 [0,94; 3,48]	0,0731
Dysgeusie	37 (10,0)	NE [NB; NB]	16 (9,3)	NE [NB; NB]	0,84 [0,46; 1,52]	0,5577

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Schwindel	32 (8,6)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	1,23 [0,58; 2,62]	0,5855
Periphere sensorische Neuropathie	18 (4,9)	NE [NB; NB]	19 (11,0)	NE [NB; NB]	0,34 [0,17; 0,65]	0,0007
Periphere Neuropathie	13 (3,5)	NE [NB; NB]	16 (9,3)	NE [NB; NB]	0,23 [0,11; 0,49]	< 0,0001
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamt	136 (36,7)	16,5 [12,1; NB]	56 (32,6)	11,0 [6,1; NB]	0,73 [0,53; 1,01]	0,0574
Arthralgie	43 (11,6)	NE [22,7; NB]	20 (11,6)	NE [11,5; NB]	0,58 [0,34; 1,02]	0,0539
Rückenschmerzen	34 (9,2)	NE [NB; NB]	10 (5,8)	NE [NB; NB]	1,13 [0,55; 2,31]	0,7465
Gliederschmerzen	29 (7,8)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	1,73 [0,66; 4,56]	0,2631
Myalgie	22 (5,9)	NE [NB; NB]	16 (9,3)	NE [NB; NB]	0,43 [0,22; 0,85]	0,0121
Muskelkrämpfe	17 (4,3)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	1,44 [0,41; 5,08]	0,5679
Knochenschmerzen	14 (3,8)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	0,62 [0,25; 1,50]	0,2831
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	127 (34,2)	18,0 [12,4; NB]	36 (20,9)	NE [NB; NB]	1,16 [0,79; 1,69]	0,4512
Harnwegsinfekt	29 (7,8)	NE [NB; NB]	6 (3,5)	NE [NB; NB]	1,54 [0,62; 3,78]	0,3458
Infektion der oberen Atemwege	16 (4,3)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	5,16 [0,67; 39,52]	0,0783
Pneumonie	15 (4,0)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	1,51 [0,43; 5,34]	0,5231
Nasopharyngitis	14 (3,8)	NE [NB; NB]	2 (1,2)	NE [NB; NB]	1,99 [0,44; 8,99]	0,3605
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
Gesamt	60 (16,2)	NE [NB; NB]	21 (12,2)	NE [11,3; NB]	0,85 [0,51; 1,42]	0,5367
Verschwommenes Sehen	13 (3,5)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	1,04 [0,37; 2,96]	0,9411
Trockenes Auge	10 (2,7)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	0,74 [0,22; 2,50]	0,6235

DESTINY-Breast04	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamt	47 (12,7)	NE [NB; NB]	16 (9,3)	NE [NB; NB]	1,05 [0,59; 1,87]	0,8662
Schlaflosigkeit	24 (6,5)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	0,98 [0,45; 2,13]	0,9559
Angst	12 (3,2)	NE [NB; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	0,80 [0,28; 2,30]	0,6769
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamt	44 (11,9)	NE [23,9; NB]	29 (16,9)	NE [NB; NB]	0,38 [0,23; 0,62]	< 0,0001
Sturz	13 (3,5)	NE [NB; NB]	2 (1,2)	NE [NB; NB]	1,60 [0,35; 7,24]	0,5413
Medikationsirrtum	0 (0,0)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB]	< 0,0001
Kontusion	10 (2,7)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	1,82 [0,22; 15,43]	0,5767
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamt	43 (11,6)	NE [NB; NB]	19 (11,0)	NE [NB; NB]	0,74 [0,42; 1,29]	0,2819
Hypertonie	14 (3,8)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	0,74 [0,29; 1,87]	0,5173
Hypotonie	10 (2,7)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	4,39 [0,56; 34,62]	0,1258
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Gesamt	35 (9,4)	NE [NB; NB]	12 (7,0)	NE [NB; NB]	0,89 [0,45; 1,76]	0,7379
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamt	28 (7,5)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	1,22 [0,55; 2,71]	0,6243
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Gesamt	25 (6,7)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	1,02 [0,43; 2,43]	0,9586
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>						
Gesamt	21 (5,7)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	1,36 [0,45; 4,09]	0,5865

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Gesamt	20 (5,4)	NE [NB; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	1,44 [0,48; 4,33]	0,5128
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test d: auch Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom genannt Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Bei den UE nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 10\%$  der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1\%$  in einem Studienarm) traten innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf SOC-Ebene und bei den PT Übelkeit und Erbrechen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd auf. Innerhalb der SOC Untersuchungen ließ sich auf SOC-Ebene und bei den PT Neutrophilenzahl vermindert und Leukozytenzahl vermindert ein Vorteil von T-DXd beobachten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd trat in dieser SOC bei den PT Thrombocytenzahl vermindert und Ejektionsfraktion vermindert auf. Weitere statistisch signifikante Vorteile von T-DXd zeigten sich auch beim PT Hand-Fuß-Syndrom, in der SOC Erkrankungen des Nervensystems mit den PT Periphere sensorische Neuropathie und Periphere Neuropathie, beim PT Myalgie der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd lässt sich bei den PT Epistaxis und Pneumonitis beobachten – beim PT Neutropenie derselben SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) liegt hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor. Auch bei weiteren Analysen ließen sich statistisch signifikante Ergebnisse beobachten, deren Wald-KI allerdings außerhalb der Schwelle der klinischen Relevanz liegen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 5\%$  der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1\%$  in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	29 (7,8)	NE [NB; NB]	2 (1,2)	NE [NB; NB]	4,61 [1,08; 19,62]	0,0234
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	25 (6,7)	NE [24,4; NB]	4 (2,3)	NE [NB; NB]	1,72 [0,58; 5,06]	0,3221
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	18 (4,9)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	2,06 [0,60; 7,11]	0,2441
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	16 (4,3)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	1,55 [0,44; 5,47]	0,4946
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamt	7 (1,9)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	0,15 [0,05; 0,43]	< 0,0001
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Bezüglich der SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1\%$  in einem Studienarm aufgetreten sind, liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd lässt sich bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen beobachten.



Tabelle 4-76: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , aufgetreten bei  $\geq 5$  % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Gesamt	89 (24,0)	24,8 [23,5; NB]	70 (40,7)	9,9 [6,0; NB]	0,37 [0,27; 0,52]	< 0,0001
Neutrophilenzahl vermindert	31 (8,4)	NE [24,8; NB]	49 (28,5)	NE [9,9; NB]	0,21 [0,13; 0,34]	< 0,0001
Leukozytenzahl vermindert	25 (6,7)	NE [24,8; NB]	30 (17,4)	NE [NB; NB]	0,26 [0,15; 0,46]	< 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	20 (5,4)	NE [NB; NB]	1 (0,6)	NE [NB; NB]	7,49 [1,00; 56,15]	0,0213
Lymphozytenzahl vermindert	18 (4,9)	NE [24,8; NB]	5 (2,9)	NE [NB; NB]	0,98 [0,35; 2,75]	0,9699
Aspartataminotransferase erhöht	12 (3,2)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	0,61 [0,25; 1,52]	0,2852
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamt	63 (17,0)	NE [24,8; NB]	37 (21,5)	NE [15,4; NB]	0,55 [0,36; 0,84]	0,0052
Anämie	38 (10,2)	NE [24,8; NB]	9 (5,2)	NE [15,4; NB]	1,48 [0,71; 3,10]	0,2907
Neutropenie	21 (5,7)	NE [NB; NB]	24 (14,0)	NE [NB; NB]	0,33 [0,18; 0,60]	0,0001
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	41 (11,1)	NE [NB; NB]	9 (5,2)	NE [NB; NB]	1,55 [0,75; 3,24]	0,2364
Fatigue	20 (5,4)	NE [NB; NB]	3 (1,7)	NE [NB; NB]	2,50 [0,74; 8,52]	0,1286
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	39 (10,5)	NE [NB; NB]	7 (4,1)	NE [NB; NB]	2,15 [0,96; 4,86]	0,0583
Übelkeit	17 (4,6)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [0,00; NB]	0,0074
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	32 (8,6)	NE [NB; NB]	6 (3,5)	NE [NB; NB]	1,67 [0,69; 4,06]	0,2551

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371		Therapie nach Maßgabe des Arztes N = 172		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamt	31 (8,4)	NE [NB; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	1,43 [0,65; 3,14]	0,3711
Hypokaliämie	10 (2,7)	NE [NB; NB]	2 (1,2)	NE [NB; NB]	1,79 [0,38; 8,31]	0,4545
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	20 (5,4)	NE [24,4; NB]	8 (4,7)	NE [NB; NB]	0,62 [0,26; 1,47]	0,2704
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamt	7 (1,9)	NE [NB; NB]	11 (6,4)	NE [NB; NB]	0,18 [0,07; 0,51]	0,0003
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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						

Bezüglich der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigt sich innerhalb der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DXd sowohl auf SOC-Ebene als auch bei den PT Neutrophilenzahl vermindert und Leukozytenzahl vermindert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd wurde beim PT Thrombozytenzahl vermindert beobachtet. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von T-DXd liegen in der SOC Erkrankung des Nervensystems und der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und dem zugehörigen PT Neutropenie vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd wurde bei den schweren UE im PT Übelkeit beobachtet.

*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-Breast04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienbene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf Endpunktebene nicht gegeben ist.

#### **4.3.1.3.1.10.4 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – Fazit**

In der Gesamtschau zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Bezüglich der schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich für T-DXd ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil, wobei die deutlich längere mediane Ereigniszeit im T-DXd-Arm im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes hervorzuheben ist (7,6 Monate im Vergleich zu 0,9 Monaten).

Generell ist bei einer Behandlung mit T-DXd ein mögliches Risiko für das Auftreten von ILD und LVEF, die beide zum bekannten Sicherheitsprofil von T-DXd zählen, zu berücksichtigen (12). ILD war in der Studie DESTINY-Breast04 als UE von besonderem Interesse definiert. Insgesamt konnte in der Studie DESTINY-Breast04 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten T-DXd zwischen den Behandlungsgruppen bei den Endpunkten der ILD beobachtet werden; dieser Unterschied ist allerdings für die schwerwiegenden und schweren UE nicht statistisch signifikant. In der klinischen Praxis hat sich die medikamentenbedingte 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 (15). 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).

Auf der Ebene der SOC und PT ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowohl zugunsten als auch zuungunsten T-DXd beobachten. Bezüglich vieler PT der SOC Untersuchungen, die die Blutwerte betreffen, zeigten sich auch bei CTCAE-Grad  $\geq 3$  statistisch signifikante Vorteile von T-DXd.

Unter T-DXd sind mehr Patient\*innen von Übelkeit betroffen als unter einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, wie die Analyse der UE nach SOC und PT zeigt. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, die typische Nebenwirkungen von Anti-Tumorthérapien darstellen, sind gut handhabbar und können durch eine geeignete antiemetische medikamentöse Prophylaxe minimiert werden (16).

Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von T-DXd auch von der EMA als akzeptabel und handhabbar bewertet (18).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

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 Effektmotifikatoren 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 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*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.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für DESTINY-Breast04

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<b>Mortalität</b>																
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●
<b>Morbidität</b>																
PFS (BICR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●
PFS (Prüfarzt)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte ORR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SLD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte CBR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte DCR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte TTR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte DOR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit</b>																
Gesamtraten UE	○	○	○	●	●	●	●	○	○	○	○	●	●	○	○	●
UE von besonderem Interesse	○	○	○	●	●	●	●	○	○	○	○	●	●	○	○	●
UE nach SOC und PT	○	○	○	●	●	●	●	○	○	○	○	●	●	○	○	●

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

<b>Endpunkt</b> DESTINY-Breast04	<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>	<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet</b>	<b>Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Region</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>	<b>Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung</b>	<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS Metastasen</b>	<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>	<b>Leberfunktion zu Baseline</b>	<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>	<b>HR-Status – IXRS</b>	<b>HR-Status – berechnet</b>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IXRS: Interactive web/voice/ response system; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>																

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 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 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Breast04

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<b>Mortalität</b>																
OS	0,7682	0,6145	0,3376	0,9205	0,9259	0,9557	0,7140	0,1476	0,0834	0,7005	0,8944	<b>0,0120</b>	0,4520	<b>0,0153</b>	0,3719	0,3366
<b>Morbidität</b>																
PFS (BICR)	0,4860	0,7213	0,4001	0,3765	0,0886	0,1364	0,7434	<b>0,0151</b>	0,2298	0,7077	0,4228	0,1510	0,7466	<b>0,0437</b>	0,5491	0,6872
PFS (Prüfarzt)	0,4829	0,5593	0,6845	0,4065	0,5442	0,4836	0,4007	<b>0,0077</b>	0,3516	0,9633	0,3455	0,1728	0,9354	<b>0,0021</b>	0,6257	0,5071
PFS2	0,1426	0,3612	0,7694	0,9877	0,8724	0,8033	0,8946	0,5088	0,4789	0,4682	0,3540	<b>0,0285</b>	0,0804	0,6018	0,8473	0,8422
<i>Tumoransprechen</i>																
Bestätigte ORR (BICR)	0,5370	0,2604	0,1455	0,1936	0,7667	0,3838	0,7582	0,5601	0,7148	0,3849	0,4561	<b>0,0480</b>	0,9711	0,1043	0,9412	0,8982
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	0,4753	0,1041	0,1739	0,5034	0,9270	0,5540	0,7278	0,3200	0,1452	0,3007	0,6626	0,0532	0,5910	0,0852	0,1305	0,1478
SLD	0,2880	0,1936	0,6199	0,7547	0,0756	<b>0,0242</b>	0,5516	0,7424	0,1542	0,2636	0,5010	0,2381	0,9589	<b>0,0353</b>	0,9146	0,7120
Bestätigte CBR (BICR)	0,9952	0,5750	0,7044	<b>0,0331</b>	0,8691	0,7694	0,3353	0,3945	<b>0,0260</b>	0,7987	0,1797	<b>0,0012</b>	0,7008	0,0939	0,7176	0,8432

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
Bestätigte DCR (BICR)	0,2122	0,5791	0,4073	<b>0,0175</b>	0,4290	0,3075	0,0670	0,3269	0,2720	0,3240	0,4224	<b>0,0109</b>	0,9289	0,2152	0,9408	0,9467
Bestätigte DCR (Prüfarzt)	0,7837	0,2256	0,7983	0,1974	0,6831	0,1519	<b>0,0441</b>	0,1063	0,2239	0,2408	0,9423	0,0744	0,5969	0,2344	0,9251	0,4453
Bestätigte TTR	0,2780	0,2686	0,2694	0,4338	0,5045	0,1387	0,7472	0,4753	0,7797	0,4509	0,5149	0,2314	0,9674	<b>0,0351</b>	0,9048	0,8306
Bestätigte DOR	0,7111	0,4455	0,4843	0,1499	0,0711	0,9195	0,1190	<b>0,0182</b>	0,5681	0,7737	0,5514	0,3930	0,8774	NB	0,2510	0,2529
Zeit bis zur Hospitalisierung	0,1430	0,8436	0,5515	0,3217	0,4588	0,3626	0,1678	0,7144	0,9605	0,1754	0,8090	0,7137	<b>0,0319</b>	0,1098	0,5824	0,7693
<i>EQ-5D-5L VAS</i>																
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	0,2549	0,2540	0,9930	0,2690	0,5341	0,4710	0,7547	0,9241	0,4116	<b>0,0095</b>	<b>0,0234</b>	<b>0,0074</b>	0,7633	0,7467	0,6604	0,6672
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,4832	0,2564	0,9950	0,1829	0,9426	0,4360	0,9393	0,8454	0,3836	<b>0,0350</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0027</b>	0,5878	0,2253	0,9134	0,9430
<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>																
Fatigue	0,1322	0,1264	0,5488	0,4137	0,2249	0,8576	0,1315	0,7612	0,0812	0,4651	0,2872	<b>0,0325</b>	0,5046	0,1145	0,6995	0,7672

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
Übelkeit und Erbrechen	0,1459	0,7042	0,1907	0,3711	0,9820	0,6814	0,6292	0,4213	0,5954	0,5995	0,5492	0,9905	0,8322	0,3014	0,8934	0,7776
Schmerz	0,2886	0,9266	0,2884	0,2737	0,3572	0,4006	0,1138	0,3243	0,9069	0,0727	<b>0,0084</b>	0,1506	0,4033	0,4624	0,5594	0,2337
Dyspnoe	0,3909	0,2868	0,6026	0,7482	0,2573	0,0777	0,3294	0,6712	0,9631	0,7919	0,6979	0,4641	0,5559	0,8010	0,7429	0,9455
Schlaflosigkeit	<b>0,0467</b>	0,1610	0,6392	0,1873	0,1568	0,8070	0,4129	0,6248	0,3244	0,3094	0,3658	0,3866	0,3806	<b>0,0366</b>	0,2250	0,9490
Appetitlosigkeit	0,2752	0,3110	0,6603	0,8237	0,2551	0,4153	0,1092	0,5084	0,3412	0,6322	0,1250	0,5597	0,1566	0,1206	0,8813	0,3859
Verstopfung	0,4716	0,5754	0,8619	0,4373	0,8310	0,4300	0,3677	0,7353	0,7318	0,0899	0,3851	0,2890	0,9840	0,1852	0,8034	0,4282
Diarrhö	0,9034	0,2200	0,5219	0,9446	0,2200	0,2715	0,6017	0,1439	0,4907	<b>0,0107</b>	0,0794	0,3489	0,7064	0,1681	0,9649	0,7022
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9682	0,6533	0,6891	0,3228	0,8889	0,9031	0,4035	0,1952	0,9928	0,2046	0,0894	0,2219	0,3668	0,1147	0,4134	0,3390
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</i>																
Fatigue	0,4834	0,8451	0,5669	0,2037	0,1349	0,3232	0,5101	0,9912	0,5522	0,6838	0,1588	0,0780	0,2822	0,4002	0,9604	0,6161
Übelkeit und Erbrechen	<b>0,0456</b>	0,9838	0,7770	0,6782	0,3873	0,4643	0,5676	0,9264	0,8851	0,7574	0,6107	0,9363	0,5304	0,4064	0,8140	0,4896
Schmerz	0,8668	0,7777	0,3009	0,1237	0,8538	0,8691	0,4115	0,4163	0,7522	0,2940	0,1595	0,2410	0,5553	0,4947	0,9664	0,5850

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
Dyspnoe	0,0926	0,6882	0,7119	0,6233	0,8034	0,1704	0,3791	0,3229	0,6858	0,3541	0,5392	0,8662	0,5447	0,6952	0,7712	0,6841
Schlaflosigkeit	0,2878	0,3206	0,7806	0,1702	0,6442	0,7389	<b>0,0210</b>	0,8997	0,3450	0,5417	0,3807	0,2293	0,8385	0,2308	0,8677	0,4827
Appetitlosigkeit	0,7755	0,1026	0,3656	0,7723	0,4947	0,5841	0,3660	0,6765	0,6603	0,9261	0,1896	0,1574	0,2170	0,7098	0,8217	0,6709
Verstopfung	0,4060	0,7023	0,3818	0,9926	0,4094	0,1852	0,7656	0,1594	0,4422	0,0982	0,6756	0,2622	0,7465	0,5454	0,5576	0,1283
Diarrhö	0,5072	0,9367	<b>0,0388</b>	0,2880	0,2714	0,4261	0,3595	0,2774	0,1329	0,2413	<b>0,0185</b>	<b>0,0148</b>	0,6547	0,1225	0,5058	0,8827
Finanzielle Schwierigkeiten	0,6670	0,7850	0,5651	0,4081	0,8717	0,7647	0,7928	0,0673	0,8535	0,1474	0,0540	0,2506	0,4083	0,0686	0,4571	0,5019
<i>EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>																
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,3535	0,2322	0,6065	0,2140	0,2306	0,7920	<b>0,0494</b>	0,1834	0,2037	0,6268	0,2019	0,4879	0,3787	0,2579	0,7797	0,2583
Brustsymptome	0,6843	0,7580	0,6625	<b>0,0175</b>	0,4963	0,7138	0,9183	0,4796	0,9411	0,7180	0,9893	<b>0,0056</b>	0,4297	0,1455	0,6888	0,6503
Armsymptome	0,8046	<b>0,0401</b>	0,2301	0,7327	0,2565	0,7622	0,4378	0,7101	0,4082	0,4407	0,7200	0,3245	0,3986	0,8132	0,9134	0,7156
Verärgert durch Haarausfall	0,8975	0,2876	0,8773	0,6001	0,0791	0,1123	0,7389	0,2134	<b>0,0448</b>	0,2801	0,5853	0,5997	0,8179	0,8640	0,1118	0,0714

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<i>EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</i>																
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,3379	0,8741	0,3841	0,1572	0,7580	0,5463	0,0743	0,9488	0,7541	0,9514	0,2676	0,8783	0,3279	0,7406	0,5216	0,8040
Brustsymptome	0,6677	0,1000	0,1960	<b>0,0047</b>	0,6643	0,7677	0,6554	0,2834	0,3278	0,2077	0,7945	<b>0,0053</b>	0,4642	0,1584	0,9929	0,6520
Armsymptome	0,3999	0,1748	0,5674	0,8217	0,5857	0,9182	0,1556	0,8460	0,3570	0,2699	0,6013	0,1969	0,5186	0,9067	0,8471	0,9379
Verärgert durch Haarausfall	0,8248	0,9367	0,3854	0,8282	0,6857	0,3078	0,4030	0,4582	0,0570	<b>0,0215</b>	<b>0,0193</b>	0,8789	0,9356	0,5314	0,8298	0,6528
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>																
Globaler Gesundheitsstatus	0,5025	0,2852	0,8112	0,7419	0,4526	0,5515	0,7522	0,1501	0,6434	0,7529	<b>0,0052</b>	0,0990	0,8366	0,8300	0,6740	0,9491
Körperliche Funktion	0,7716	0,3198	0,1369	0,8874	0,9527	0,5872	0,8566	0,1642	0,9495	0,5949	0,2132	<b>0,0201</b>	0,4238	0,0561	0,3838	0,1757
Rollenfunktion	0,9633	0,6146	0,2241	0,1712	0,2865	0,5273	0,1495	0,2965	0,8344	0,7007	0,0998	<b>0,0098</b>	0,6312	0,7371	0,1966	<b>0,0241</b>
Emotionale Funktion	0,8526	0,2620	0,1997	0,4613	0,6615	0,8646	0,7390	0,0651	0,7517	0,9955	0,2127	0,0703	0,0853	<b>0,0435</b>	0,3344	0,5290
Kognitive Funktion	0,5104	0,4704	0,4976	0,9204	0,3360	0,2376	0,6458	0,7158	0,1580	0,4675	0,0981	0,2373	0,9916	0,2324	0,9708	0,8648

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
Soziale Funktion	0,1614	0,1727	0,7051	0,0594	0,3539	0,5462	0,3522	0,1099	0,8604	<b>0,0463</b>	<b>0,0059</b>	<b>0,0376</b>	0,8617	0,3119	0,7465	0,8301
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</i>																
Globaler Gesundheitsstatus	0,5496	0,6031	0,8876	0,5479	0,3688	0,5240	0,7630	0,1744	0,2514	0,3376	<b>0,0352</b>	0,4396	0,4134	0,2189	0,9811	0,8760
Körperliche Funktion	0,3998	0,9362	0,4352	0,8768	0,4902	0,5409	0,4819	0,9633	0,9160	0,4558	0,3208	<b>0,0068</b>	0,6296	0,1491	0,7429	0,4961
Rollenfunktion	0,2945	0,7569	0,3747	0,3618	0,1981	0,2350	0,8635	0,2458	0,7732	<b>0,0222</b>	<b>0,0030</b>	0,3335	0,1473	0,8795	0,7289	0,2997
Emotionale Funktion	0,4897	0,8323	0,3931	0,9814	0,9928	0,9681	0,8210	0,4998	0,6604	0,5117	0,2931	0,3332	0,1425	0,3824	0,5978	0,6176
Kognitive Funktion	0,6597	0,5114	0,7252	0,6204	0,6147	0,0993	0,8108	0,7191	0,1756	0,4923	0,2562	0,6020	0,5935	0,8475	0,4973	0,3960
Soziale Funktion	0,4378	0,0970	0,7276	0,0930	0,8897	0,6284	<b>0,0236</b>	0,3401	0,3033	0,0979	<b>0,0208</b>	0,0970	0,5918	0,2900	0,7891	0,9836
<i>EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>																
Körperbild	0,8457	0,1689	0,4986	<b>0,0080</b>	0,2623	0,3068	0,2858	0,1155	0,6241	0,1826	0,4526	0,1443	0,7017	0,1046	0,2241	0,6079
Sexuelle Aktivität	0,0700	0,1332	0,1498	0,0836	<b>0,0454</b>	0,3052	0,7423	0,1046	0,1555	0,4704	0,4819	0,3418	0,4437	0,8431	0,5550	0,6594
Freude an Sex	<b>0,0054</b>	0,3640	0,9379	0,5973	0,0614	0,1656	0,8061	0,1532	0,1623	0,3733	NB	0,3203	0,1086	0,3432	0,8257	0,8938
Zukunftsperspektive	0,3009	0,0644	0,2806	0,2393	0,5019	0,1654	0,4672	0,4606	0,4130	0,5353	0,6998	0,6501	0,8575	0,7868	0,9789	0,7794

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<i>EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</i>																
Körperbild	0,5753	0,1760	0,8255	<b>0,0127</b>	0,1917	0,5537	0,2432	0,8619	0,9652	<b>0,0328</b>	0,2892	0,1608	0,5077	<b>0,0481</b>	0,1420	0,6002
Sexuelle Aktivität	0,0526	0,1182	0,2828	0,3832	0,0543	0,3323	0,4926	0,0657	0,1029	0,7592	0,6686	0,7109	0,5798	0,6982	0,5573	0,6707
Freude an Sex	0,2742	0,6423	0,7542	0,7910	0,5461	0,1960	0,5145	0,7729	0,1044	0,2226	NB	0,5236	<b>0,0490</b>	0,1646	0,9150	0,8407
Zukunftsperspektive	0,2605	0,0576	0,5219	0,3727	0,8664	0,0874	0,0890	0,9719	0,5708	0,3247	0,5562	0,6115	0,4428	0,8983	0,6247	0,4497
<b>Sicherheit</b>																
<i>Gesamtraten UE</i>																
Jegliche UE	0,9541	0,6927	0,8375	0,7199	0,6546	0,6372	0,6119	0,5353	0,5536	0,7771	0,3977	0,2334	0,7332	0,7176	0,5357	0,8414
SUE	0,7216	0,2586	0,9165	0,2705	0,7219	0,2133	0,0737	0,8699	0,2220	0,4378	0,8097	0,5324	<b>0,0381</b>	0,5773	0,5676	0,8354
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,9953	0,6989	0,9626	0,2111	0,5089	0,2779	0,7553	0,1426	0,1322	0,6845	0,2934	0,3863	0,6087	0,2599	0,9159	0,8354
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,8835	0,6691	0,7532	<b>0,0245</b>	0,9985	0,7093	0,5560	0,7599	0,7334	0,3280	0,2980	0,1227	0,1849	0,8145	0,8743	0,5236

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>																
ILD (Bewertungskomitee)	0,2031	0,1939	0,4176	0,2735	0,1990	0,3874	0,2498	0,4369	0,3679	<b>0,0139</b>	0,8542	0,3520	0,2362	0,6608	0,5678	0,6017
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	0,2092	0,1999	0,4176	0,2674	0,2052	0,3956	0,2429	0,4458	0,3776	<b>0,0144</b>	0,8523	0,3401	0,2454	0,6577	0,5970	0,6292
LVEF-Verringerung	1,0000	0,9996	NB	0,9999	1,0000	1,0000	0,9998	1,0000	NB	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9994	0,9994
<i>SUE von besonderem Interesse</i>																
ILD (Bewertungskomitee)	0,2070	0,3540	0,3213	0,4401	0,3404	0,3636	0,1369	0,3138	0,1566	<b>0,0316</b>	0,7557	0,3112	0,1651	0,5056	0,4555	0,4985
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	0,2070	0,3540	0,3213	0,4401	0,3404	0,3636	0,1369	0,3138	0,1566	<b>0,0316</b>	0,7557	0,3112	0,1651	0,5056	0,4555	0,4985
LVEF-Verringerung	NB	NB	0,9998	0,9999	NB	1,0000	NB	NB	NB	NB	0,9999	NB	NB	0,9999	0,9999	0,9999
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</i>																
ILD (Bewertungskomitee)	0,9999	0,9997	NB	0,9996	NB	NB	NB	1,0000	NB	0,9996	0,9998	1,0000	0,9998	1,0000	0,9995	0,9995



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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	0,9999	0,9997	NB	0,9996	NB	NB	NB	1,0000	NB	0,9996	0,9998	1,0000	0,9998	1,0000	0,9995	0,9995
LVEF-Verringerung	NB	0,9998	0,9998	0,9998	1,0000	NB	0,9999	1,0000	NB	0,9999	0,9999	NB	1,0000	0,9998	NB	NB
<i>UE nach SOC und PT</i>																
SOC: Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	0,5580	0,9637	0,8304	0,2911	0,2333	0,9541	0,7385	0,9284	0,1330	0,5723	0,1214	0,5833	0,4005	0,6889	0,3759	0,6612
PT: Übelkeit	0,6089	0,4940	0,5381	0,1084	<b>0,0427</b>	0,2863	0,7537	0,8242	0,8014	0,5535	0,6652	0,4545	0,3340	0,8902	0,7830	0,5814
PT: Erbrechen	0,9599	0,0786	0,1158	0,5104	0,4686	0,4645	0,1028	0,2505	0,3455	0,2589	0,4391	0,5820	0,5707	0,0758	0,1061	<b>0,0255</b>
SOC: Untersuchungen	0,6573	0,5026	0,6851	0,9300	0,1095	<b>0,0048</b>	0,1551	0,2800	0,4930	0,1922	0,4650	0,4435	0,3549	0,3057	0,6202	0,6819
PT: Neutrophilenzahl vermindert	0,2073	0,4543	0,7798	0,6467	0,7786	<b>0,0499</b>	0,0748	0,7740	0,4229	0,8307	0,1509	0,1044	0,0597	0,2888	0,8466	0,5597
PT: Leukozytenzahl vermindert	0,3924	0,4931	0,4530	0,8758	0,4607	0,7224	0,2574	0,0540	0,7804	0,4618	0,0619	0,2569	0,2314	0,1112	0,7942	0,4800
PT: Alaninamino-transferase erhöht	<b>0,0481</b>	0,9338	0,0678	0,3179	0,7733	0,5709	0,5984	0,9258	0,6316	0,6286	0,6411	0,8540	0,9503	0,6763	0,8554	0,9384

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
PT: Thrombozytenzahl vermindert	0,1996	0,4946	0,8594	0,0564	0,0780	0,3024	0,6915	0,4490	0,6353	0,4671	0,2844	<b>0,0012</b>	0,9519	0,9475	0,0976	0,0952
PT: Ejektionsfraktion vermindert	0,9999	0,9997	0,9997	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	0,9994	0,9994
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Pyrexie	0,2254	0,1074	0,6553	0,9603	0,9268	0,9077	0,0798	0,3119	0,4164	0,3940	<b>0,0385</b>	0,0948	0,8236	0,4720	0,3129	0,1909
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,3010	0,7198	0,7555	0,7324	0,8245	0,8156	0,4593	0,6245	0,9478	0,9188	0,2578	0,1830	0,2501	0,1146	0,3597	0,4147
PT: Hand-Fuß-Syndrom <sup>a</sup>	0,2438	0,4199	0,5664	<b>0,0357</b>	0,5135	0,4119	0,5874	<b>0,0390</b>	0,4759	NB	NB	0,9157	<b>0,0356</b>	0,2388	0,2303	0,0523
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Appetit vermindert	0,4023	0,6990	0,7356	0,2866	0,4726	0,7473	0,5082	<b>0,0116</b>	0,1801	0,8229	0,6623	0,7409	0,0529	0,9684	0,2358	0,2436

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie	0,6386	0,3693	0,6062	0,9349	0,5511	0,5908	0,0896	0,7096	0,5443	0,9342	0,8565	0,7522	0,1226	0,5378	0,1596	<b>0,0427</b>
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Epistaxis	0,8481	0,1070	0,2343	0,4725	0,1221	0,4473	0,7932	0,6934	1,0000	0,4882	0,5511	0,3043	0,8596	0,1699	0,5373	0,5711
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Pneumonitis	1,0000	1,0000	0,9995	1,0000	0,9996	1,0000	0,9998	1,0000	NB	1,0000	0,9999	1,0000	0,9995	0,9997	0,9992	0,9991
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Interstitielle Lungenerkrankung	0,1783	0,2447	0,3306	0,2835	0,4930	0,6433	0,2289	0,5254	0,5763	0,9998	0,9997	0,4412	0,3097	0,0720	0,6767	0,7033

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	<b>0,0169</b>	0,7805	0,9415	0,2361	0,3538	0,7575	0,9139	0,6428	0,0753	0,3249	0,1029	0,1722	0,6836	0,4755	0,2188	0,2189
PT: Periphere sensorische Neuropathie	0,6561	0,4485	0,0959	0,8265	0,3435	0,4992	0,3695	0,2043	0,5327	0,7838	0,8723	0,4266	0,0631	0,2920	0,9266	0,9708
PT: Neuropathie peripheral	0,8321	0,5036	0,3498	0,2016	0,4050	0,7765	0,5377	0,6525	0,9957	0,0648	0,0667	0,8646	0,6780	0,1277	0,8459	0,2117
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Myalgie	0,2275	0,7273	0,5861	0,6305	0,3635	0,6764	0,8901	0,2402	0,3624	0,0820	0,3244	<b>0,0202</b>	0,1718	<b>0,0410</b>	0,0508	0,3085
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9285	0,4188	0,2312	0,3044	<b>0,0019</b>	<b>0,0050</b>	0,4427	0,2044	0,2086	0,6993	0,4676	<b>0,0417</b>	0,6325	0,1366	0,8062	0,6291
PT: Medikamentenirrtum	0,9998	1,0000	0,9997	0,9998	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9996	0,9997	NB	NB	0,9996	NB	NB

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
<i>SUE nach SOC und PT</i>																
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,8753	0,9981	0,9999	0,7120	0,9362	0,4790	0,5058	0,1523	0,8206	<b>0,0462</b>	<b>0,0101</b>	0,5250	0,1444	0,4971	<b>0,0138</b>	<b>0,0065</b>
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,0745	<b>0,0013</b>	0,3626	0,5461	0,1405	0,6697	<b>0,0118</b>	<b>0,0150</b>	0,2910	0,1846	0,1781	0,3465	0,1859	0,8594	0,7587	0,8468
<i>Schwere UE nach SOC und PT</i>																
SOC: Untersuchungen	0,5117	0,4185	0,4042	0,7800	0,3047	0,1048	0,4863	0,1432	0,1298	0,8735	0,2347	0,9003	<b>0,0119</b>	0,5002	0,3416	0,7697
PT: Neutrophilenzahl vermindert	0,9514	0,3733	0,0867	0,6418	0,8847	<b>0,0130</b>	0,4094	0,4682	0,0682	0,8408	0,5808	0,1691	0,1861	0,4421	0,4363	0,5472
PT: Leukozytenzahl vermindert	0,6003	0,5022	0,4113	0,0971	0,7048	0,9264	0,5958	<b>0,0075</b>	0,1579	0,0502	<b>0,0017</b>	0,3694	0,3787	0,1732	0,7568	0,2657
PT: Thrombozytenzahl vermindert	0,2457	0,3119	0,9997	0,5952	0,4418	0,7338	0,1241	0,2635	0,4753	0,6261	0,7068	0,1013	0,1456	0,0984	<b>0,0404</b>	<b>0,0344</b>

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

Endpunkt DESTINY-Breast04	HER2-Status (Zentrallabor)	Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation – berechnet	Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	Alter	Abstammung	Region	ECOG-PS zu Baseline	Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation	Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Viszerale Erkrankung zu Baseline	HR-Status – IXRS	HR-Status – berechnet
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7118	0,0579	0,8486	0,4623	0,5839	0,6746	0,8236	0,7062	0,3824	0,5324	0,1211	0,1242	0,8014	0,4955	0,9980	0,7435
PT: Neutropenie	0,7866	0,6604	0,5262	0,4478	0,5028	0,2365	0,6220	0,5177	0,3849	0,2020	0,1762	0,1832	0,2713	0,5229	0,8237	0,7080
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	0,9998	0,9997	0,9998	0,9999	0,9999	1,0000	0,9997	1,0000	NB	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9995	1,0000	1,0000
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,6609	0,1303	0,4145	0,3938	0,8757	0,0751	0,4723	0,6533	<b>0,0269</b>	0,3798	<b>0,0492</b>	0,4705	0,7584	0,1372	0,2606	0,7885

a: Auch Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom genannt

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IXRS: Interactive web/voice response system; NB: Nicht bestimmbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

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.

#### 4.3.1.3.2.1 Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

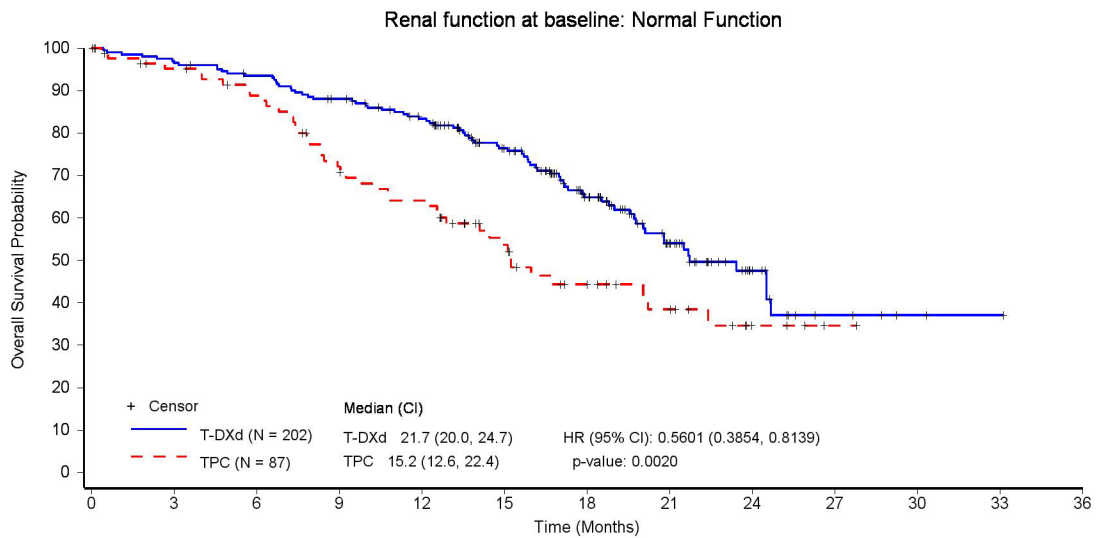
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	78/202 (38,6)	21,7 [20,0; 24,7]	43/87 (49,4)	15,2 [12,6; 22,4]	0,56 [0,39; 0,81] 0,0020	0,0120
Milde Funktions-einschränkung	47/123 (38,2)	NE [18,2; NB]	35/69 (50,7)	15,7 [11,1; 19,4]	0,54 [0,35; 0,83] 0,0049	
Moderate Funktions-einschränkung	20/41 (48,8)	17,2 [13,3; NB]	8/23 (34,8)	23,6 [17,5; NB]	1,91 [0,84; 4,36] 0,1173	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	142/332 (42,8)	21,7 [19,0; 24,5]	74/157 (47,1)	17,0 [14,8; 20,2]	0,69 [0,52; 0,91] 0,0088	0,0153
Nein	7/41 (17,1)	NE [NB; NB]	16/27 (59,3)	15,1 [12,9; 20,6]	0,22 [0,09; 0,54] 0,0003	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt OS ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Nierenfunktion zu Baseline und Viszerale Erkrankung zu Baseline.

Bezüglich des Merkmals Nierenfunktion zu Baseline ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von T-DXd bei Patient\*innen mit normaler Funktion und milder Funktionseinschränkung, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Bei Patient\*innen mit moderater Funktionseinschränkung war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Sowohl bei Patient\*innen mit als auch ohne viszerale Erkrankung zu Baseline war ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtbar. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.



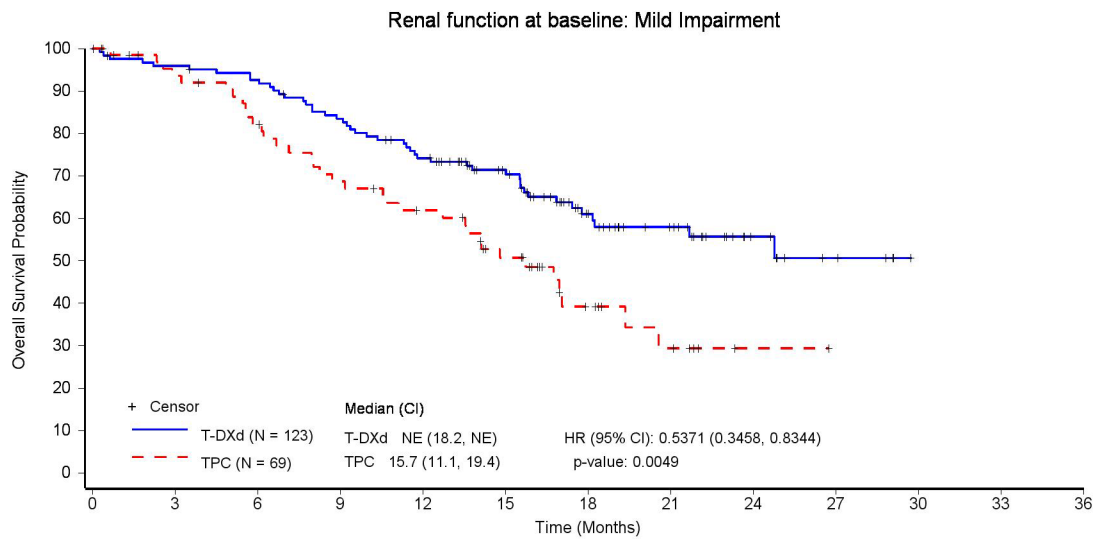


Patients still at risk:

T-DXd (N = 202)	202	195	187	174	158	121	75	42	17	5	2	1	0
TPC (N = 87)	87	77	70	55	48	32	19	13	4	1	0	0	0

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

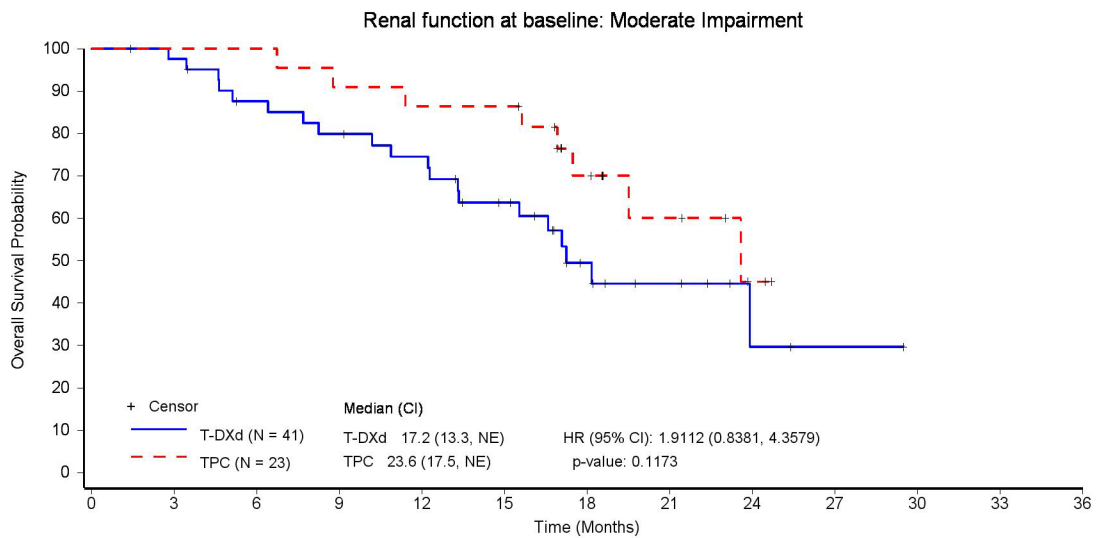


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 123)	123	117	112	100	87	69	41	29	12	5	0	0	0
TPC (N = 69)	69	58	50	41	35	25	11	6	1	0	0	0	0

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

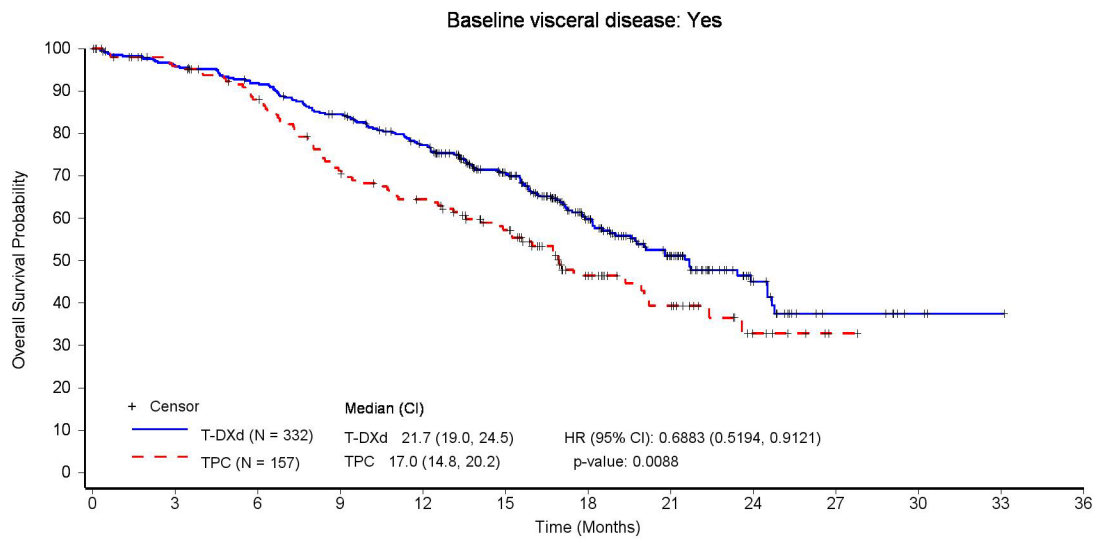


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 41)	41	40	34	31	28	21	10	6	2	1	0	0	0
TPC (N = 23)	23	22	22	20	19	19	11	6	2	0	0	0	0

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

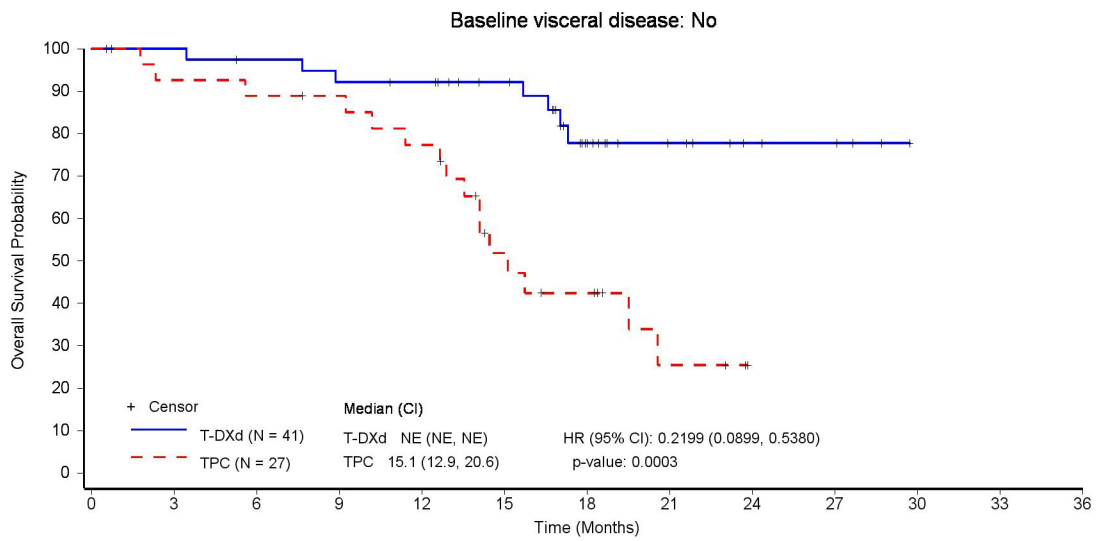


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 332)	332	318	301	274	242	185	113	69	27	8	3	1	0
TPC (N = 157)	157	136	122	97	85	66	34	22	7	1	0	0	0

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	39	37	35	34	29	16	9	5	4	0	0	0
TPC (N = 27)	27	25	24	23	20	11	8	3	0	0	0	0	0

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

**4.3.1.3.2.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Subgruppenanalysen)**

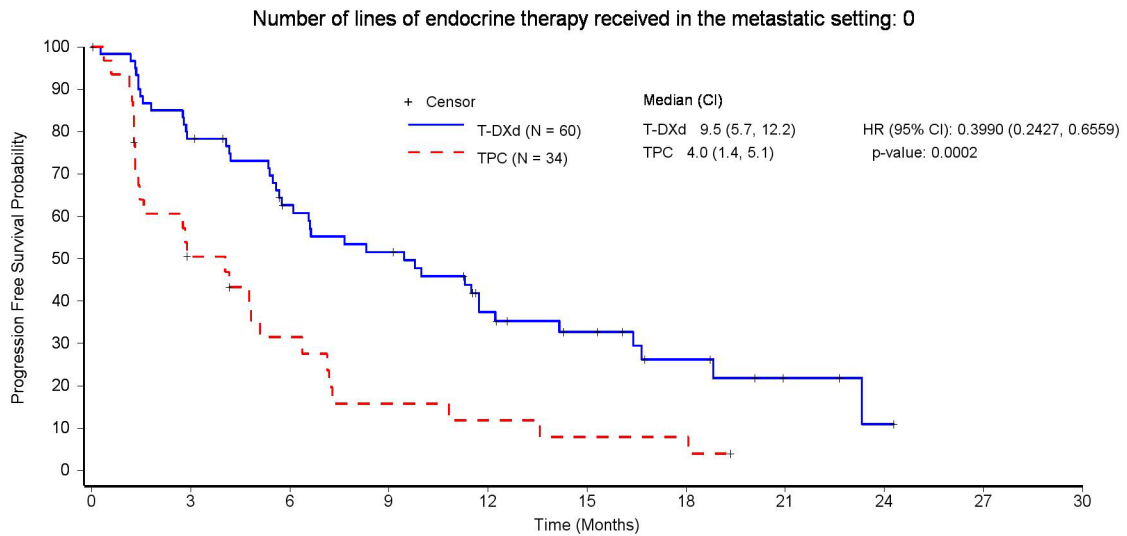
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation – berechnet</b>						
0	41/60 (68,3)	9,5 [5,7; 12,2]	27/34 (79,4)	4,0 [1,4; 5,1]	0,40 [0,24; 0,66] 0,0002	0,0151
1	77/108 (71,3)	8,5 [6,9; 9,9]	32/51 (62,7)	7,8 [4,2; 10,7]	0,80 [0,53; 1,21] 0,2777	
2	64/115 (55,7)	12,0 [9,9; 15,1]	39/54 (72,2)	4,5 [2,9; 5,9]	0,31 [0,21; 0,48] < 0,0001	
≥ 3	61/90 (67,8)	10,3 [7,5; 13,3]	29/45 (64,4)	5,4 [2,7; 11,0]	0,60 [0,38; 0,94] 0,0238	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	223/332 (67,2)	9,7 [8,4; 10,8]	110/157 (70,1)	5,4 [4,2; 7,0]	0,55 [0,43; 0,69] < 0,0001	0,0437
Nein	20/41 (48,8)	17,9 [11,3; 26,4]	17/27 (63,0)	3,0 [1,6; 12,4]	0,26 [0,13; 0,51] < 0,0001	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; 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						

Für den Endpunkt PFS (BICR) ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation und Viszerale Erkrankung zu Baseline.

Bezüglich der Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation ergab sich ein Vorteil zugunsten von T-DXd, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Dieser ist für Patient\*innen mit keiner, zwei, drei oder mehr als drei vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation statistisch signifikant. Für Patient\*innen mit genau

einer vorherigen endokrinen Therapie in der metastasierten Situation ist der Effekt statistisch nicht signifikant. Ebenfalls konnte bei Patient\*innen sowohl mit als auch ohne viszerale Erkrankung zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden, der auch auf der Ebene der Gesamtpopulation vorliegt. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.



Patients still at risk:

T-DXd (N = 60)	60	47	34	28	17	12	7	3	1	0	0
TPC (N = 34)	34	14	8	4	3	2	2	0	0	0	0

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

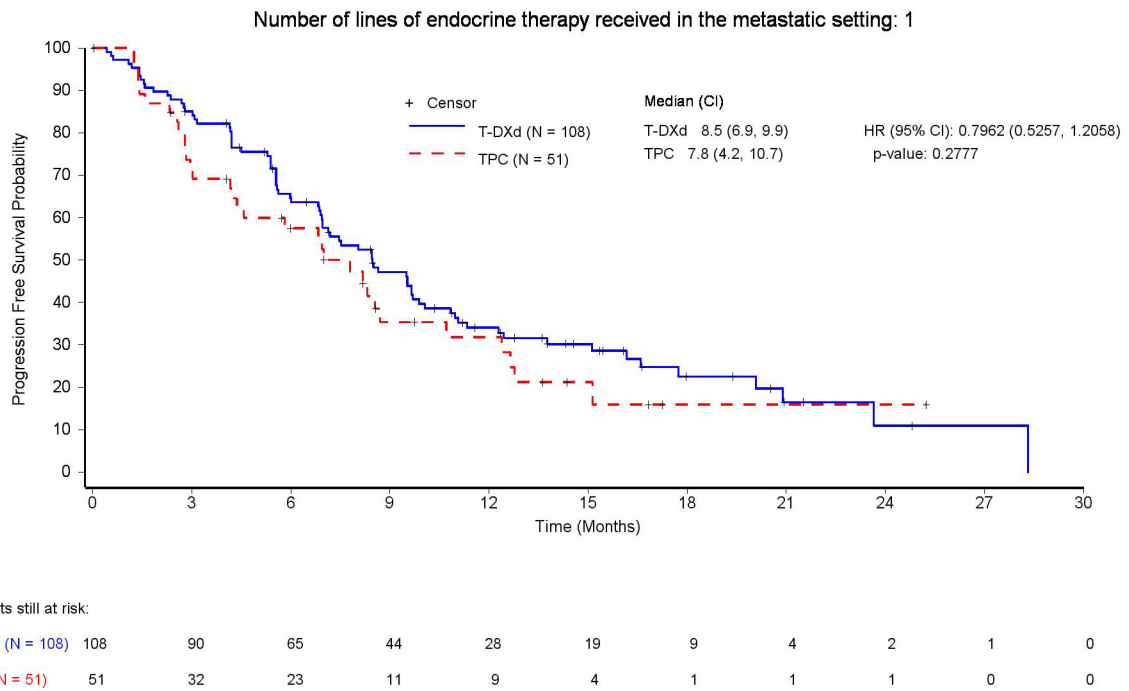
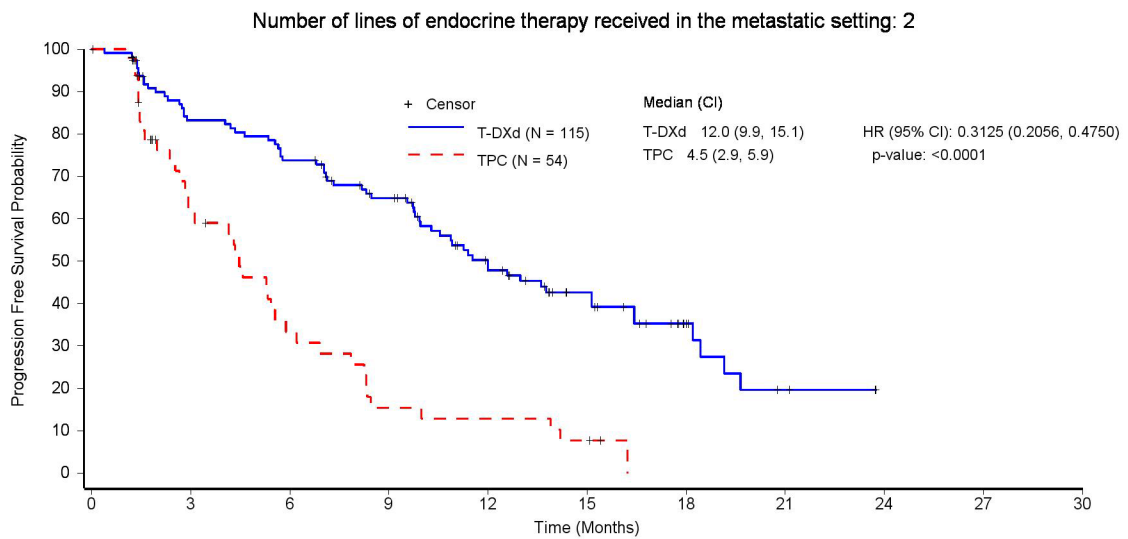


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



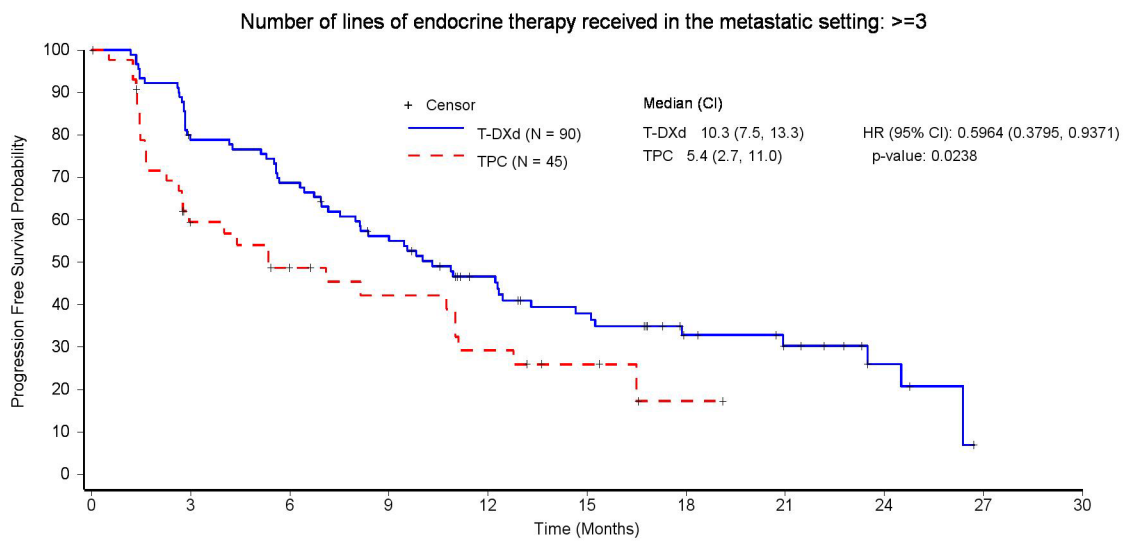


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 115)	115	88	78	63	40	25	11	3	0	0	0
TPC (N = 54)	54	25	13	6	5	3	0	0	0	0	0

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

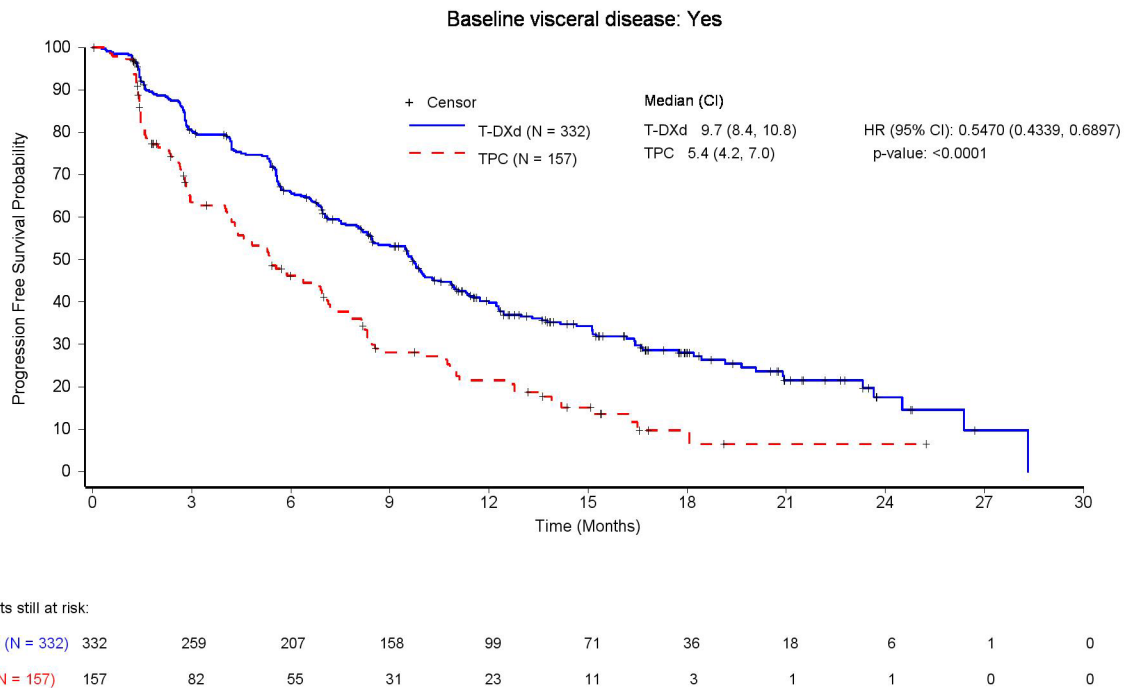


Patients still at risk:

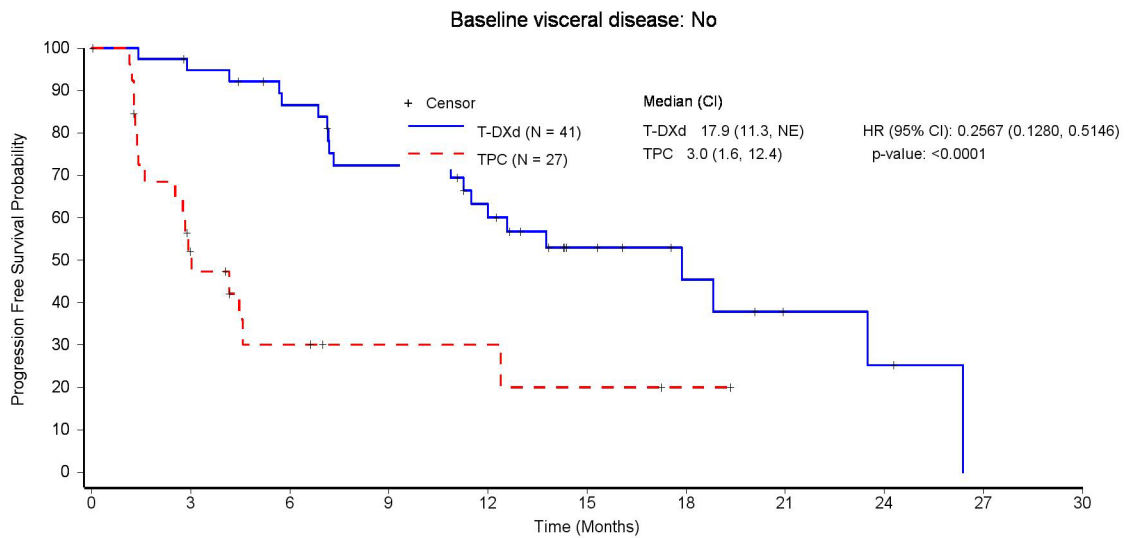
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 90)	90	70	61	48	33	25	15	11	5	0	0
TPC (N = 45)	45	22	16	13	9	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



**Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**  
 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	36	31	25	19	10	6	3	2	0	0
TPC (N = 27)	27	11	5	3	3	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	45/60 (75,0)	7,0 [5,6; 10,0]	30/34 (88,2)	2,9 [1,4; 4,2]	0,35 [0,21; 0,56] < 0,0001	0,0077
1	83/108 (76,9)	8,4 [7,1; 9,7]	37/51 (72,5)	5,6 [4,2; 7,0]	0,62 [0,42; 0,92] 0,0170	
2	74/115 (64,3)	9,9 [8,4; 11,2]	45/54 (83,3)	4,2 [2,9; 5,0]	0,26 [0,17; 0,39] < 0,0001	
≥ 3	68/90 (75,6)	9,6 [7,3; 11,3]	39/45 (86,7)	2,8 [2,3; 4,4]	0,30 [0,20; 0,46] < 0,0001	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	248/332 (74,7)	8,5 [8,1; 9,7]	129/157 (82,2)	4,2 [3,1; 5,0]	0,41 [0,33; 0,51] < 0,0001	0,0021
Nein	22/41 (53,7)	12,4 [8,8; 24,9]	22/27 (81,5)	2,9 [1,4; 4,5]	0,13 [0,07; 0,27] < 0,0001	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) ergaben sich analog zum PFS (BICR) ebenfalls Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation und Viszerale Erkrankung zu Baseline, wobei in allen Subgruppen statistisch signifikante Vorteile von T-DXd vorlagen. Diese zeigten in die gleiche Richtung wie der Haupteffekt. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

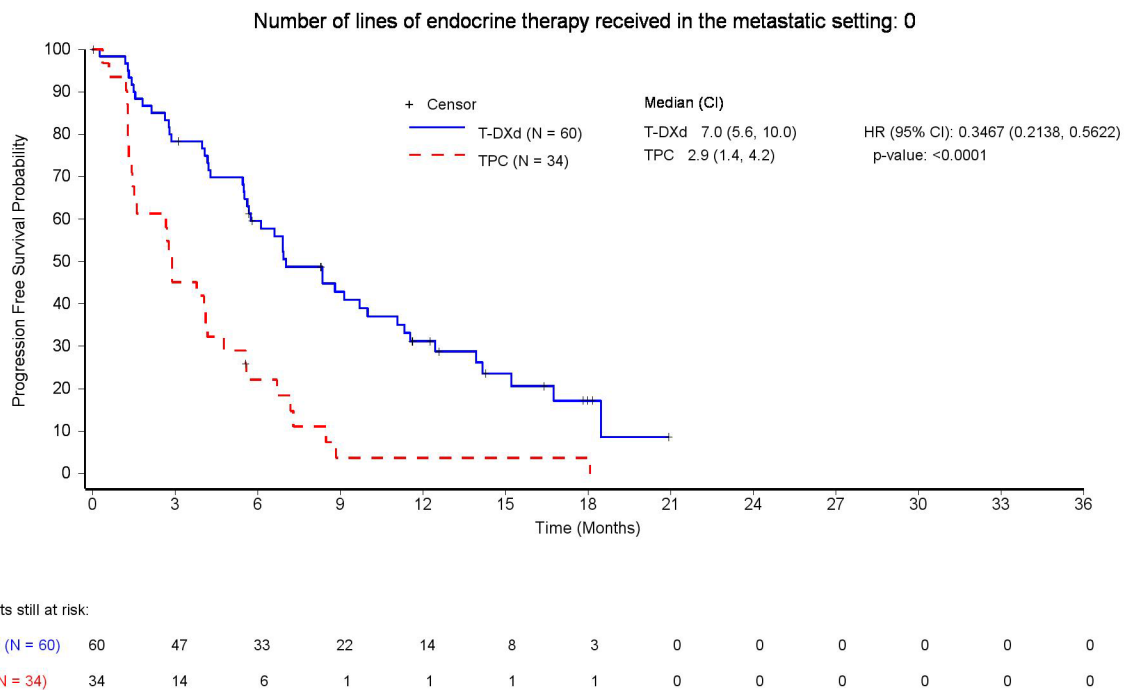


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

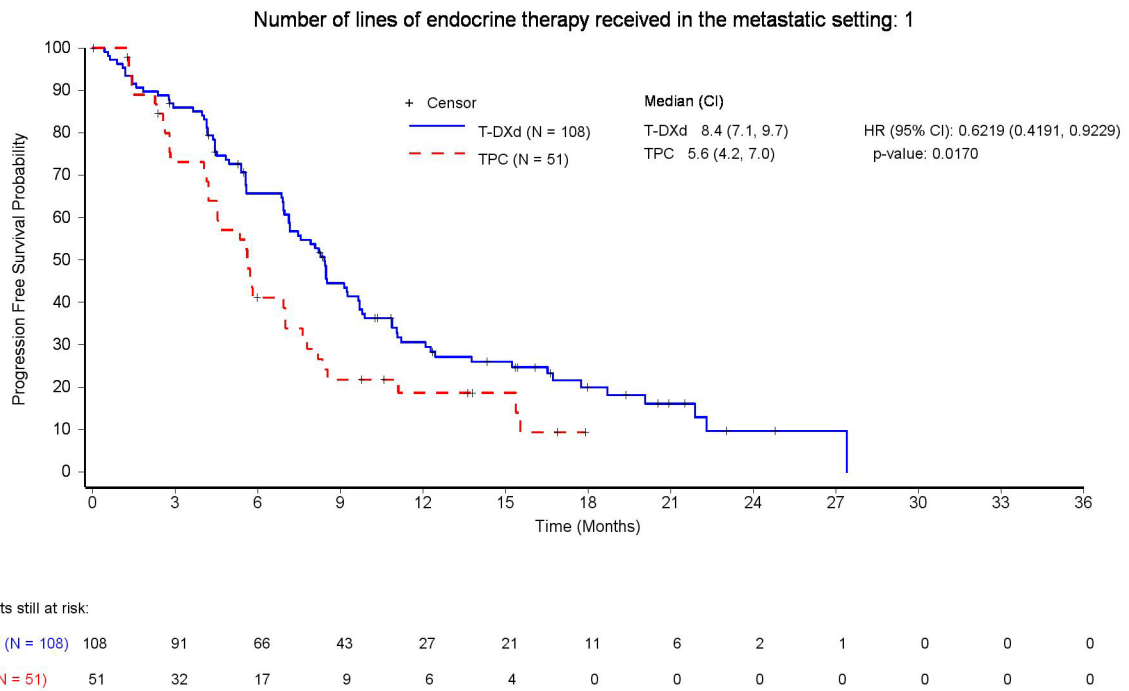
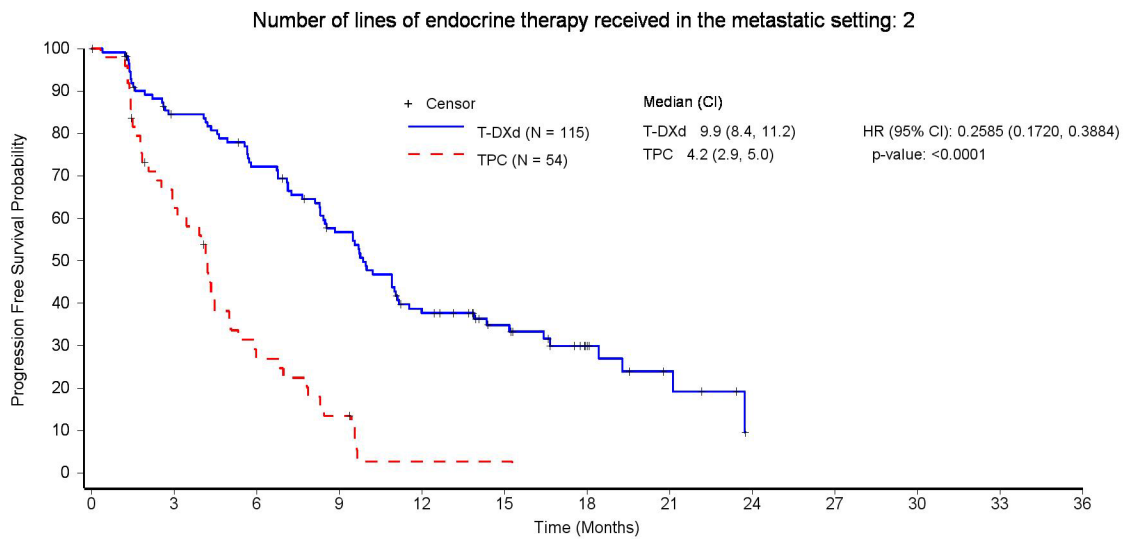


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 115)	115	90	76	57	36	23	12	5	0	0	0	0	0
TPC (N = 54)	54	29	12	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



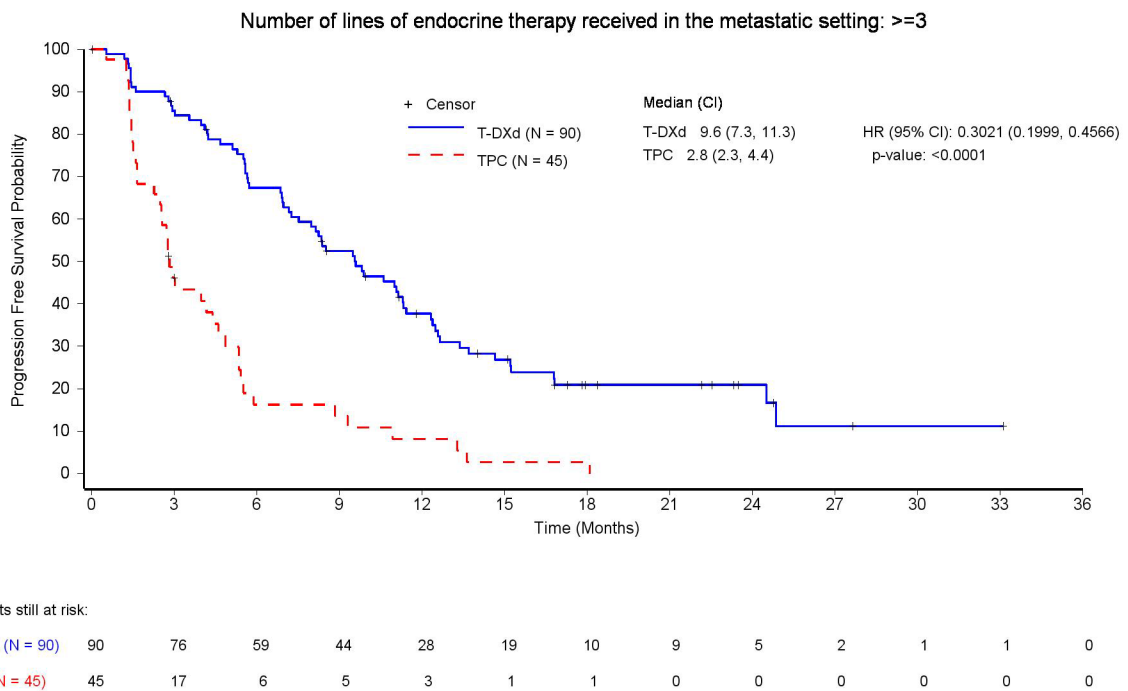


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

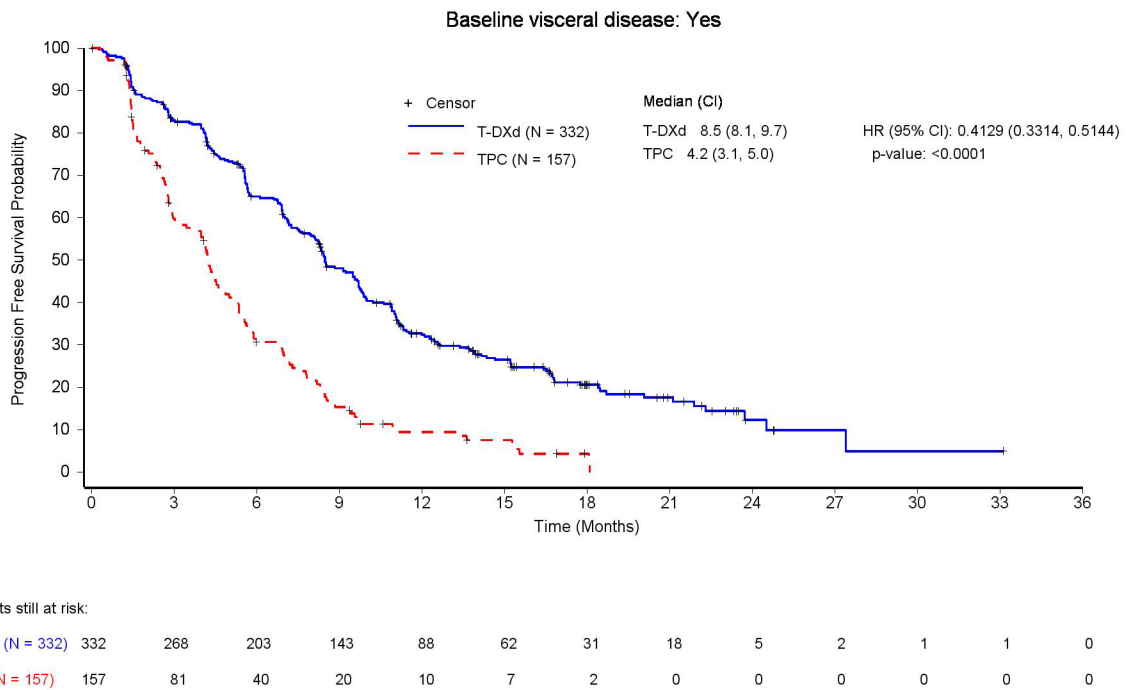
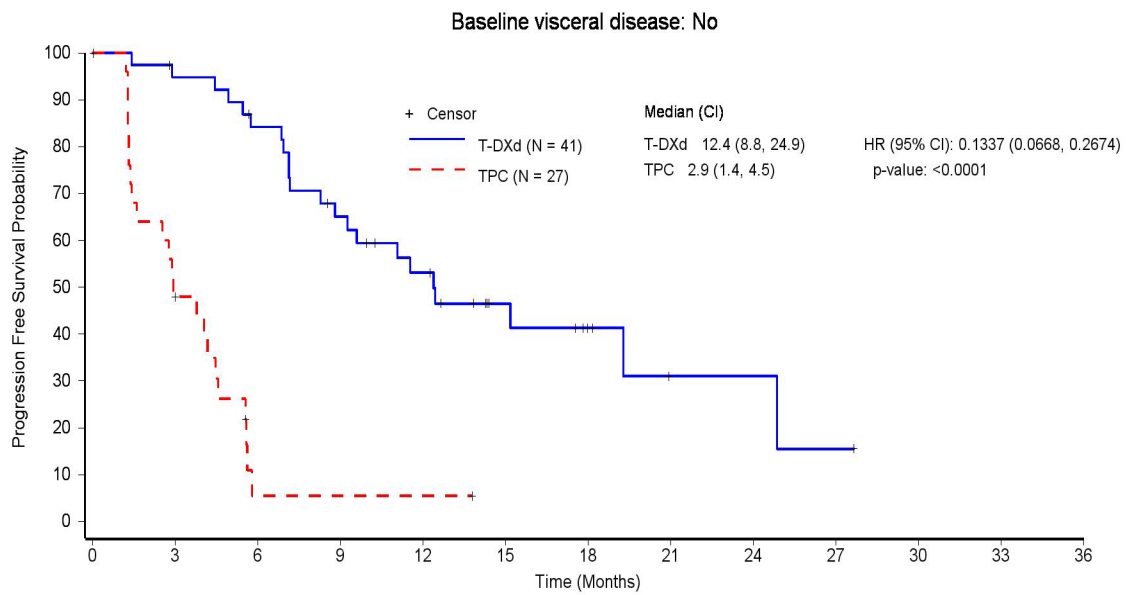


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	36	31	23	17	9	5	2	2	1	0	0	0
TPC (N = 27)	27	11	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

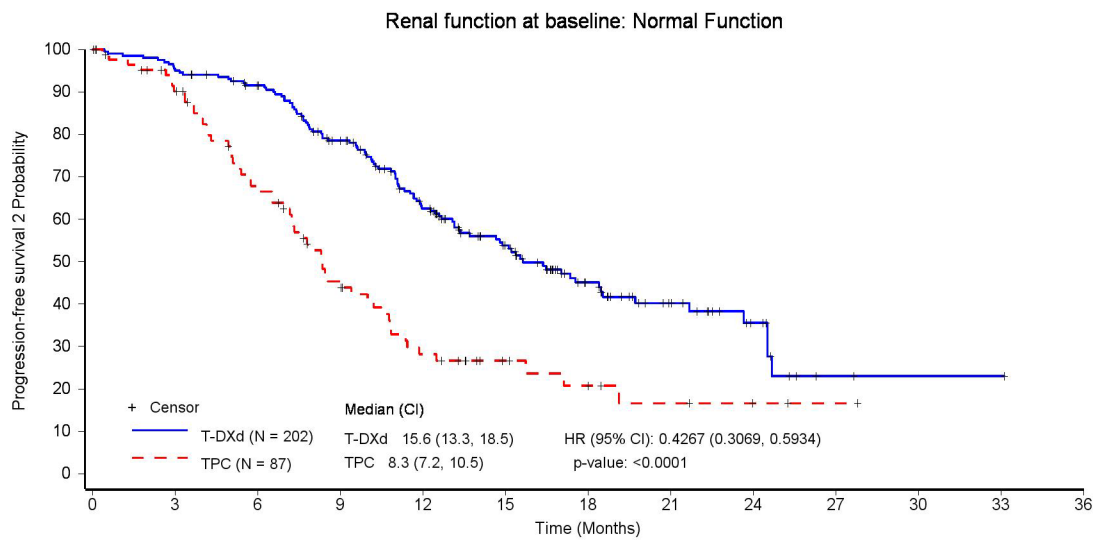
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	102/202 (50,5)	15,6 [13,3; 18,5]	56/87 (64,4)	8,3 [7,2; 10,5]	0,43 [0,31; 0,59] < 0,0001	0,0285
Milde Funktionseinschränkung	70/123 (56,9)	14,6 [12,4; 18,2]	39/69 (56,5)	10,5 [7,9; 14,1]	0,59 [0,40; 0,88] 0,0086	
Moderate Funktionseinschränkung	23/41 (56,1)	14,9 [10,9; 18,2]	14/23 (60,9)	15,6 [11,4; 23,6]	1,19 [0,61; 2,32] 0,6049	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt PFS2 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline. Bei Patient\*innen mit einer normalen Funktion und einer milden Funktionseinschränkung konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Bei Patient\*innen mit moderater Funktionseinschränkung war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

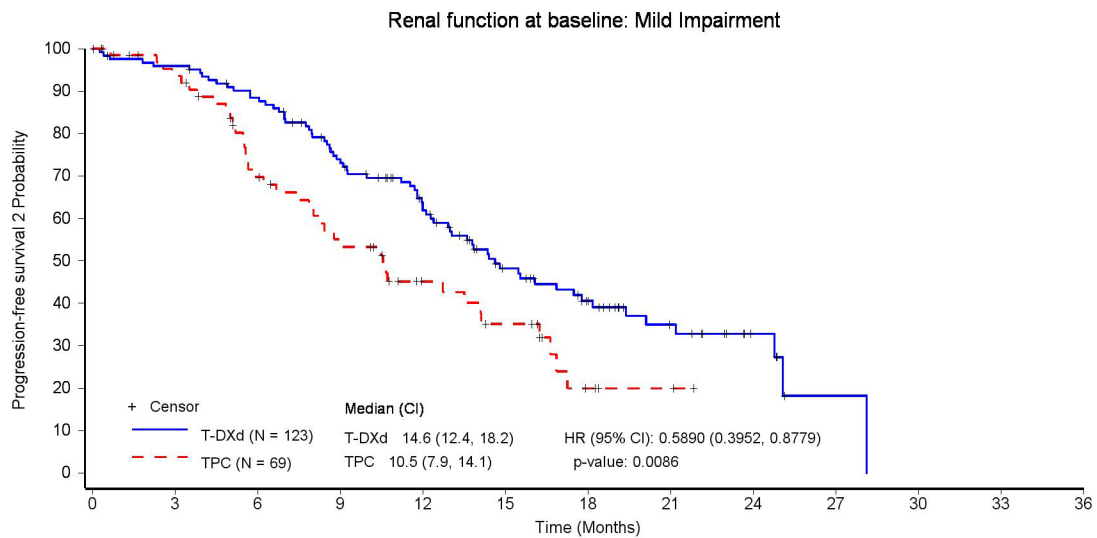


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 202)	202	192	178	146	106	71	41	23	11	2	1	1	0
TPC (N = 87)	87	72	50	31	18	10	7	4	2	1	0	0	0

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

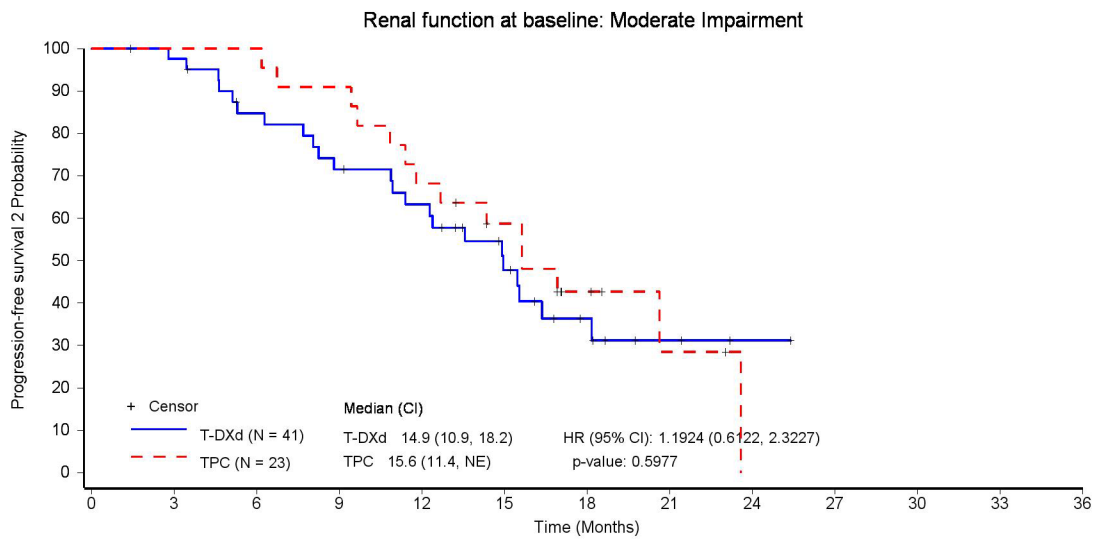


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 123)	123	117	106	85	64	41	28	16	6	1	0	0	0
TPC (N = 69)	69	58	40	29	18	13	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 41)	41	40	32	27	23	14	7	3	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	22	22	20	15	11	5	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

**4.3.1.3.2.3 Morbidität – Tumoransprechen (Subgruppenanalysen)****4.3.1.3.2.3.1 Morbidität – Bestätigte objektive Ansprechrates (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrates (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>							
Normale Funktion	104/202 (51,5) [44,4; 58,6]	11/87 (12,6) [6,5; 21,5]	7,33 [3,68; 14,62]	4,07 [2,31; 7,19]	38,8 [28,2; 49,5]	< 0,0001	0,0480
Milde Funktionseinschränkung	67/123 (54,5) [45,2; 63,5]	11/69 (15,9) [8,2; 26,7]	6,31 [3,02; 13,17]	3,42 [1,94; 6,01]	38,5 [25,1; 52,0]	< 0,0001	
Moderate Funktionseinschränkung	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	1,97 [0,69; 5,65]	1,47 [0,78; 2,78]	16,4 [-11,7; 44,6]	0,2086	
a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten c: Berechnet mittels unstratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen 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 ORR (BICR) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline. Bei Patient\*innen mit einer normalen Funktion und einer milden Funktionseinschränkung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Bei Patient\*innen mit moderater Funktionseinschränkung war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei der Beurteilung der ORR durch die Prüfer\*innen traten keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen auf. Die Effektmodifikation war daher nicht fakultativ.



**4.3.1.3.2.3.2 Morbidität – Summe der längsten Durchmesser (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bester prozentualer Veränderung der Summe der längsten Durchmesser im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes		Interaktion
	N	LS-Mean [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	LS-Mean [95 %-KI] <sup>a</sup>	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Region</b>							
Asien	137	-42,6 [-47,8; -37,4]	60	-5,3 [-13,1; 2,6]	-37,3 [-46,7; -27,9] < 0,0001	-1,20 [-1,52; -0,87]	0,0242
Nordamerika	54	-37,3 [-46,7; -27,8]	22	-19,5 [-34,3; -4,7]	-17,8 [-35,4; -0,2] 0,0474	-0,50 [-1,00; 0,01]	
Europa und Israel	157	-40,3 [-45,4; -35,1]	74	-19,1 [-26,6; -11,7]	-21,1 [-30,2; -12,1] < 0,0001	-0,64 [-0,93; -0,36]	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>							
Ja	314	-39,9 [-43,6; -36,3]	80	-15,4 [-22,5; -8,3]	-25,8 [-34,5; -17,2] < 0,0001	-0,80 [-1,07; -0,52]	0,0353
Nein	34	-47,8 [-57,7; -38,0]	20	-4,1 [-17,0; 8,8]	-43,7 [-60,1; -27,4] < 0,0001	-1,47 [-2,09; -0,85]	
a: LS-Mean aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert b: Zweiseitiger Interaktions-p-Wert des Interaktionsterms aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung, Baseline-Wert, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan							

Für den Endpunkt SLD ergaben sich statistisch signifikante Interaktionsterme bezüglich der Subgruppenmerkmale Region und Viszerale Erkrankung zu Baseline.

Bezüglich des Merkmals Region ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen für die Ausprägungen Asien, Europa und Israel wie auch in der Hauptanalyse ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von T-DXd. Bei den Patient\*innen aus Nordamerika war der Unterschied klinisch nicht relevant. Sowohl bei Patient\*innen mit als auch ohne viszerale Erkrankung zu Baseline konnte ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

**4.3.1.3.2.3.3 Morbidität – Bestätigte klinische Nutzenrate (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von klinischer Nutzenrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Alter</b>							
< 65 Jahre	205/290 (70,7) [65,1; 75,9]	40/136 (29,4) [21,9; 37,8]	5,79 [3,70; 9,05]	2,40 [1,83; 3,15]	41,3 [31,5; 51,1]	< 0,0001	0,0331
≥ 65 Jahre	57/83 (68,7) [57,6; 78,4]	22/48 (45,8) [31,4; 60,8]	2,59 [1,24; 5,39]	1,50 [1,07; 2,11]	22,8 [3,9; 41,8]	0,0103	
<b>Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung</b>							
PD	117/174 (67,2) [59,7; 74,2]	26/85 (30,6) [21,0; 41,5]	4,66 [2,66; 8,15]	2,20 [1,57; 3,08]	36,7 [23,8; 49,6]	< 0,0001	0,0260
PR	37/48 (77,1) [62,7; 88,0]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	21,30 [5,30; 85,64]	5,65 [1,95; 16,36]	63,5 [41,5; 85,4]	< 1,0001	
Stabile Erkrankung	57/82 (69,5) [58,4; 79,2]	55/26 (47,3) [33,7; 61,2]	2,54 [1,25; 5,16]	1,47 [1,07; 2,01]	22,2 [4,2; 40,3]	0,0093	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>							
Normale Funktion	140/202 (69,3) [62,4; 75,6]	22/87 (25,3) [16,6; 53,7]	6,67 [3,78; 11,78]	2,74 [1,89; 3,98]	44,0 [32,1; 56,0]	< 0,0001	0,0012
Milde Funktionseinschränkung	90/123 (73,2) [64,4; 80,8]	24/69 (34,8) [23,7; 47,2]	5,11 [2,71; 9,66]	2,10 [1,50; 2,96]	38,4 [23,6; 53,2]	< 0,0001	
Moderate Funktionseinschränkung	29/41 (70,7) [54,5; 83,9]	15/23 (65,2) [42,7; 83,6]	1,29 [0,43; 3,83]	1,08 [0,76; 1,55]	5,5 [-21,8; 32,8]	0,6505	
a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten c: Berechnet mittels unstratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan							

Für den Endpunkt bestätigte CBR (BICR) ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter, bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung und Nierenfunktion zu Baseline.

Für beide Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) konnte bezüglich der klinischen Nutzenrate (BICR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd ermittelt werden. Auch bezüglich des Merkmals Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung ergab

sich für alle Ausprägungen des Merkmals ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd. Bei Patient\*innen mit einer normalen Funktion und einer milden Funktionseinschränkung der Niere konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd beobachtet werden, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Bei Patient\*innen mit moderater Funktionseinschränkung war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.3.4 Morbidität – Bestätigte klinische Kontrollrate (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter klinischer Kontrollrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Alter</b>							
< 65 Jahre	253/290 (87,2) [82,8; 90,9]	83/136 (61,0) [52,3; 69,3]	4,37 [2,68; 7,11]	1,43 [1,24; 1,65]	26,2 [16,6; 35,8]	< 0,0001	0,0175
≥ 65 Jahre	72/83 (86,7) [77,5; 93,2]	38/48 (79,2) [65,0; 89,5]	1,72 [0,67; 4,42]	1,10 [0,93; 1,30]	7,6 [-7,7; 22,8]	0,2564	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>							
Normale Funktion	172/202 (85,1) [79,5; 89,8]	52/87 (59,8) [48,7; 70,1]	3,86 [2,17; 6,88]	1,42 [1,19; 1,71]	25,4 [13,1; 37,6]	< 0,0001	0,0109
Milde Funktionseinschränkung	110/123 (89,4) [82,6; 94,3]	47/69 (68,1) [55,8; 78,8]	3,96 [1,84; 8,52]	1,31 [1,10; 1,56]	21,3 [7,9; 34,7]	0,0003	
Moderate Funktionseinschränkung	38/41 (92,7) [80,1; 98,5]	21/23 (91,3) [72,0; 98,9]	1,21 [0,19; 7,80]	1,02 [0,87; 1,18]	1,4 [-16,0; 18,8]	0,8449	
a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten c: Berechnet mittels unstratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen 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 (BICR) ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter und Nierenfunktion zu Baseline.

Für Patient\*innen unter 65 Jahren konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd berichtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für Patient\*innen ≥ 65 Jahre hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit einer

normalen Funktion und einer milden Funktionseinschränkung der Niere konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gezeigt werden, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Bei Patient\*innen mit moderater Funktionseinschränkung war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter klinischer Kontrollrate (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes	T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes				Interaktion
	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>							
0	181/202 (90,5) [85,6; 94,2]	66/105 (62,9) [52,9; 72,1]	5,63 [3,04; 10,43]	1,44 [1,23; 1,68]	27,6 [16,8; 38,5]	< 0,0001	0,0441
1	147/173 (85,0) [78,8; 89,9]	58/79 (73,4) [62,3; 82,7]	2,05 [1,07; 3,92]	1,16 [1,00; 1,34]	11,6 [-0,5; 23,6]	0,0293	
a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten c: Berechnet mittels unstratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen 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							

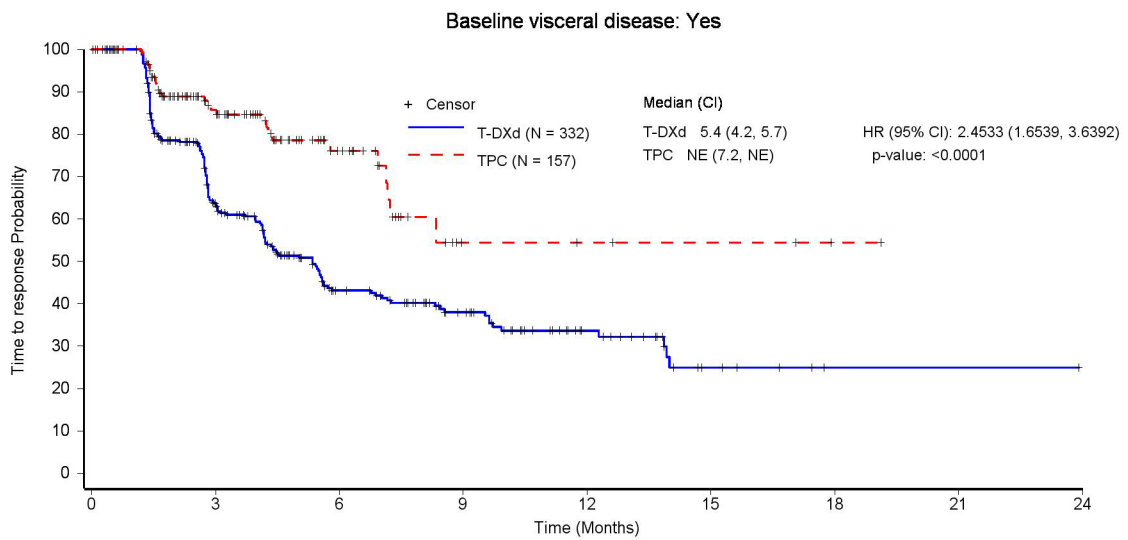
Für den Endpunkt bestätigte DCR (Prüfarzt) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Baseline. Sowohl für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 0 als auch mit einem ECOG-PS von 1 zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd gezeigt werden. Da die Effekte beide in die gleiche Richtung wie der Haupteffekt zeigen, war die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

**4.3.1.3.2.3.5 Morbidität – Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zum bestätigten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	173/332 (52,1)	5,4 [4,2; 5,7]	29/157 (18,5)	NE [7,2; NB]	2,45 [1,65; 3,64] < 0,0001	0,0351
Nein	23/41 (56,1)	4,2 [2,8; NB]	1/27 (3,7)	NE [NB; NB]	13,76 [1,85; 102,13] 0,0008	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  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</p>						

Für den Endpunkt bestätigte TTR ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Viszerale Erkrankung zu Baseline. In beiden Subgruppen waren die Ergebnisse statistisch signifikant zugunsten von T-DXd. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

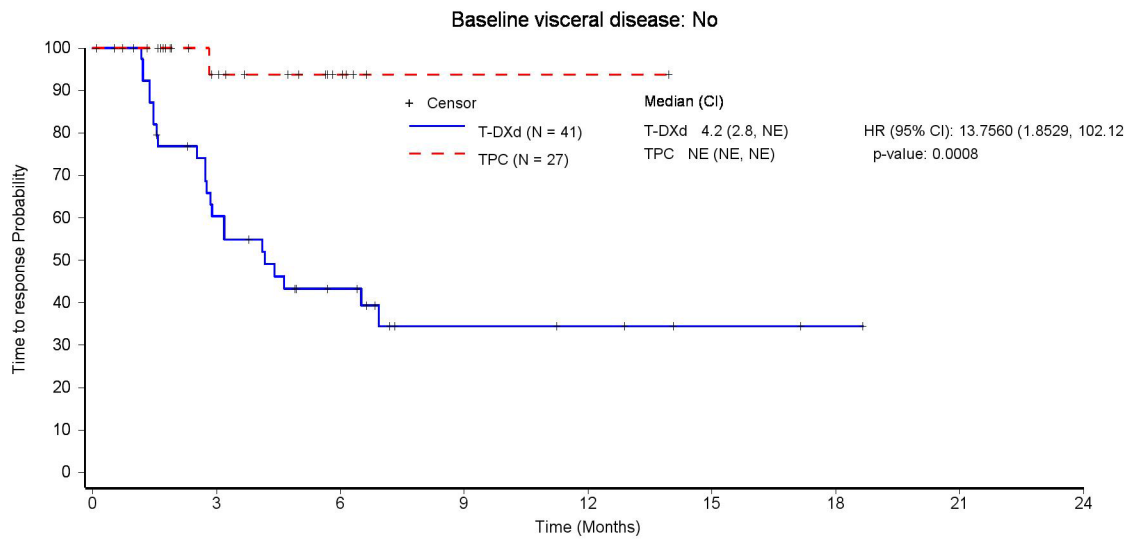


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T-DXd (N = 332)	332	170	77	48	23	7	1	1	0
TPC (N = 157)	157	79	28	5	4	3	1	0	0

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	22	12	5	4	2	1	0	0
TPC (N = 27)	27	13	5	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

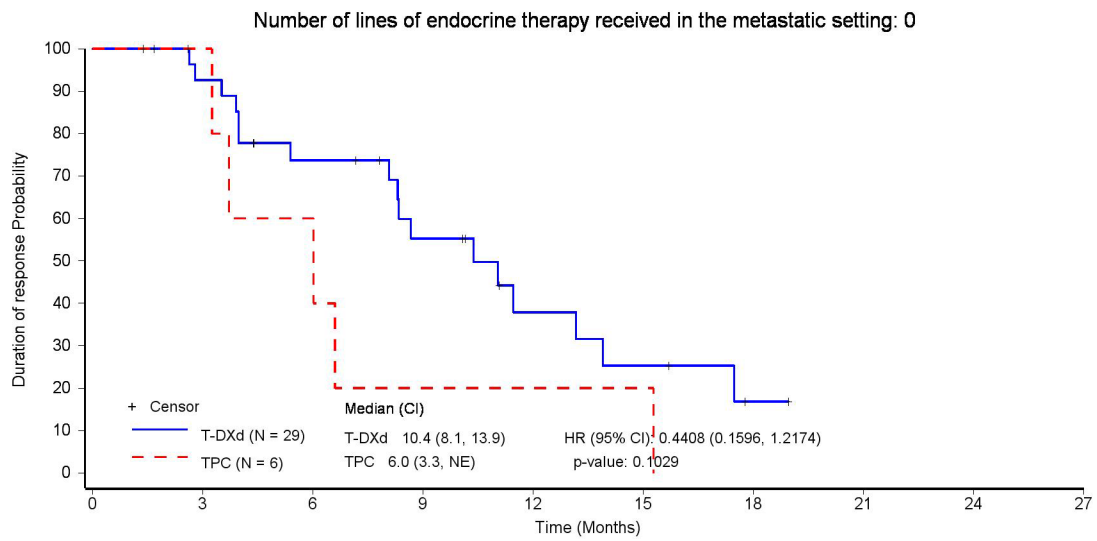
**4.3.1.3.2.3.6 Morbidität – Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	17/29 (58,6)	10,4 [8,1; 13,9]	5/6 (83,3)	6,0 [3,3; 15,3]	0,44 [0,16; 1,22] 0,1140	0,0182
1	39/61 (63,9)	9,5 [5,9; 13,7]	6/10 (60,0)	6,9 [5,1; NB]	1,04 [0,43; 2,47] 0,9383	
2	29/59 (49,2)	12,2 [8,0; NB]	9/10 (90,0)	6,7 [2,8; 7,9]	0,32 [0,15; 0,71] 0,0043	
≥ 3	28/47 (59,6)	10,8 [6,8; 19,5]	0/4 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,9912	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt bestätigte DOR ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation. Bei Patient\*innen mit zwei endokrinen Therapien in der metastasierten Situation konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd ermittelt werden. Dieser Effekt war dem Haupteffekt gleichgerichtet. Der Unterschied war hingegen bei Patient\*innen mit keiner, einer, drei oder mehr als drei vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.



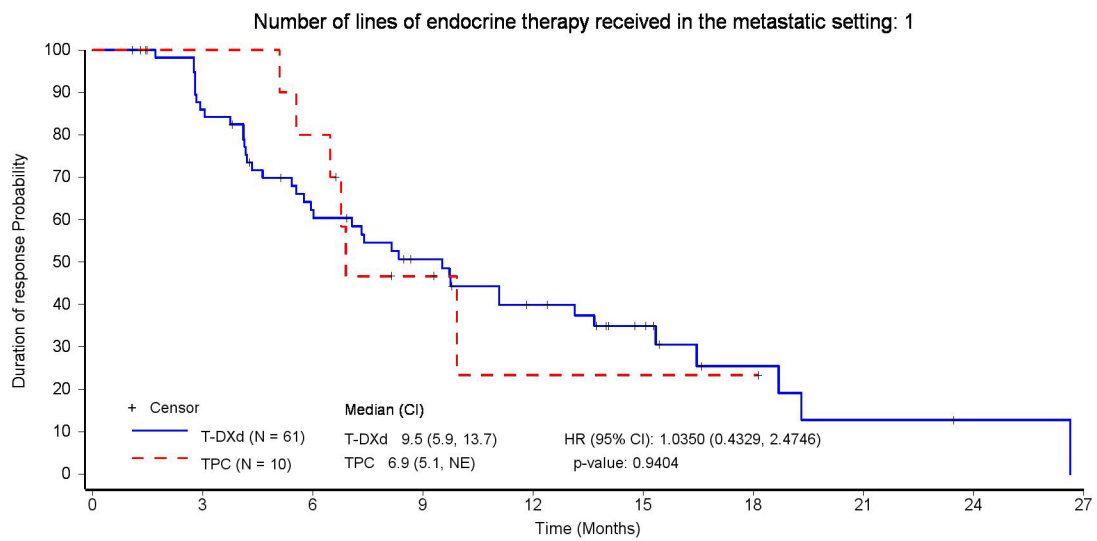


Patients still at risk:

T-DXd (N = 29)	29	25	18	12	6	4	1	0	0	0
TPC (N = 6)	6	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

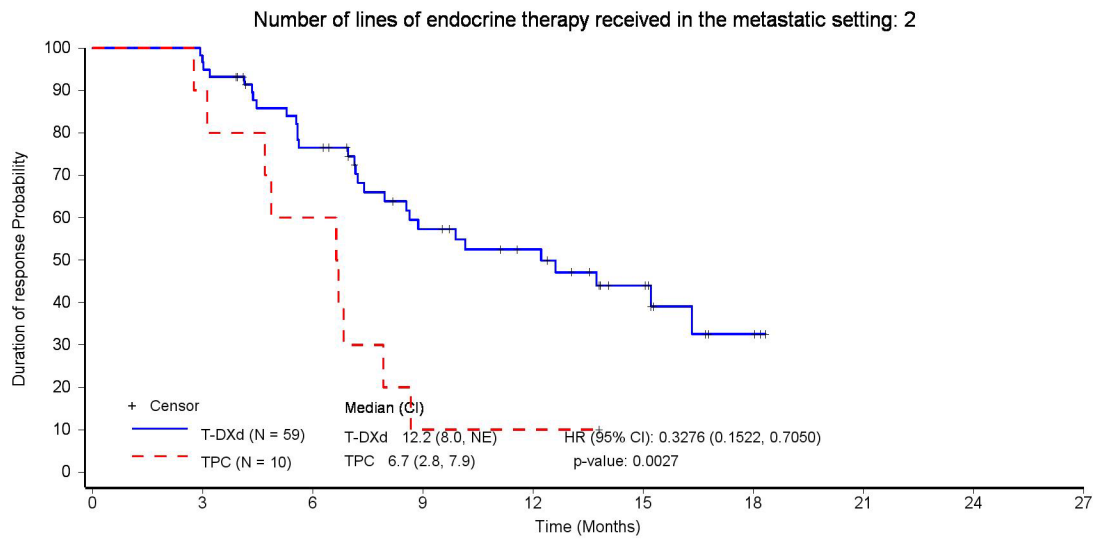


Patients still at risk:

T-DXd (N = 61)	61	49	33	24	17	10	4	2	1	0
TPC (N = 10)	10	10	8	3	1	1	1	0	0	0

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

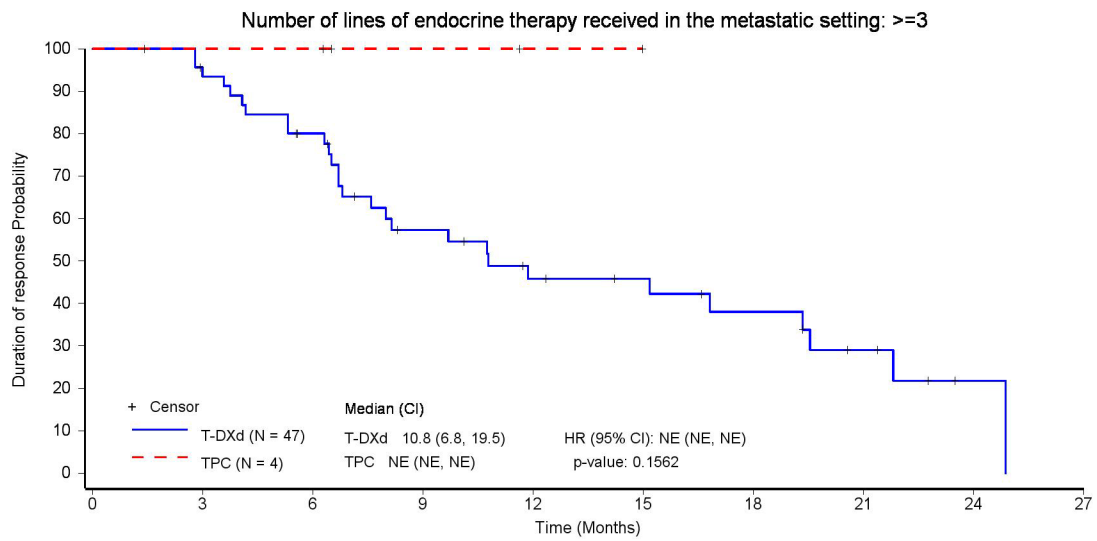


Patients still at risk:

T-DXd (N = 59)	59	57	41	26	20	11	3	0	0	0
TPC (N = 10)	10	9	6	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 47)	47	42	33	21	15	13	9	5	1	0
TPC (N = 4)	4	4	4	2	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation:  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

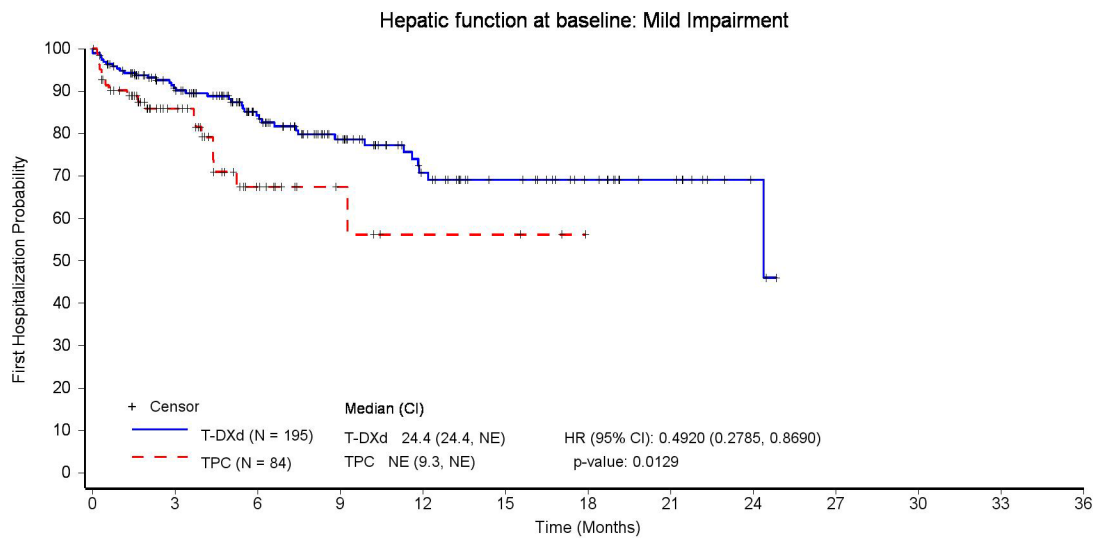
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

**4.3.1.3.2.4 Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Leberfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	49/170 (28,8)	NE [NB; NB]	14/98 (14,3)	NE [NB; NB]	1,14 [0,62; 2,09] 0,6687	0,0319
Milde Funktionseinschränkung	39/195 (20,0)	24,4 [24,4; NB]	19/84 (22,6)	NE [9,3; NB]	0,49 [0,28; 0,87] 0,0129	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Leberfunktion zu Baseline. Bei Patient\*innen mit milder Funktionseinschränkung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient\*innen mit normaler Funktion war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 195)	195	148	101	65	42	29	20	12	3	0	0	0	0
TPC (N = 84)	84	44	14	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Milde Funktionseinschränkung der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

**4.3.1.3.2.5 Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

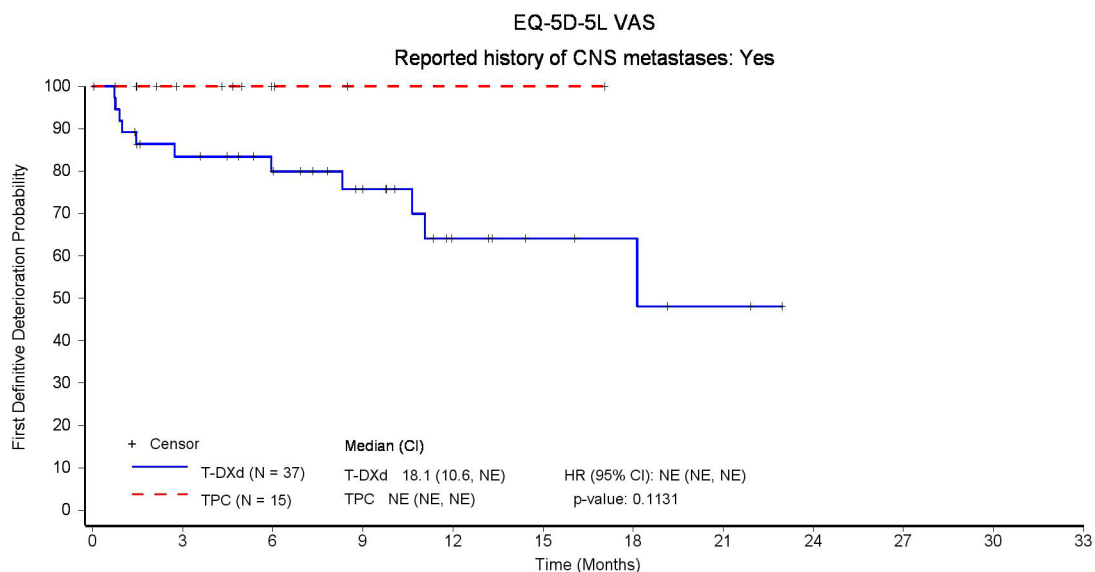
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	11/37 (29,7)	18,1 [10,6; NB]	0/15 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1131	0,0095
Nein	93/336 (27,7)	21,7 [18,3; NB]	47/169 (27,8)	17,3 [7,5; NB]	0,58 [0,40; 0,83] 0,0024	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	8/24 (33,3)	NE [5,9; NB]	0/8 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1586	0,0234
Nein	96/349 (27,5)	21,7 [18,1; NB]	47/176 (26,7)	17,3 [7,5; NB]	0,58 [0,41; 0,83] 0,0027	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	53/202 (26,2)	21,7 [18,1; NB]	22/87 (25,3)	NE [7,1; NB]	0,55 [0,33; 0,93] 0,0219	0,0074
Milde Funktionseinschränkung	38/123 (30,9)	18,4 [13,2; NB]	21/69 (30,4)	8,4 [5,8; 17,3]	0,49 [0,28; 0,86] 0,0116	
Moderate Funktionseinschränkung	12/41 (29,3)	NE [11,1; NB]	1/23 (4,3)	NE [NB; NB]	6,58 [0,85; 50,79] 0,0369	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Für den Endpunkt der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale

Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen, ZNS-Metastasen zu Baseline und Nierenfunktion zu Baseline.

Sowohl für Patient\*innen ohne berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen als auch für Patient\*innen ohne ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bei Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Bei Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion und bei Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung der Niere konnte ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden. Bei Patient\*innen mit einer moderaten Funktionseinschränkung der Nierenfunktion zu Baseline lag der p-Wert des Log-Rank-Tests zwar unter 0,05, zuungunsten von T-DXd; das zugehörige KI ist jedoch statistisch nicht signifikant. Da das KI des Cox-Proportional-Hazards-Modells keine statistische Signifikanz anzeigt, kann dieser Effekt als nicht fazitrelevant eingestuft werden.



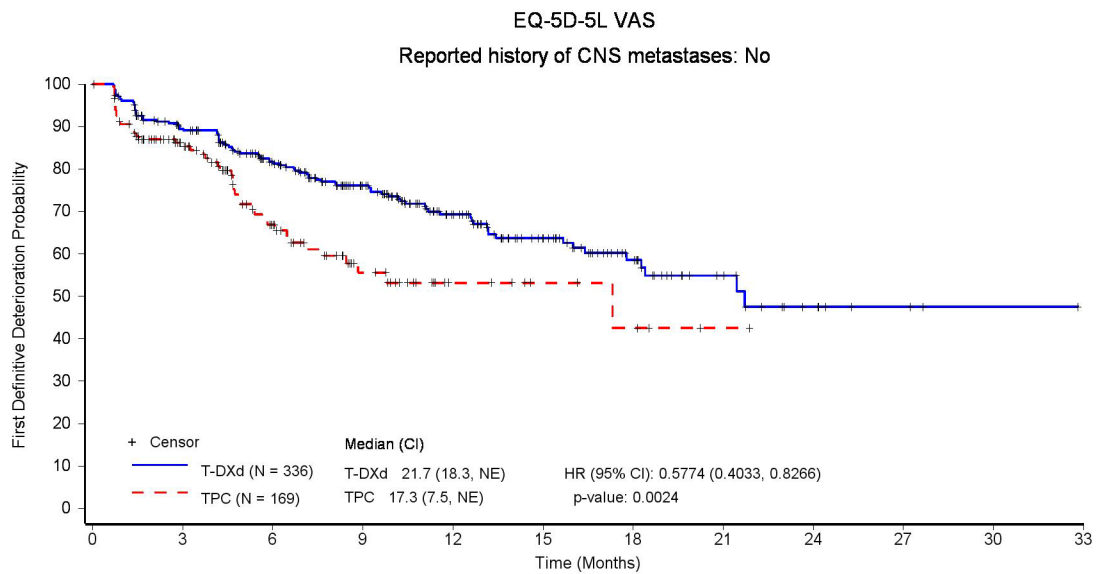
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 37)	37	28	23	17	8	5	4	2	0	0	0	0
TPC (N = 15)	15	8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem



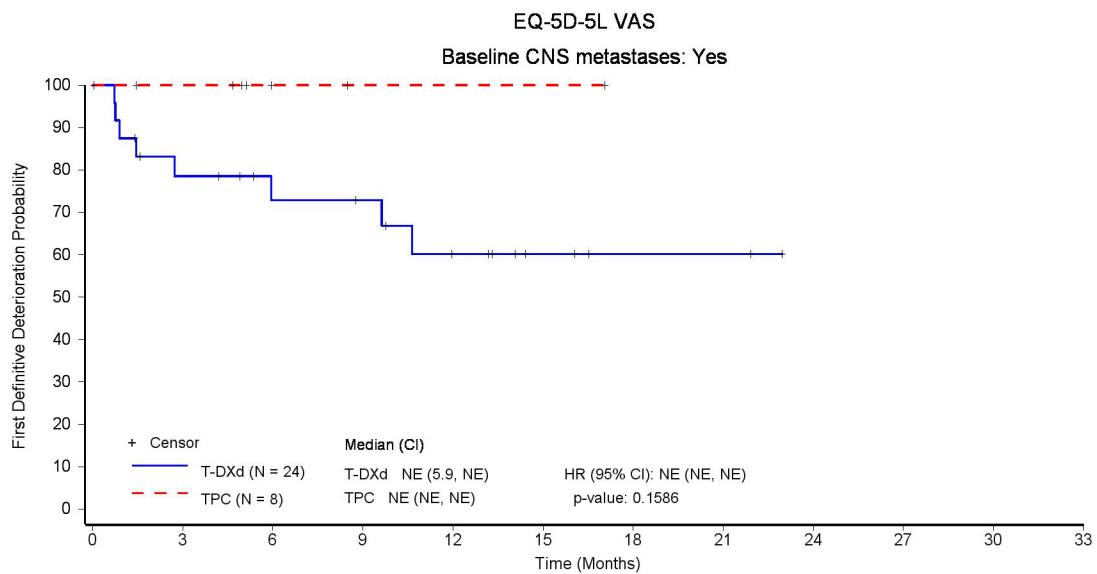


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 336)	336	260	200	153	101	64	36	17	7	3	1	0
TPC (N = 169)	169	99	51	26	10	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

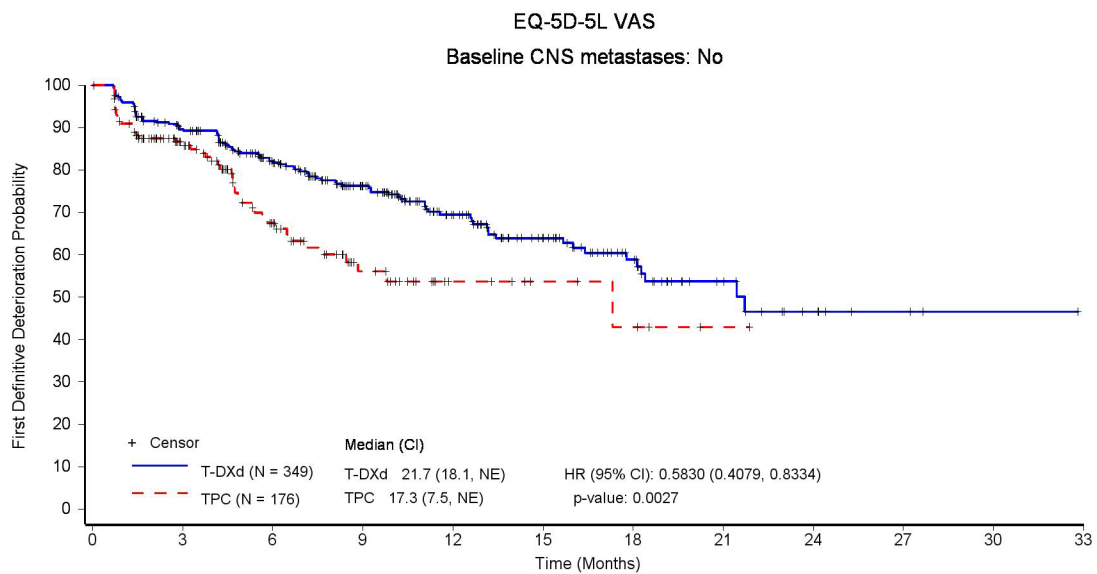


Patients still at risk:

T-DXd (N = 24)	24	17	13	12	8	4	2	2	0	0	0	0
TPC (N = 8)	8	6	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

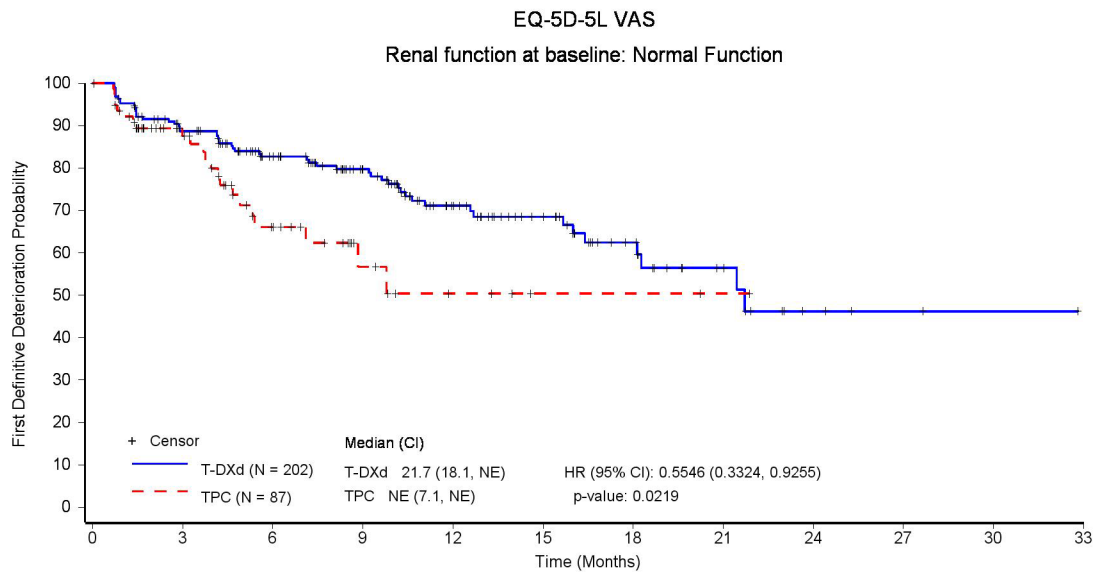


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 349)	349	271	210	158	101	65	38	17	7	3	1	0
TPC (N = 176)	176	101	52	26	10	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

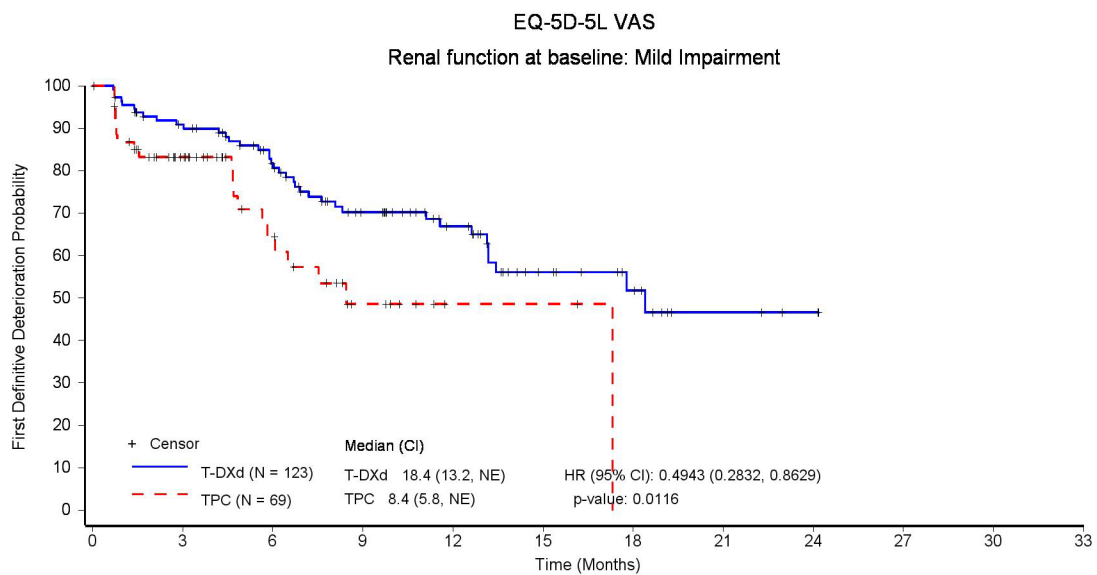


Patients still at risk:

T-DXd (N = 202)	202	158	121	93	57	40	23	12	4	2	1	0
TPC (N = 87)	87	48	22	10	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala

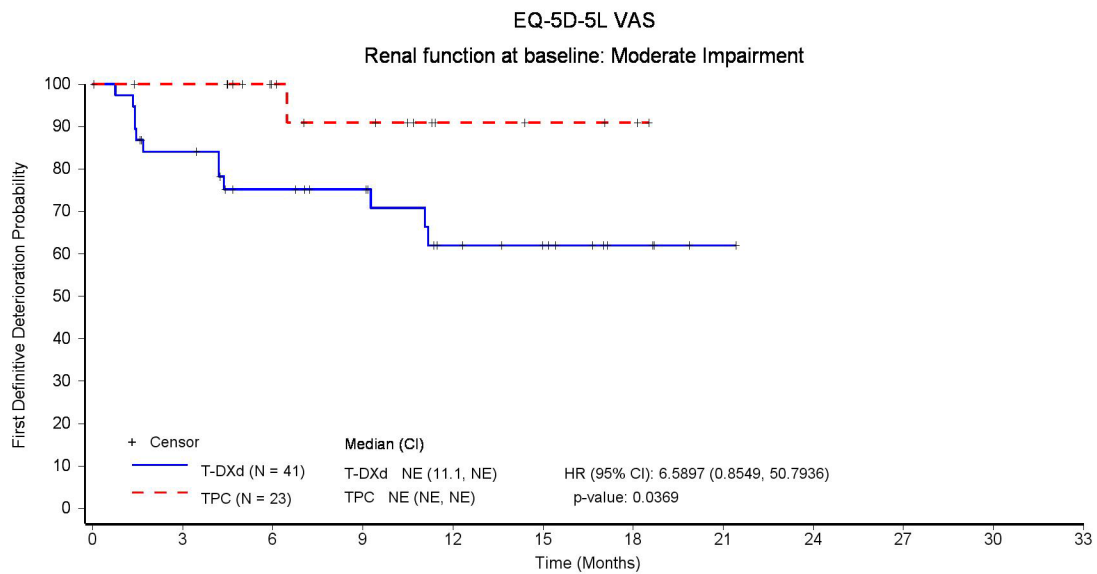


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 123)	123	95	76	54	38	19	12	5	2	0	0	0
TPC (N = 69)	69	38	20	8	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala



Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	30	23	20	12	9	4	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	19	12	9	4	3	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	15/37 (40,5)	11,1 [6,7; NB]	1/15 (6,7)	NE [1,5; NB]	4,34 [0,57; 33,20] 0,1228	0,0350
Nein	129/336 (38,4)	16,4 [11,1; NB]	59/169 (34,9)	7,5 [5,4; NB]	0,75 [0,55; 1,03] 0,0740	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	11/24 (45,8)	10,6 [1,5; NB]	0/8 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0687	0,0076
Nein	133/349 (38,1)	16,4 [11,1; NB]	60/176 (34,1)	7,5 [5,4; NB]	0,75 [0,55; 1,02] 0,0681	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	76/202 (37,6)	16,9 [10,4; NB]	28/87 (32,2)	7,1 [4,2; NB]	0,77 [0,50; 1,20] 0,2406	0,0027
Milde Funktionseinschränkung	48/123 (39,0)	13,2 [7,2; NB]	27/69 (39,1)	7,5 [4,4; NB]	0,60 [0,37; 0,96] 0,0342	
Moderate Funktionseinschränkung	18/41 (43,9)	11,5 [4,2; NB]	2/23 (8,7)	NE [NB; NB]	5,31 [1,23; 22,94] 0,0124	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  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; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Auch für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Berichtete

Vorgeschichte von ZNS-Metastasen, ZNS-Metastasen zu Baseline und Nierenfunktion zu Baseline.

Für Patient\*innen ohne berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd gezeigt werden. Bei den anderen Subgruppen der ZNS-Metastasen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Bei Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung der Niere konnte ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden. Bei Patient\*innen mit einer moderaten Funktionseinschränkung der Nierenfunktion zu Baseline wurde hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den signifikanten Subgruppenergebnissen der erstmaligen Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.



**4.3.1.3.2.6 Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Subgruppenanalysen)**

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Fatigue</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	57/202 (28,2)	NE [18,3; NB]	31/87 (35,6)	7,7 [4,9; NB]	0,48 [0,31; 0,75] 0,0011	0,0325
Milde Funktions-einschränkung	44/123 (35,8)	17,8 [12,5; NB]	20/69 (29,0)	11,7 [6,8; NB]	0,75 [0,43; 1,30] 0,3020	
Moderate Funktions-einschränkung	16/41 (39,0)	16,7 [11,2; NB]	5/23 (21,7)	NE [11,3; NB]	1,58 [0,57; 4,36] 0,3698	
<b>Schmerzen</b>						
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	7/24 (29,2)	NE [5,9; NB]	0/8 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1773	0,0084
Nein	121/349 (34,7)	17,6 [15,4; 23,0]	80/176 (45,5)	6,2 [4,4; 8,4]	0,40 [0,30; 0,54] < 0,0001	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>						
IHC 1+	70/214 (32,7)	18,6 [16,3; NB]	31/107 (29,0)	10,2 [5,8; NB]	0,74 [0,48; 1,15] 0,1757	0,0467
IHC 2+/ ISH negativ	38/159 (23,9)	NE [18,3; NB]	29/77 (37,7)	8,3 [5,3; NB]	0,37 [0,23; 0,61] < 0,0001	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	97/332 (29,2)	21,7 [17,6; NB]	46/157 (29,3)	11,7 [8,3; NB]	0,64 [0,45; 0,92] 0,0141	0,0366
Nein	11/41 (26,8)	NE [9,9; NB]	14/27 (51,9)	4,7 [2,8; NB]	0,27 [0,12; 0,61] 0,0009	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Diarrhö</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	13/37 (35,1)	16,1 [5,9; NB]	0/15 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0721	0,0107
Nein	88/336 (26,2)	NE [21,7; NB]	36/169 (21,3)	14,4 [11,4; NB]	0,92 [0,62; 1,37] 0,6871	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen Fatigue und Schmerzen und in den Items Schlaflosigkeit und Diarrhö.

Bezüglich der Symptomskala Fatigue konnte für Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung oder einer moderaten Funktionseinschränkung war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

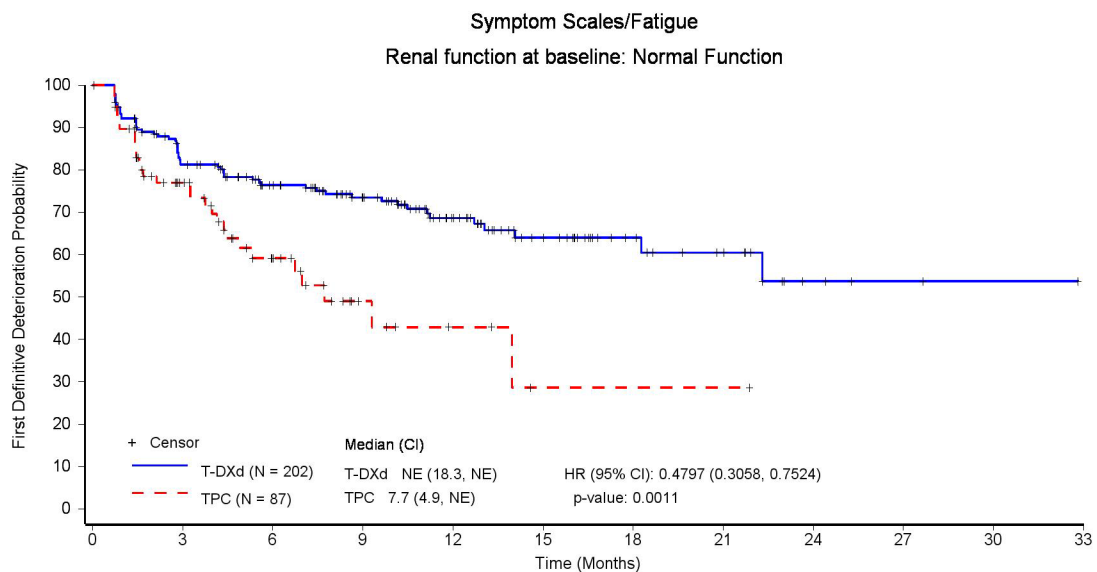
Bei der Symptomskala Schmerzen ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Baseline. Für Patient\*innen ohne ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd, gleichgerichtet zum Haupteffekt, beobachtet werden. Bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items Schlaflosigkeit ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale HER2-Status (Zentrallabor) und Viszerale Erkrankung zu Baseline. Für Patient\*innen mit HER2-Status IHC 2+/ISH- konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit HER2-Status IHC 1+ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht

signifikant. Sowohl für Patient\*innen mit als auch ohne viszerale Erkrankung zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Bei dem Item Diarrhö ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen zu Baseline; die zugehörigen Ergebnisse auf Subgruppenlevel waren aber statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

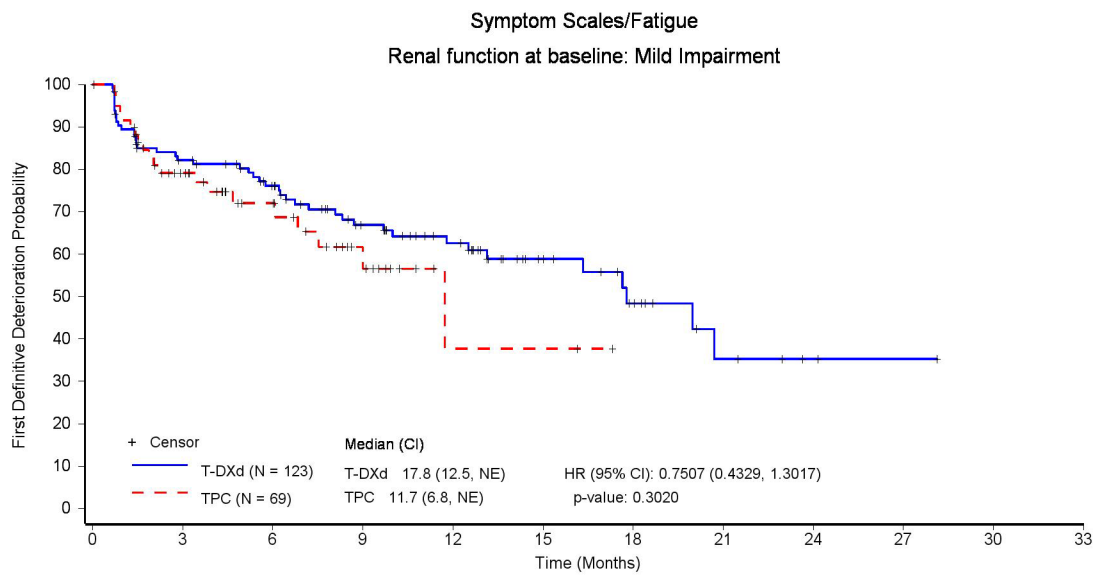


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 202)	202	147	115	90	55	34	19	13	4	2	1	0
TPC (N = 87)	87	45	22	8	4	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

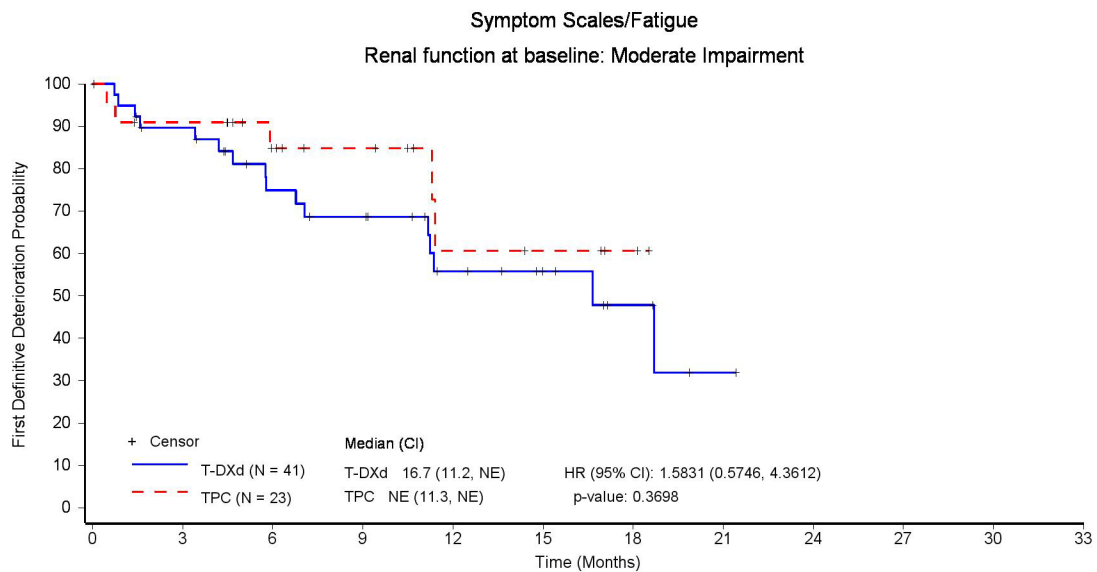


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 123)	123	87	72	52	39	21	12	5	2	1	0	0
TPC (N = 69)	69	39	24	12	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

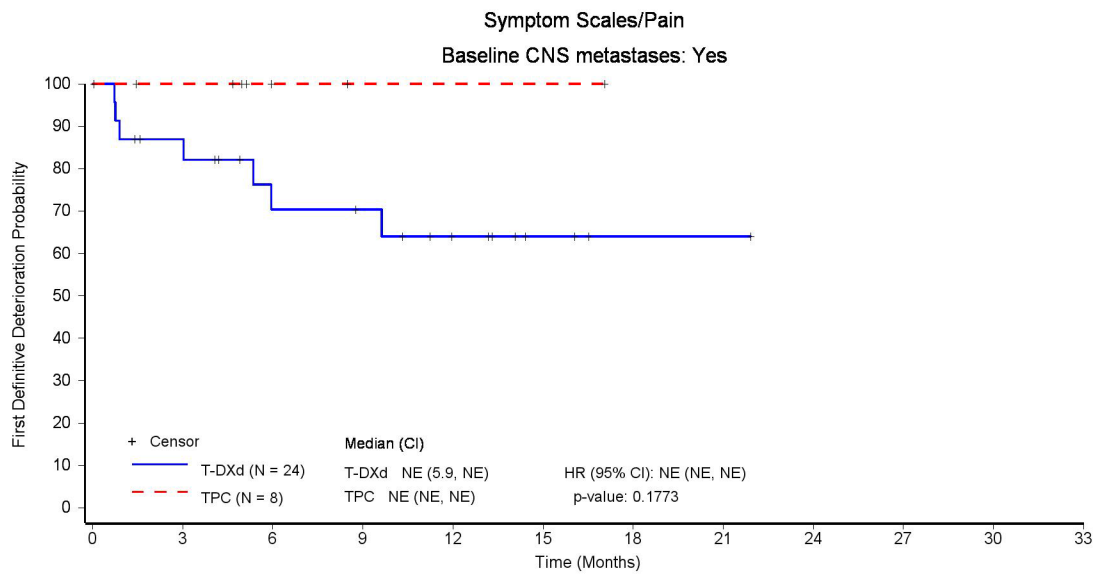


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 41)	41	33	24	21	12	8	4	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	19	13	10	5	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

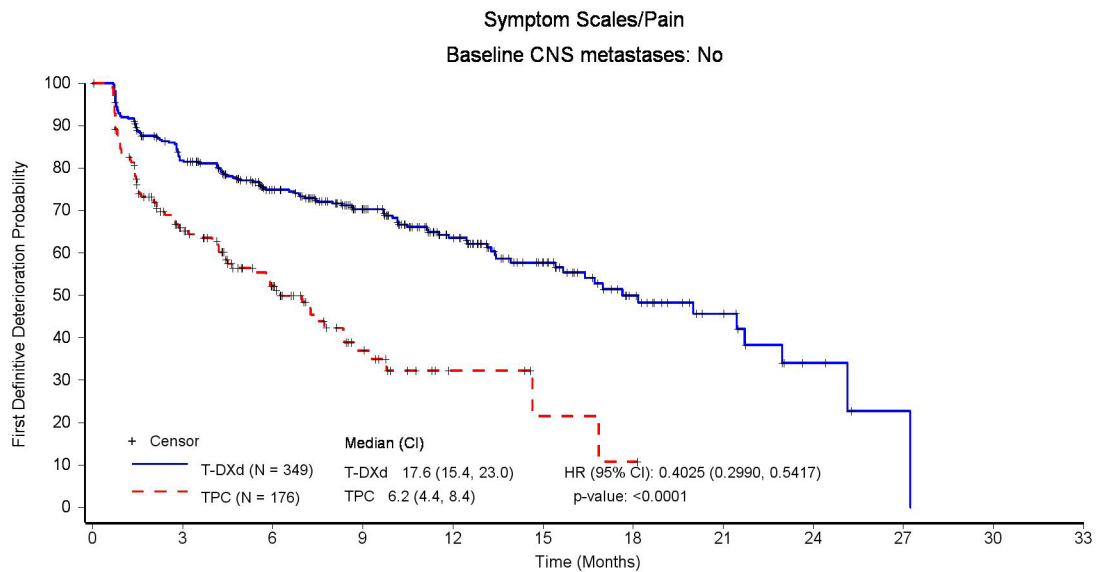


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 24)	24	18	12	11	7	3	1	1	0	0	0	0
TPC (N = 8)	8	6	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

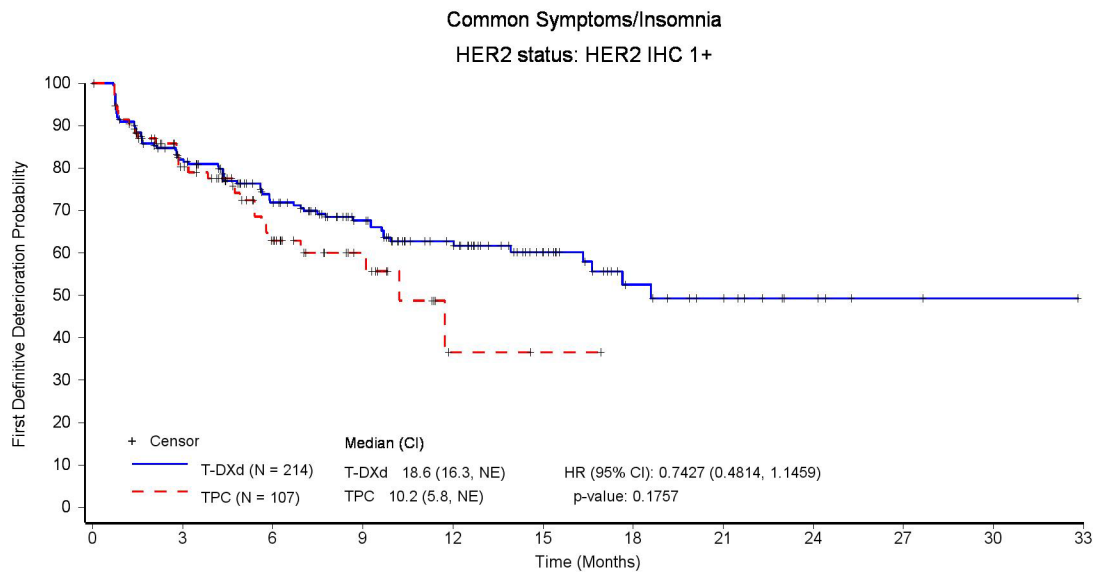


Patients still at risk:

T-DXd (N = 349)	349	253	196	148	92	56	31	15	4	1	0	0
TPC (N = 176)	176	85	47	19	5	2	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



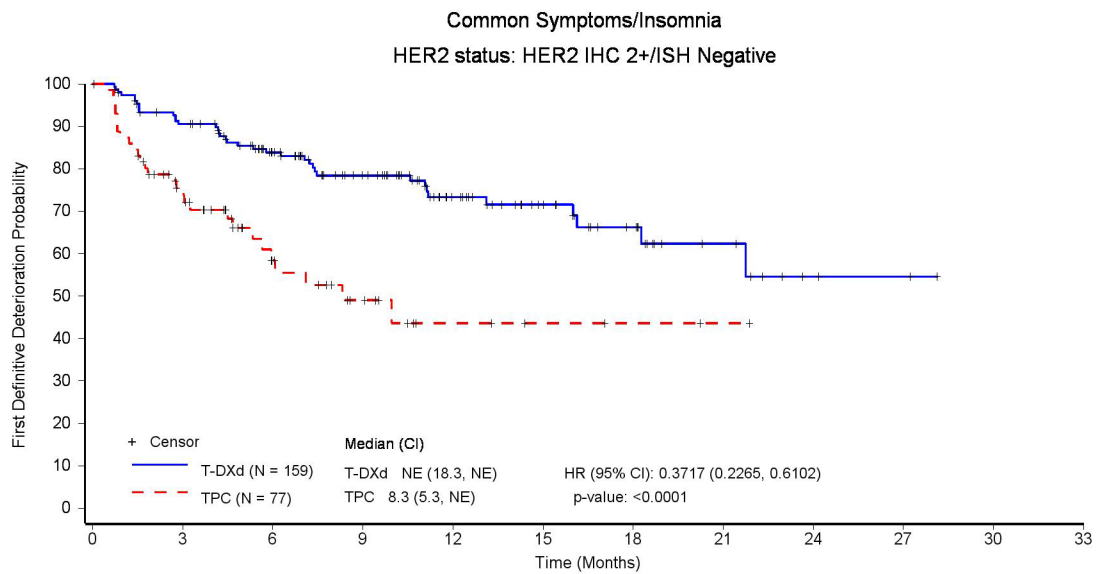
Patients still at risk:

T-DXd (N = 214)	214	151	112	85	60	33	16	11	5	2	1	0
TPC (N = 107)	107	58	31	14	2	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe HER2-Status IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



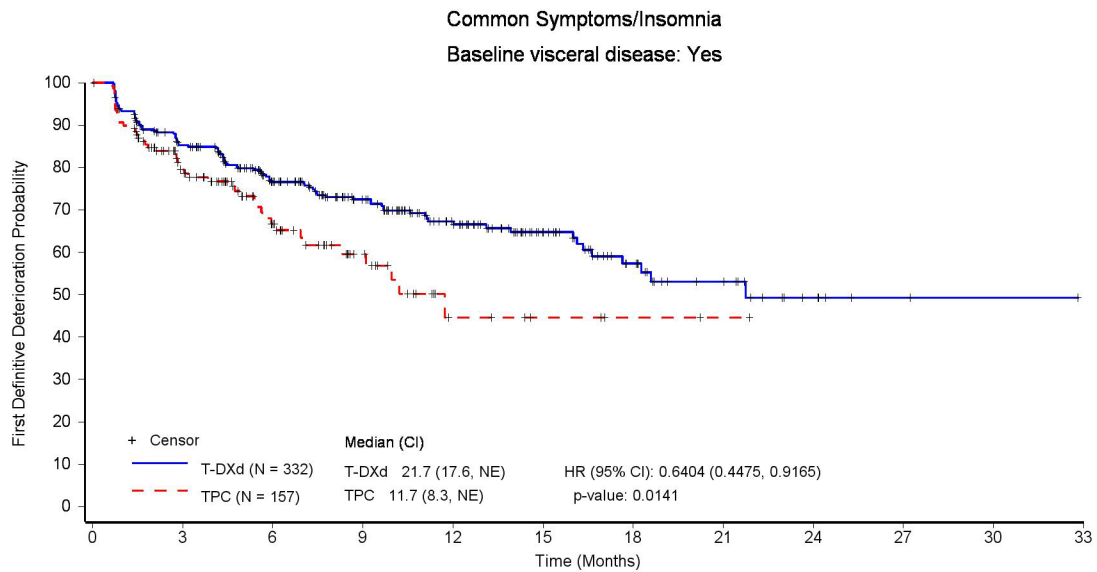


Patients still at risk:

T-DXd (N = 159)	159	131	101	76	46	31	20	9	3	2	0	0
TPC (N = 77)	77	45	21	12	5	3	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

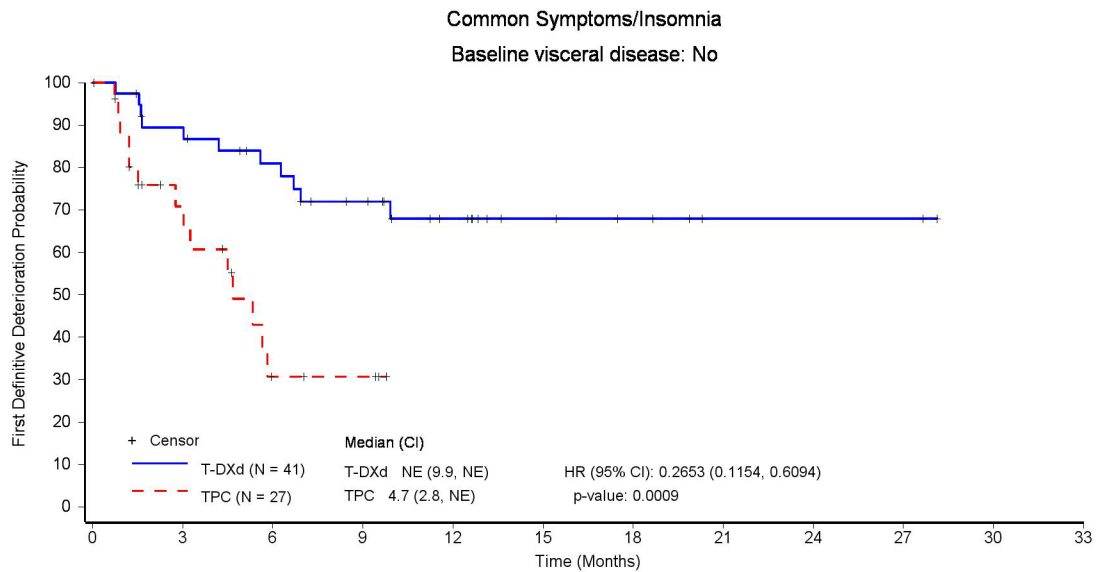


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 332)	332	249	186	140	92	56	31	18	6	2	1	0
TPC (N = 157)	157	89	48	23	7	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

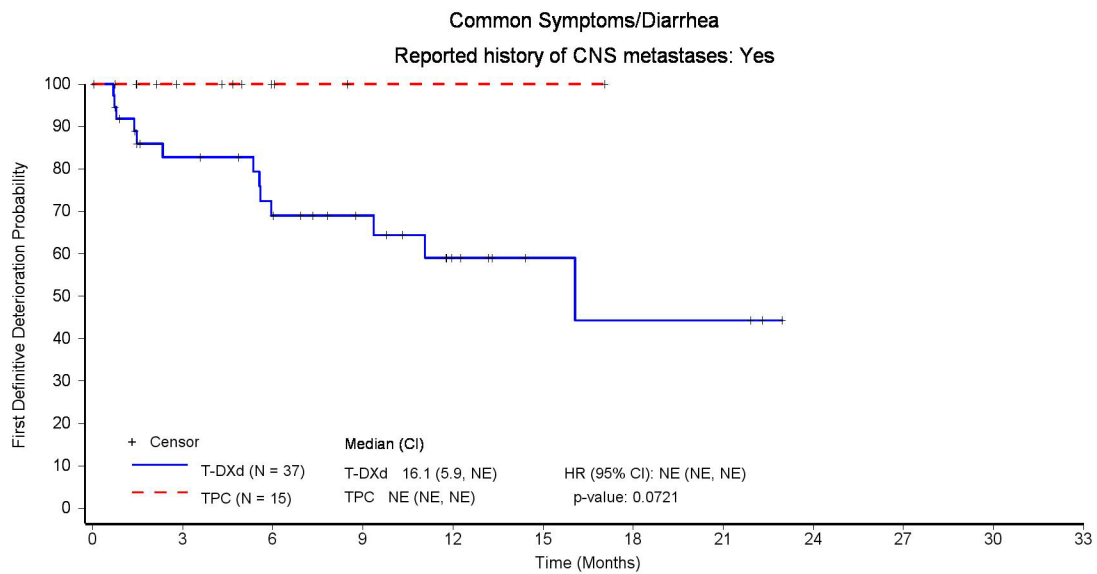


Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	33	27	21	14	8	5	2	2	2	0	0
TPC (N = 27)	27	14	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

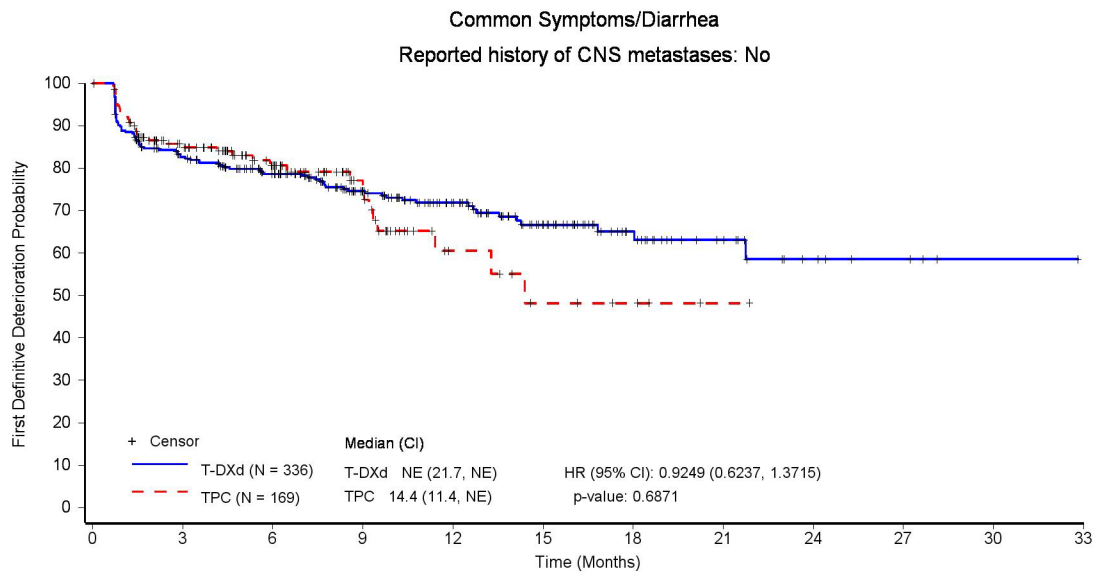


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 37)	37	26	20	15	8	4	3	3	0	0	0	0
TPC (N = 15)	15	8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 336)	336	243	199	147	101	61	33	18	7	4	1	0
TPC (N = 169)	169	104	63	34	11	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>						
IHC 1+	156/214 (72,9)	1,4 [1,4; 1,7]	38/107 (35,5)	8,6 [6,0; NB]	2,62 [1,84; 3,754] < 0,0001	0,0456
IHC 2+/ ISH negativ	102/159 (64,2)	1,6 [1,4; 2,8]	35/77 (45,5)	6,7 [4,6; 13,3]	1,54 [1,05; 2,26] 0,0290	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	77/200 (38,5)	16,1 [11,1; NB]	52/105 (49,5)	5,3 [1,8; 6,5]	0,38 [0,26; 0,55] < 0,0001	0,0210
1	72/173 (41,6)	16,0 [7,3; 18,3]	33/79 (41,8)	6,1 [4,2; NB]	0,76 [0,50; 1,15] 0,1919	
<b>Diarrhö</b>						
<b>Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie</b>						
Ja	119/235 (50,6)	7,6 [4,4; 10,3]	32/118 (27,1)	13,3 [9,0; NB]	1,63 [1,10; 2,41] 0,0143	0,0388
Nein	35/98 (35,7)	NE [16,1; NB]	17/48 (35,4)	14,4 [3,0; NB]	0,82 [0,46; 1,47] 0,5025	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	12/24 (50,0)	9,6 [1,6; NB]	0/8 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0441	0,0185
Nein	161/349 (46,1)	9,7 [7,0; 20,9]	56/176 (31,8)	13,3 [9,0; NB]	1,25 [0,92; 1,70] 0,1483	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	100/202 (49,5)	8,3 [5,6; 16,1]	17/87 (19,5)	NE [13,3; NB]	2,29 [1,37; 3,83] 0,0013	0,0148
Milde Funktions-einschränkung	56/123 (45,5)	11,3 [5,4; NB]	26/69 (37,7)	9,0 [2,9; NB]	0,91 [0,57; 1,47] 0,7118	
Moderate Funktions-einschränkung	16/41 (39,0)	NE [3,0; NB]	11/23 (47,8)	11,4 [1,5; NB]	0,87 [0,40; 1,87] 0,7181	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte ergab sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal HER2-Status (Zentrallabor), die Effekte innerhalb der Subgruppen sind statistisch signifikant und gleichgerichtet zum Haupteffekt.

Für das Item Schlaflosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline. Für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 1 hingegen statistisch nicht signifikant.

Bei dem Item Diarrhö ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie, ZNS-Metastasen zu Baseline und Nierenfunktion zu Baseline. Für Patient\*innen mit einer vorherigen CDK4/6-Inhibitor-Therapie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd, gleichgerichtet zum Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Unterschied war für Patient\*innen ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit

ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Unterschied war für Patient\*innen ohne ZNS-Metastasen zu Baseline statistisch nicht signifikant. Die Effekte sind dem Haupteffekt gleichgerichtet. Für Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd, gleich dem Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Der Unterschied war für Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung oder einer moderaten Funktionseinschränkung hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den signifikanten Subgruppenergebnissen der erstmaligen Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.2.7 Morbidität – EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	53/200 (26,5)	NE [22,3; NB]	35/105 (33,3)	NE [5,8; NB]	0,54 [0,35; 0,83] 0,0046	0,0494
1	56/173 (32,4)	22,3 [12,2; NB]	22/79 (27,8)	NE [6,2; NB]	1,03 [0,62; 1,69] 0,9282	
<b>Brustsymptome</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	47/290 (16,2)	NE [NB; NB]	20/136 (14,7)	NE [NB; NB]	0,65 [0,38; 1,10] 0,1056	0,0175
≥ 65 Jahre	15/83 (18,1)	NE [17,1; NB]	2/48 (4,2)	NE [NB; NB]	3,47 [0,78; 15,37] 0,0815	



DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	29/202 (14,4)	NE [NB; NB]	11/87 (12,6)	NE [NB; NB]	0,66 [0,33; 1,34] 0,2508	0,0056
Milde Funktions-einschränkung	23/123 (18,7)	NE [17,1; NB]	10/69 (14,5)	NE [NB; NB]	0,067 [0,31; 1,44] 0,3008	
Moderate Funktions-einschränkung	9/41 (22,0)	NE [12,3; NB]	0/23 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0209	
<b>Armsymptome</b>						
<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation</b>						
1	46/221 (20,8)	NE [79,6; NB]	17/100 (17,0)	NE [1,3; NB]	0,83 [0,47; 1,46] 0,5180	0,0401
≥ 2	21/151 (13,9)	NE [NB; NB]	18/83 (21,7)	NE [12,3; NB]	0,30 [0,15; 0,58] 0,0002	
<b>Verärgert durch Haarausfall</b>						
<b>Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung</b>						
PD	15/174 (8,6)	NE [6,2; NB]	2/85 (2,4)	NE [NB; NB]	2,51 [0,57; 11,04] 0,2080	0,0448
PR	5/48 (10,4)	12,9 [0,7; NB]	0/22 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1591	
Stabile Erkrankung	5/82 (6,1)	NE [2,8; NB]	7/55 (12,7)	6,0 [0,8; NB]	0,50 [0,15; 1,63] 0,2460	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan</p>						

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte zeigen sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen

Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome und in der Symptomskala Verärgert durch Haarausfall.

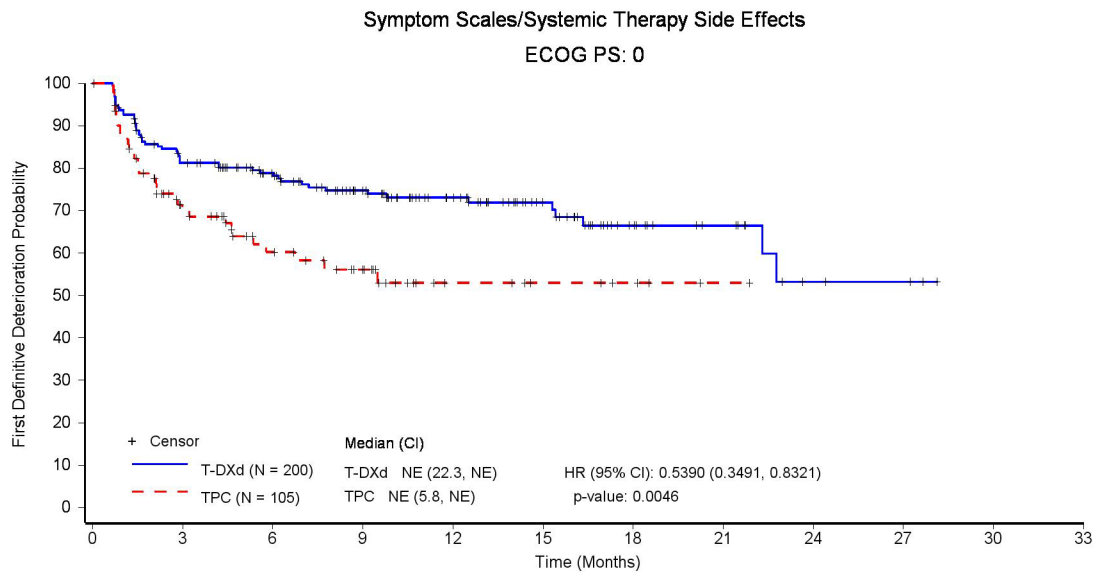
In der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline. Für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd, gleichgerichtet dem Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 1 hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala Brustsymptome ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter und Nierenfunktion zu Baseline. Beide Analysen innerhalb der Alterssubgruppen waren nicht statistisch signifikant. Bei Patient\*innen mit einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung zu Baseline wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd im Log-Rank-Test beobachtet; das KI (und somit die klinische Relevanz des Ergebnisses) konnte jedoch nicht bestimmt werden. Für Patient\*innen mit einer normalen Funktion und jene mit einer milden Einschränkung der Nierenfunktion war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

In der Symptomskala Armsymptome ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation. Für Patient\*innen mit zwei oder mehr vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für Patient\*innen mit einer vorherigen Chemotherapie in der metastasierten Situation hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala Verärgert durch Haarausfall ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung; die Analysen innerhalb der Subgruppen ergaben hier keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

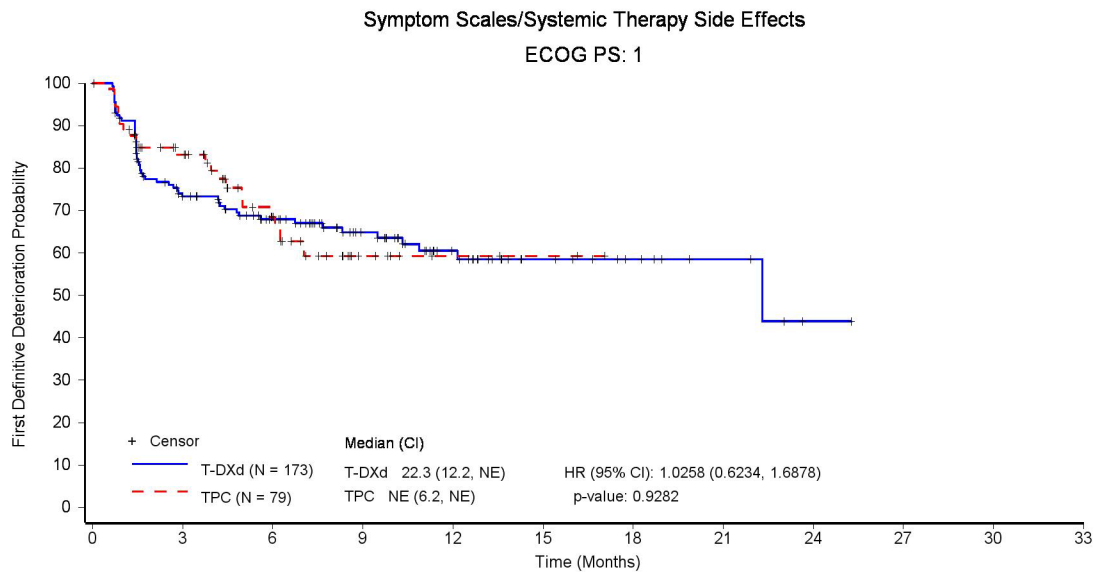


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 200)	200	147	120	96	66	42	23	14	4	3	0	0
TPC (N = 105)	105	51	33	23	9	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe ECOG-PS 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

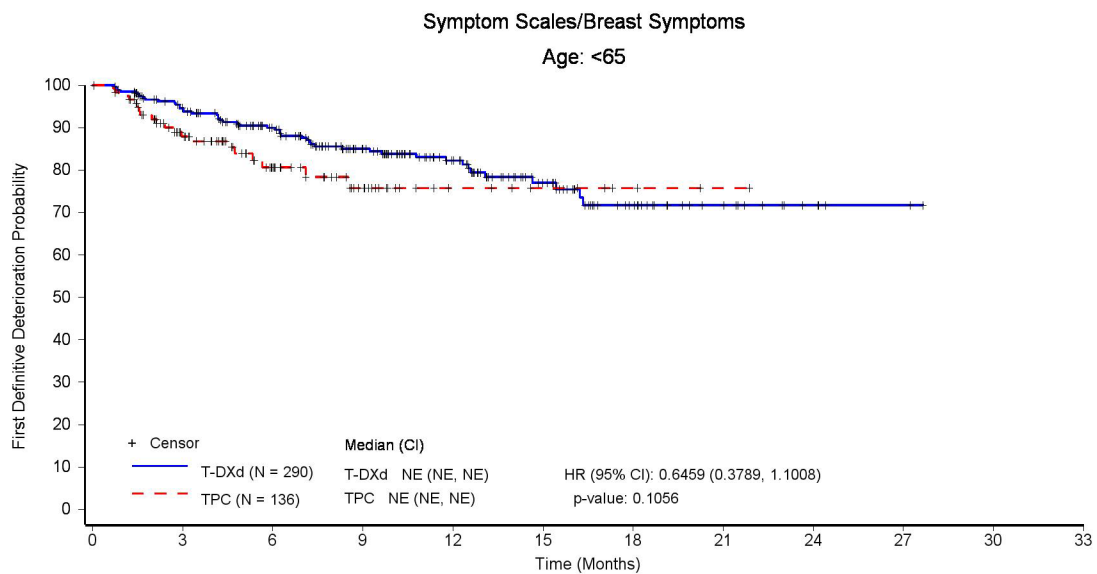


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 173)	173	104	78	52	30	16	10	5	1	0	0	0
TPC (N = 79)	79	50	26	8	3	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe ECOG-PS 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

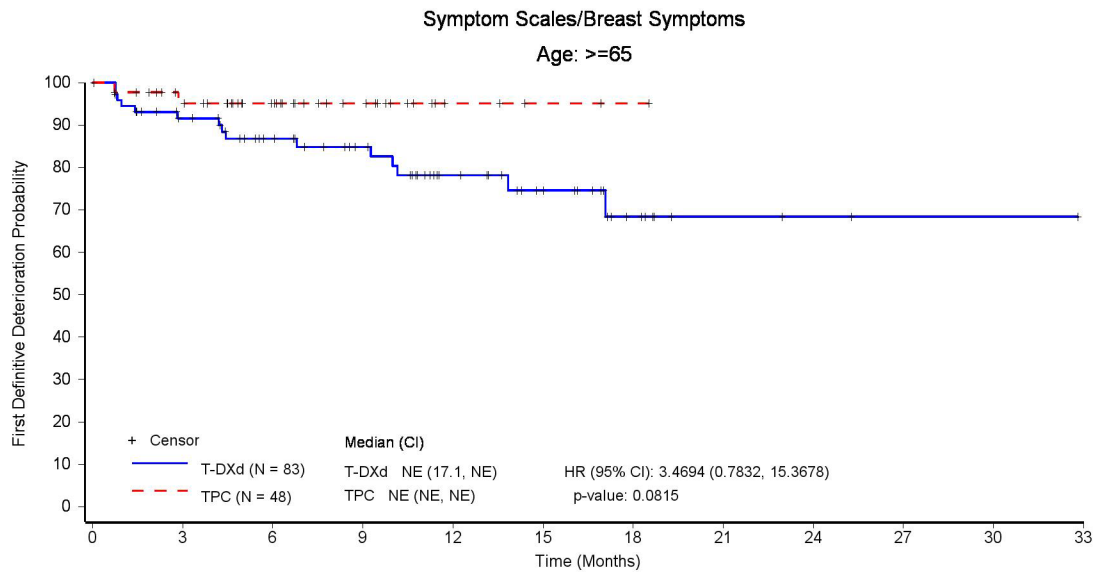


Patients still at risk:

T-DXd (N = 290)	290	237	191	145	94	54	29	15	5	2	0	0
TPC (N = 136)	136	81	43	22	9	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

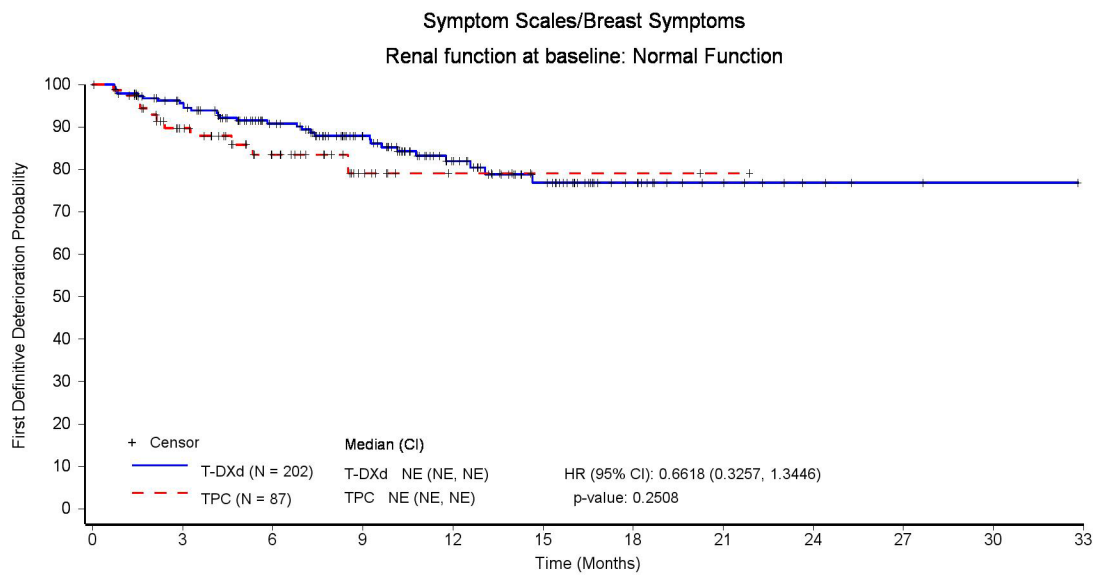


Patients still at risk:

T-DXd (N = 83)	83	60	48	39	26	18	8	3	2	1	1	0
TPC (N = 48)	48	36	24	14	4	2	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

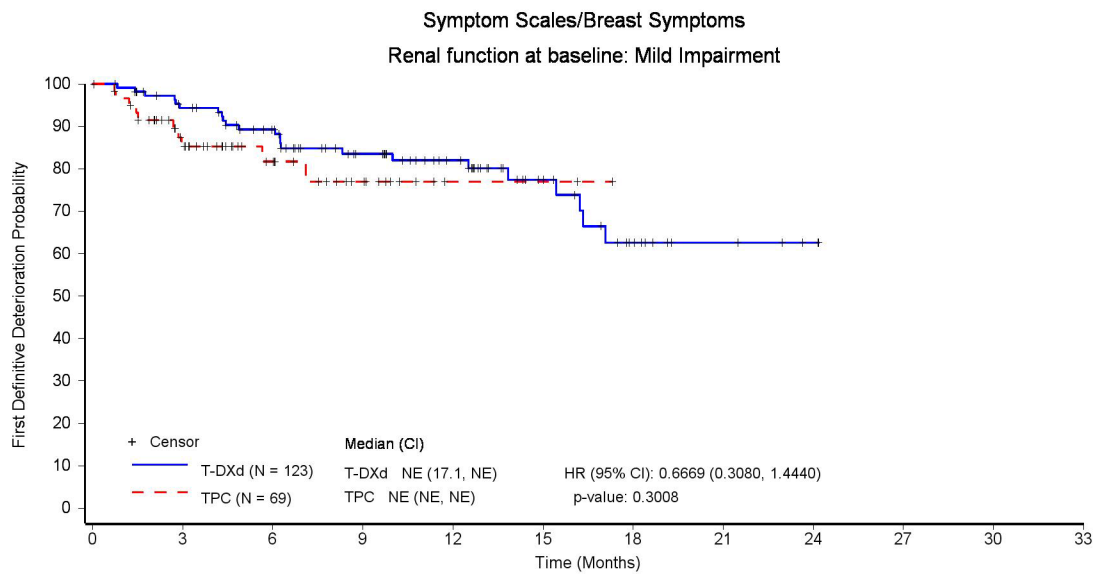


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 202)	202	167	130	101	60	39	20	10	4	2	1	0
TPC (N = 87)	87	52	29	13	6	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



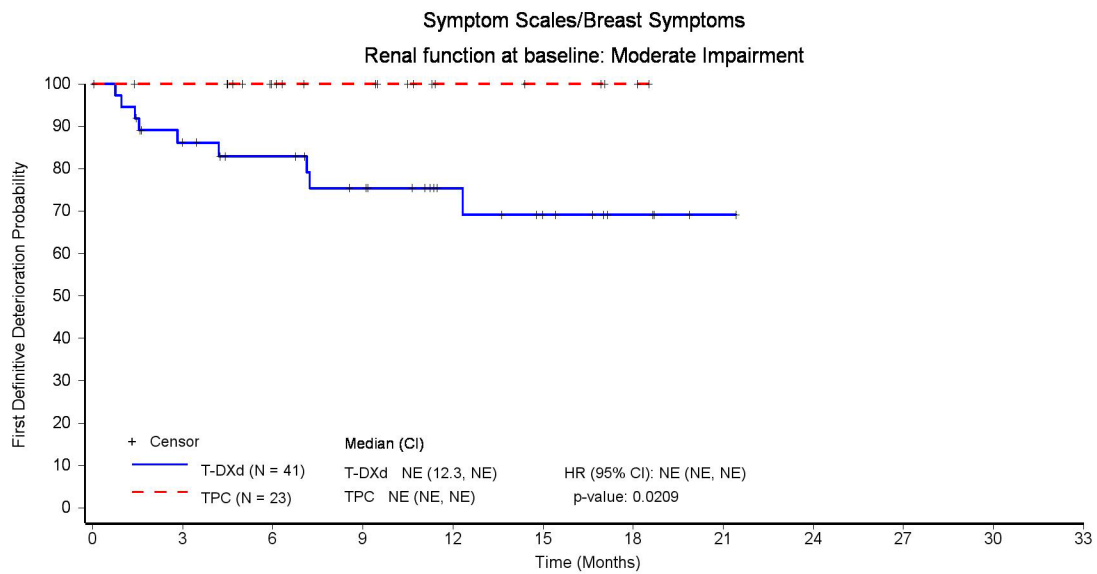
Patients still at risk:

T-DXd (N = 123)	123	97	82	61	46	24	12	6	2	0	0	0
TPC (N = 69)	69	40	22	11	2	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



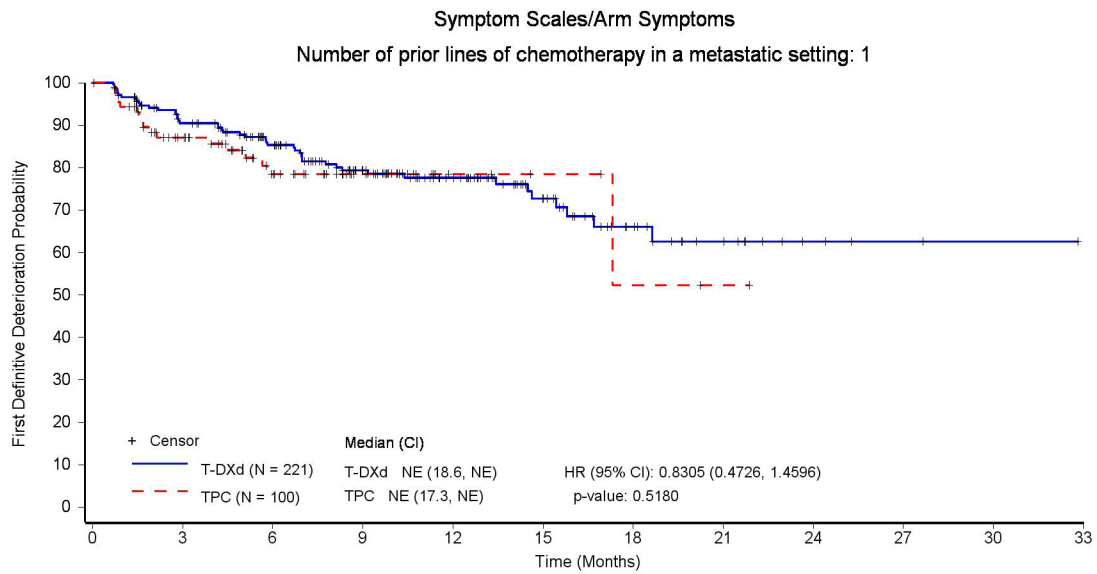


Patients still at risk:

T-DXd (N = 41)	41	28	24	19	12	8	4	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	21	14	11	5	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

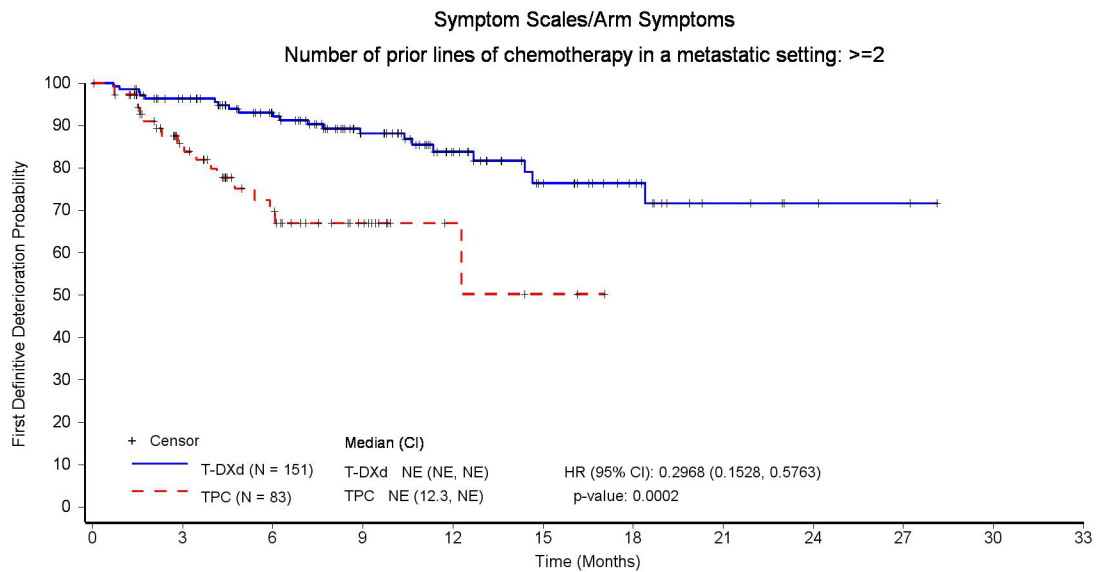


Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 221)	221	174	139	103	70	41	22	12	4	2	1	0
TPC (N = 100)	100	65	37	18	6	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

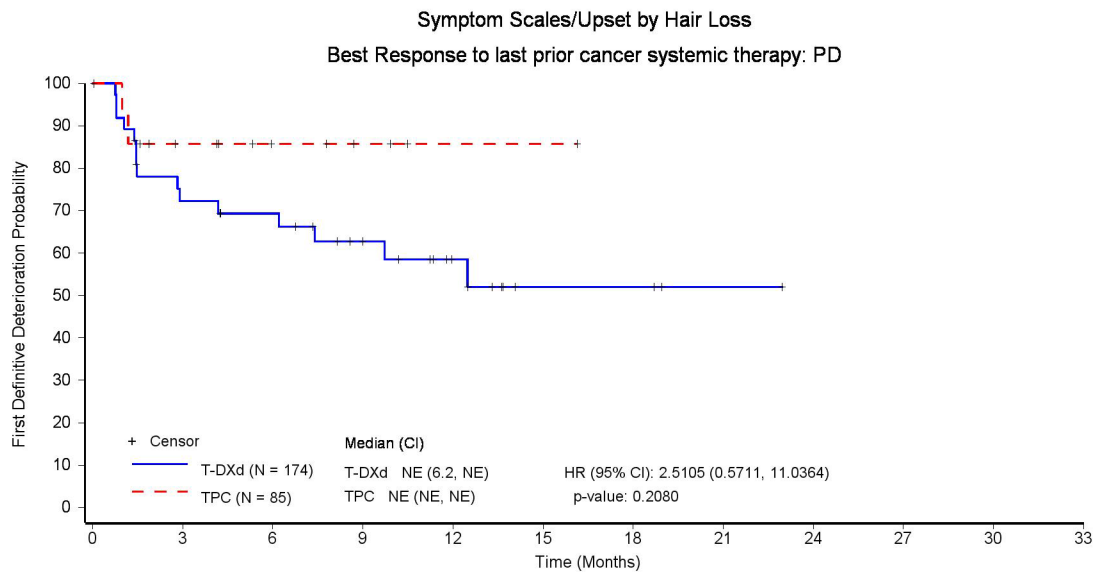


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 151)	151	125	103	75	43	27	18	7	3	2	0	0
TPC (N = 83)	83	45	26	13	4	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation:  $\geq 2$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

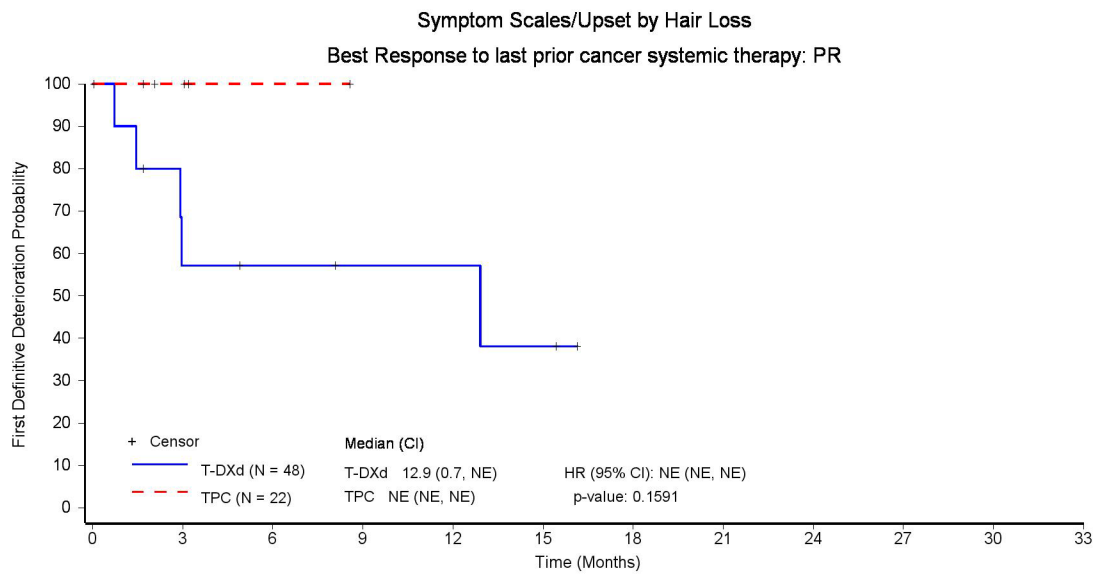
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 174)	174	25	22	16	9	3	3	1	0	0	0	0
TPC (N = 85)	85	9	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0

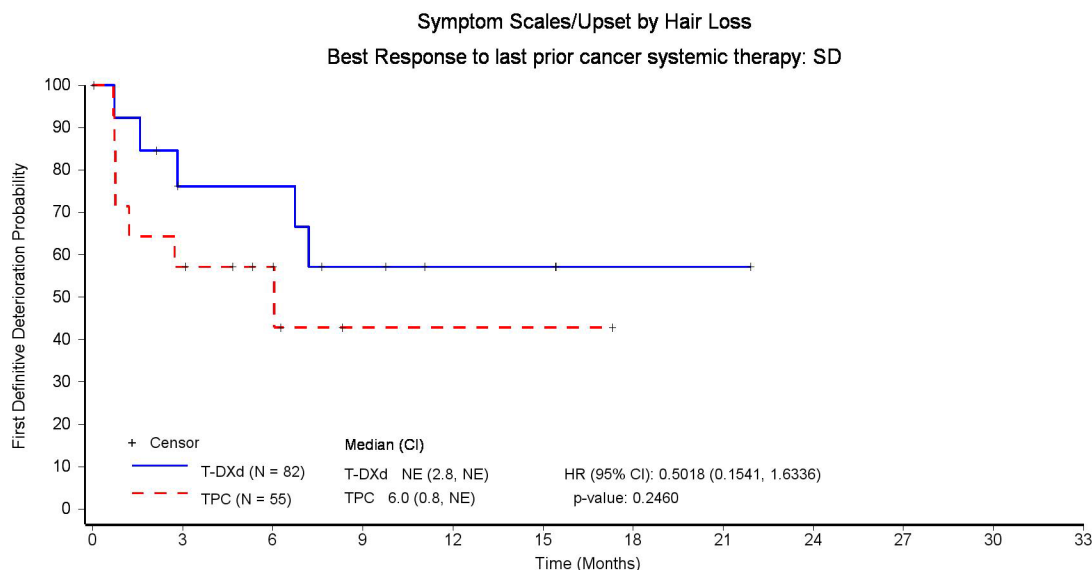
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PD: Progression der Erkrankung; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 48)	48	5	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0
TPC (N = 22)	22	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgerert durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Teilweises Ansprechen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

T-DXd (N = 82)	82	8	8	5	3	3	1	1	0	0	0	0
TPC (N = 55)	55	8	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgerter durch Haarausfall (Subgruppe Bestes Ansprechen auf die letzte systemische Krebsbehandlung: stabile Erkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Stabile Erkrankung; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Brustsymptome</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	72/290 (24,8)	NE [NB; NB]	32/136 (23,5)	NE [NB; NB]	0,66 [0,43; 1,00] 0,0502	0,0047

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
≥ 65 Jahre	25/83 (30,1)	20,3 [10,2; 20,3]	5/48 (10,4)	NE [NB; NB]	2,69 [1,02; 7,09] 0,0374	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	50/202 (24,8)	NE [20,3; NB]	19/87 (21,8)	NE [NB; NB]	0,69 [0,40; 1,17] 0,1664	0,0053
Milde Funktions-einschränkung	33/123 (26,8)	NE [16,3; NB]	16/69 (23,2)	NE [7,1; NB]	0,75 [0,40; 1,38] 0,3473	
Moderate Funktions-einschränkung	13/41 (31,7)	NE [11,8; NB]	1/23 (4,3)	NE [NB; NB]	8,56 [1,12; 65,63] 0,0131	
<b>Vergrößert durch Haarausfall</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	3/37 (8,1)	NE [3,0; NB]	2/15 (13,3)	1,8 [0,7; 2,8]	0,05 [0,00; 0,60] 0,0011	0,0215
Nein	39/336 (11,6)	6,7 [2,7; 12,5]	14/169 (8,3)	NE [1,2; NB]	1,11 [0,60; 2,05] 0,7451	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	3/24 (12,5)	NE [1,4; NB]	1/8 (12,5)	0,7 [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] 0,0027	0,0193
Nein	39/349 (11,2)	6,7 [2,8; 12,9]	15/176 (8,5)	NE [1,2; NB]	1,01 [0,55; 1,84] 0,9782	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen Brustsymptome und Verärgert durch Haarausfall.

In der Symptomskala Brustsymptome ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter und Nierenfunktion zu Baseline. Für Patient\*innen  $\geq 65$  Jahre wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd beobachtet. Bei Patient\*innen jünger als 65 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Für Patient\*innen mit einer moderaten Funktionseinschränkung der Nierenfunktion zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Dieser Effekt ist gegen den Haupteffekt gerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion und für Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung zu Baseline hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala Verärgert durch Haarausfall ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und ZNS-Metastasen zu Baseline. Sowohl für Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen als auch für Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd, gleich dem Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Bei Patient\*innen ohne Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und ohne ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen jeweils statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den signifikanten Subgruppenergebnissen der erstmaligen Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.



#### 4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	12/24 (50,0)	9,9 [5,2; 18,6]	0/8 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1125	0,0052
Nein	148/349 (42,4)	14,4 [9,8; 18,4]	77/176 (43,8)	7,5 [5,4; 9,9]	0,65 [0,49; 0,86] 0,0023	
<b>Körperliche Funktion</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	41/202 (20,3)	NE [21,5; NB]	29/87 (33,3)	8,5 [5,3; NB]	0,31 [0,19; 0,52] < 0,0001	0,0201
Milde Funktionseinschränkung	35/123 (28,5)	NE [16,3; NB]	22/69 (31,9)	8,4 [6,1; 16,9]	0,51 [0,29; 0,89] 0,0149	
Moderate Funktionseinschränkung	12/41 (29,3)	18,7 [13,6; NB]	4/23 (17,4)	NE [11,3; NB]	1,52 [0,48; 4,78] 0,4725	
<b>Rollenfunktion</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	76/202 (37,6)	16,6 [12,0; NB]	42/87 (48,3)	4,3 [1,5; 8,6]	0,41 [0,28; 0,61] < 0,0001	0,0098
Milde Funktionseinschränkung	59/123 (48,0)	9,7 [6,7; 23,0]	33/69 (47,8)	5,8 [4,2; 8,4]	0,63 [0,41; 0,98] 0,0368	
Moderate Funktionseinschränkung	22/41 (53,7)	7,0 [2,8; NB]	8/23 (34,8)	NE [4,5 NB]	1,51 [0,67; 3,41] 0,3096	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>HR-Status – berechnet</b>						
Positiv	139/333 (41,7)	16,4 [10,0; 21,7]	81/166 (48,8)	4,7 [3,7; 7,1]	0,51 [0,38; 0,67] < 0,0001	0,0241
Negativ	20/40 (50,0)	6,0 [2,9; 17,6]	5/18 (27,8)	NE [3,4; NB]	1,54 [0,507; 4,16] 0,3951	
<b>Emotionale Funktion</b>						
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	108/332 (32,5)	21,7 [16,6; NB]	37/157 (23,6)	NE [10,2; NB]	0,87 [0,60; 1,28] 0,4816	0,0435
Nein	12/41 (29,3)	NE [13,6; NB]	11/27 (40,7)	5,7 [3,7; NB]	0,41 [0,17; 0,98] 0,0457	
<b>Soziale Funktion</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	17/37 (45,9)	11,2 [1,6; NB]	3/15 (20,0)	NE [2,1; NB]	1,98 [0,58; 6,79] 0,2706	0,0463
Nein	139/336 (41,4)	13,8 [11,3; 18,2]	85/169 (50,3)	5,8 [4,4; 7,7]	0,51 [0,39; 0,68] < 0,0001	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	13/24 (54,2)	3,0 [0,9; NB]	1/8 (12,5)	NE [4,7; NB]	4,93 [0,64; 37,87] 0,0893	0,0059
Nein	143/349 (41,0)	13,8 [12,5; 19,3]	87/176 (49,4)	5,9 [4,4; 7,7]	0,51 [0,39; 0,67] < 0,0001	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	83/202 (41,1)	15,2 [10,4; 21,7]	48/87 (55,2)	4,4 [2,9; 5,4]	0,44 [0,31; 0,64] < 0,0001	0,0376
Milde Funktions-einschränkung	54/123 (43,9)	13,1 [10,8; 19,3]	30/69 (43,5)	6,1 [4,2; NB]	0,55 [0,34; 0,89] 0,0133	
Moderate Funktions-einschränkung	17/41 (41,5)	13,6 [6,8; NB]	8/23 (34,8)	18,5 [7,0; 18,5]	1,23 [0,53; 2,85] 0,6357	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Bezüglich des Globalen Gesundheitsstatus ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen zu Baseline. Für Patient\*innen ohne ZNS-Metastasen zu Baseline konnte zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Sowohl für die Funktionsskala Körperliche Funktion als auch für die Funktionsskala Rollenfunktion und für die Funktionsskala Soziale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline. Für Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion und jene mit einer milden Funktionseinschränkung der Niere konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für Patient\*innen mit einer moderaten Funktionseinschränkung hingegen statistisch nicht signifikant.

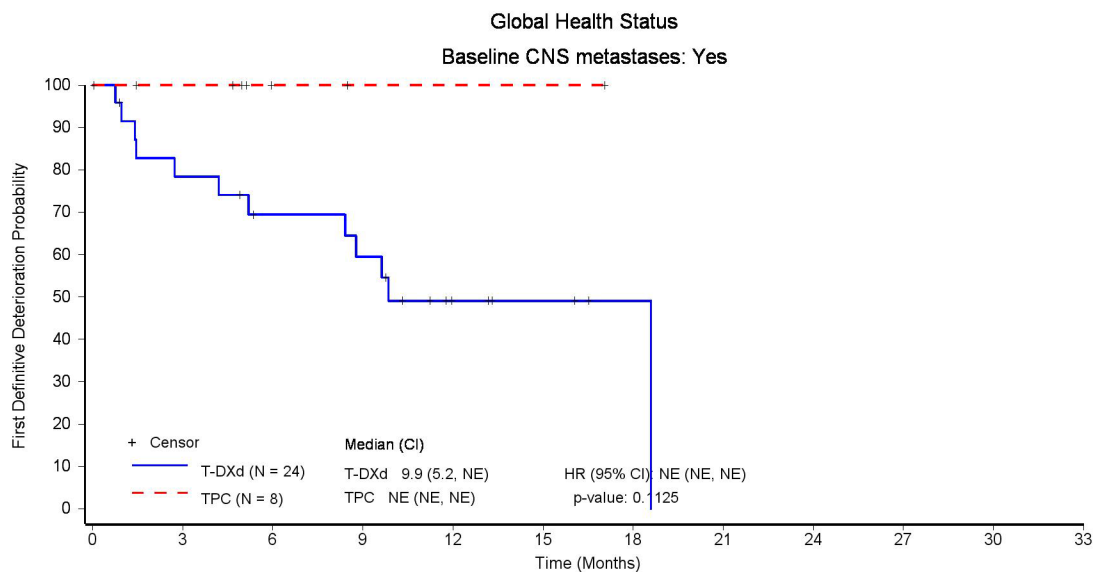
In der Funktionsskala Rollenfunktion ergab sich eine weitere Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal HR-Status. Bei Patient\*innen mit einem positiven HR-Status konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Für Patient\*innen mit einem negativen HR-Status war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Funktionsskala Emotionale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Viszerale Erkrankung zu Baseline. Für Patient\*innen ohne viszerale Erkrankung zu Baseline konnte zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit viszeraler Erkrankung zu Baseline war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Soziale Funktion ergaben sich zusätzlich weitere Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und ZNS-

Metastasen zu Baseline. Sowohl für Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen als auch für Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd, gleich dem Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Bei Patient\*innen ohne Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und ohne ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen jeweils statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

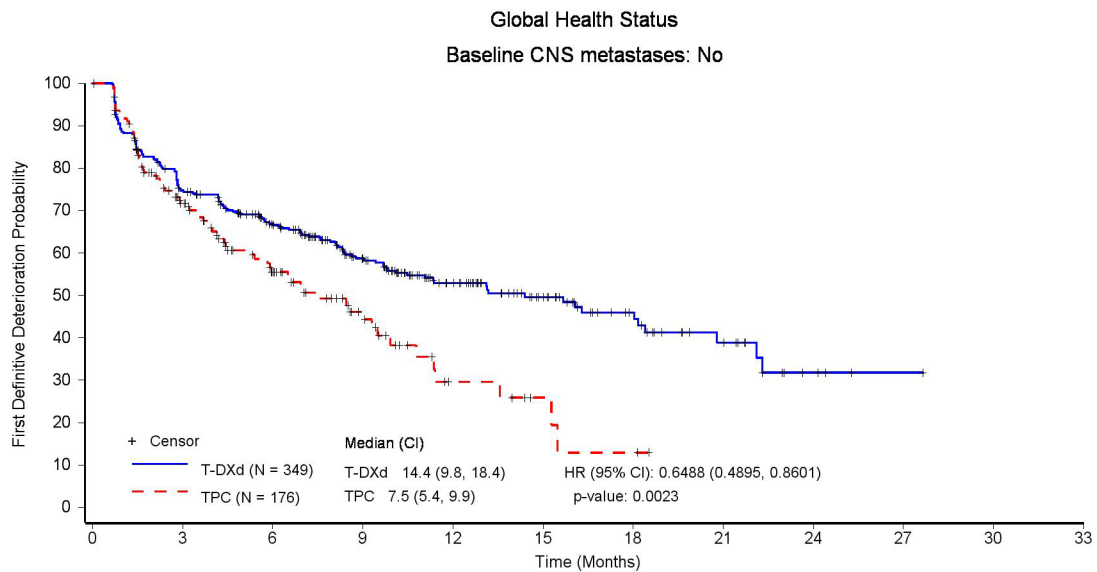


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 24)	24	18	14	12	5	3	1	0	0	0	0	0
TPC (N = 8)	8	6	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

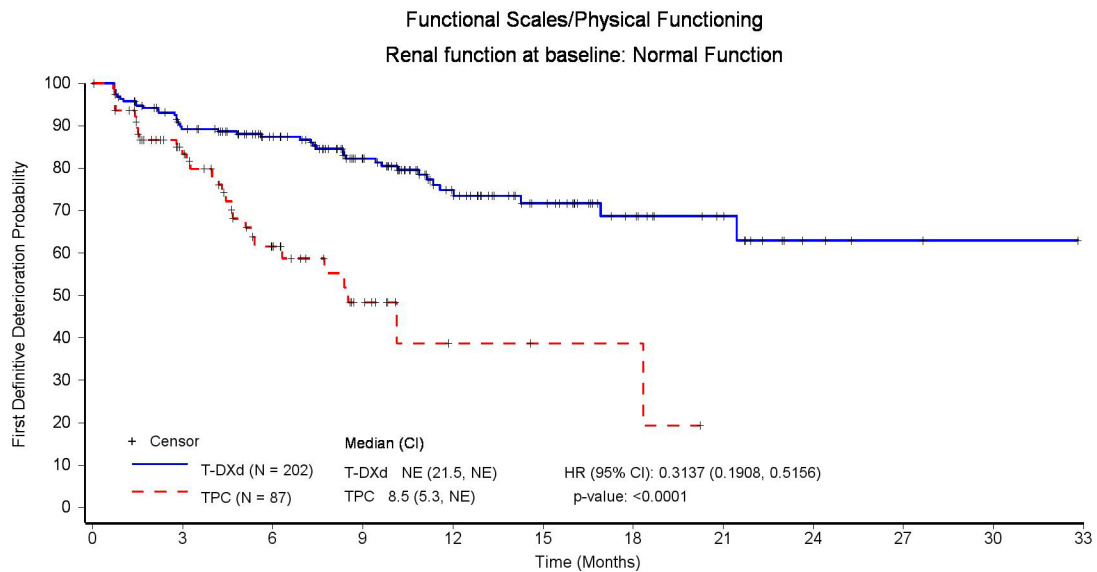


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 349)	349	233	181	127	78	51	30	16	4	1	0	0
TPC (N = 176)	176	93	52	26	8	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

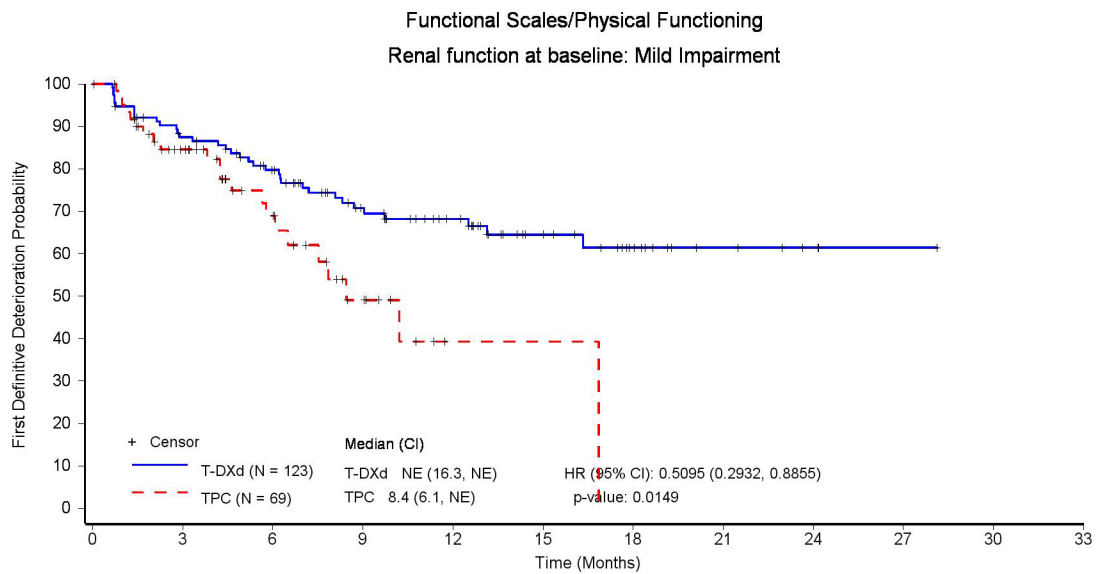


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 202)	202	160	131	97	56	37	21	13	4	2	1	0
TPC (N = 87)	87	49	25	11	3	2	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

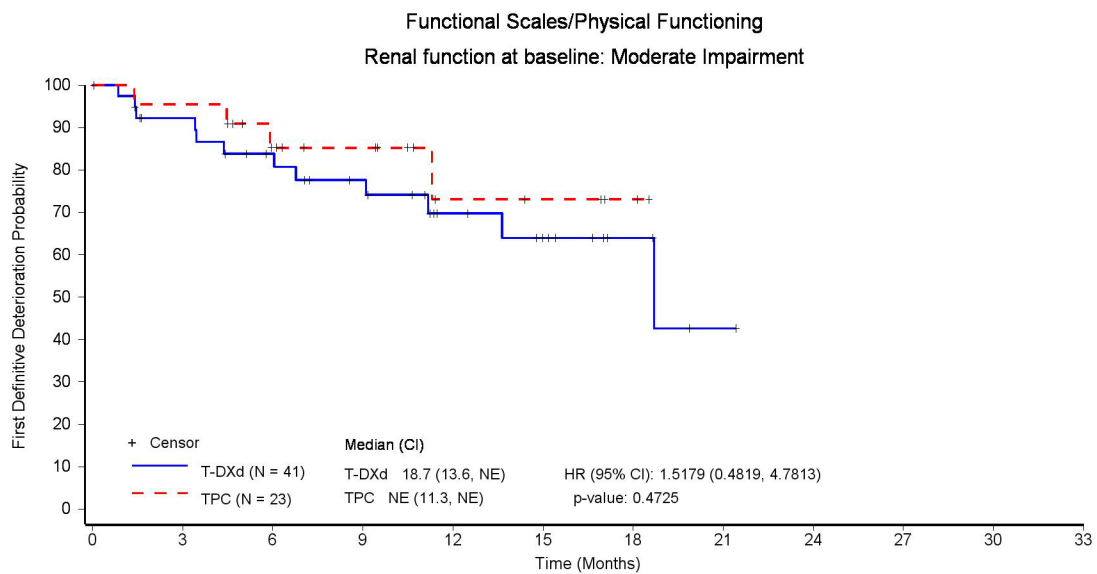


Patients still at risk:

T-DXd (N = 123)	123	94	78	56	42	24	14	7	3	1	0	0
TPC (N = 69)	69	42	23	9	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



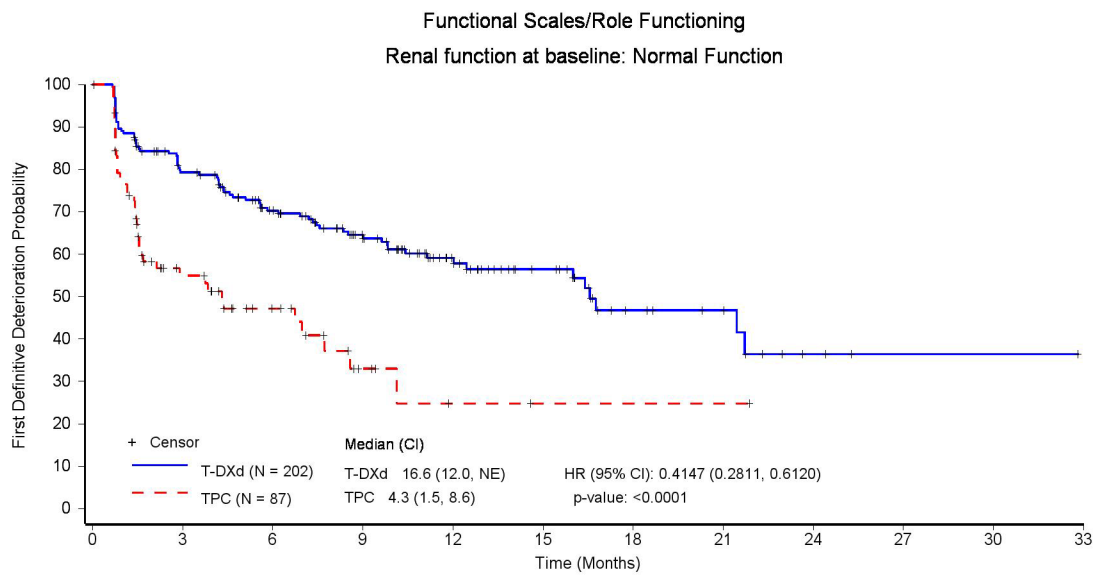
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 41)	41	33	27	22	13	9	4	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	21	14	11	5	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



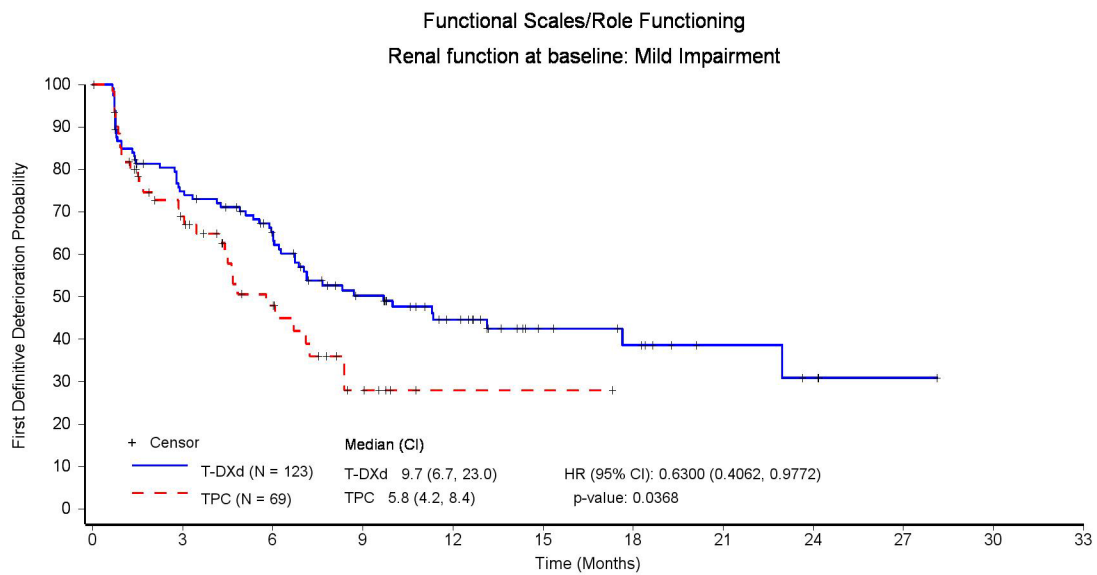


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 202)	202	141	107	79	46	30	14	10	3	1	1	0
TPC (N = 87)	87	31	17	6	2	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

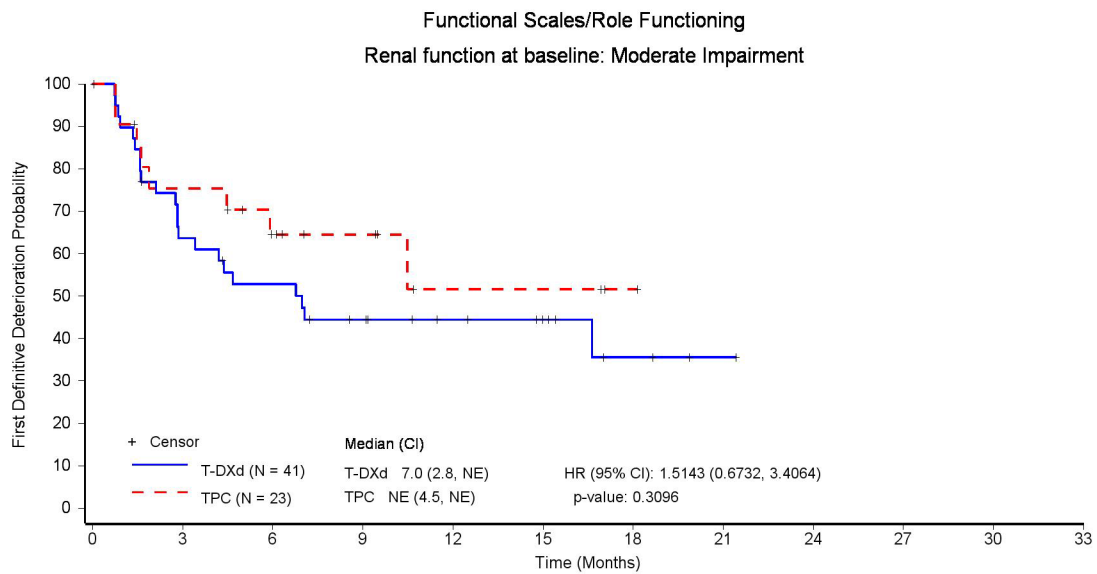


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 123)	123	81	64	41	27	13	10	5	3	1	0	0
TPC (N = 69)	69	35	18	6	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

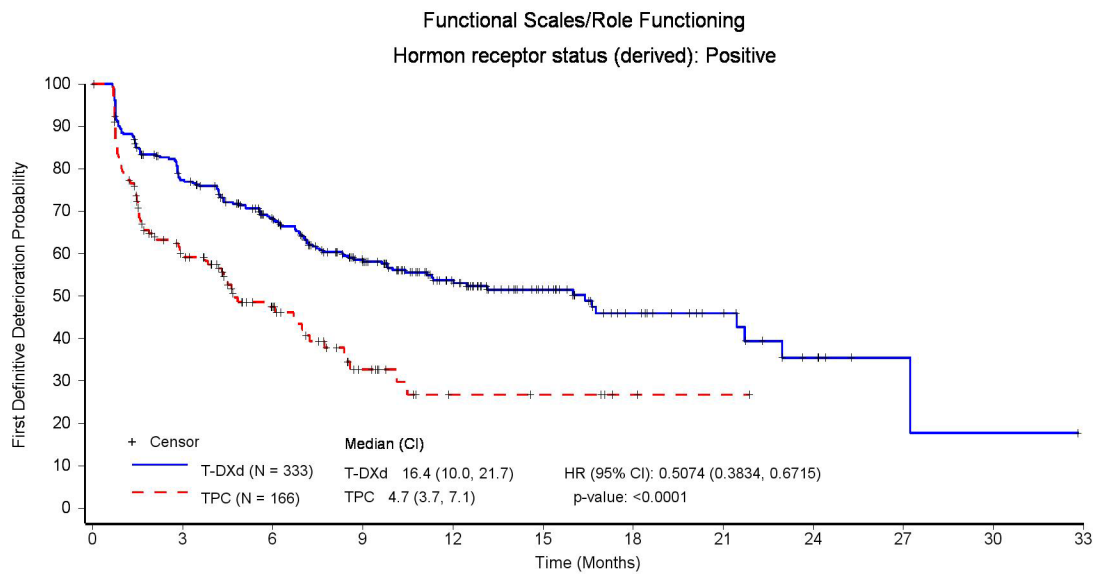


Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 41)	41	24	19	14	10	7	3	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	15	10	7	3	3	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

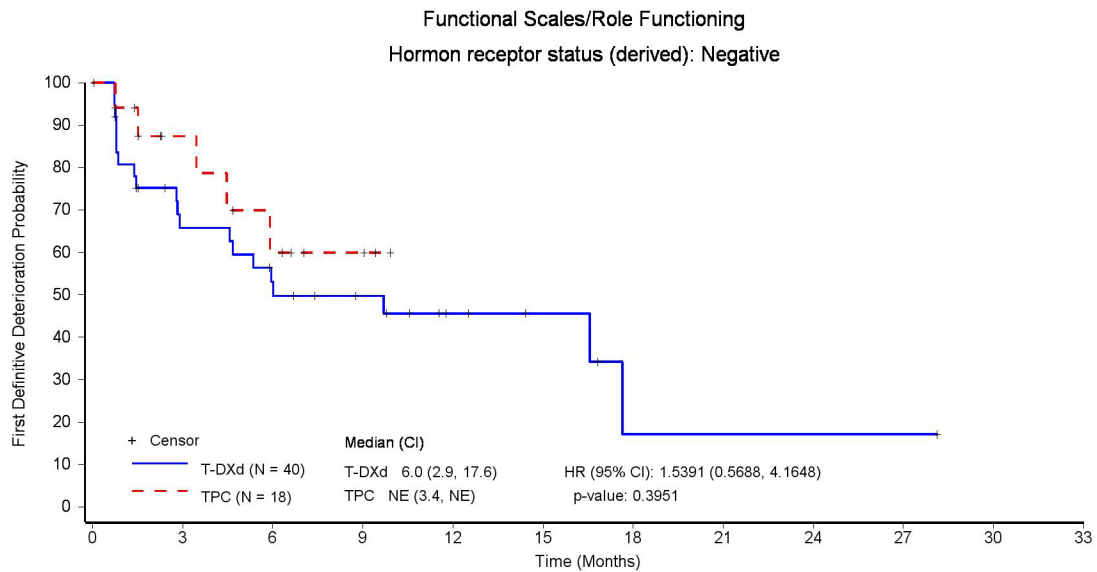


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 333)	333	230	177	125	79	47	27	16	6	2	1	0
TPC (N = 166)	166	73	39	16	6	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe HR-Status – berechnet: positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

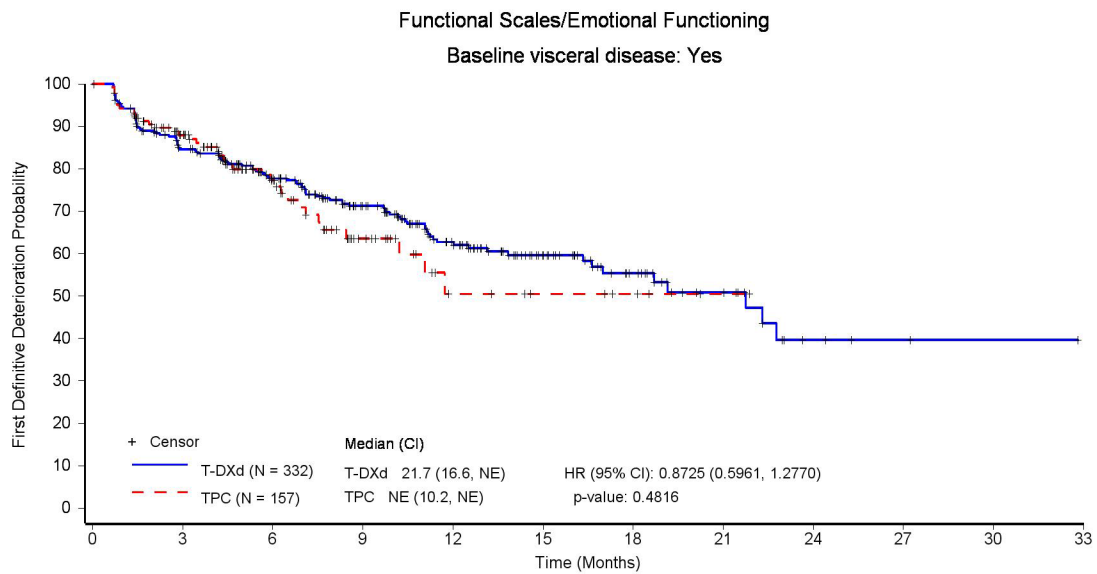


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 40)	40	21	16	12	6	4	1	1	1	1	0	0
TPC (N = 18)	18	10	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe HR-Status – berechnet: negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

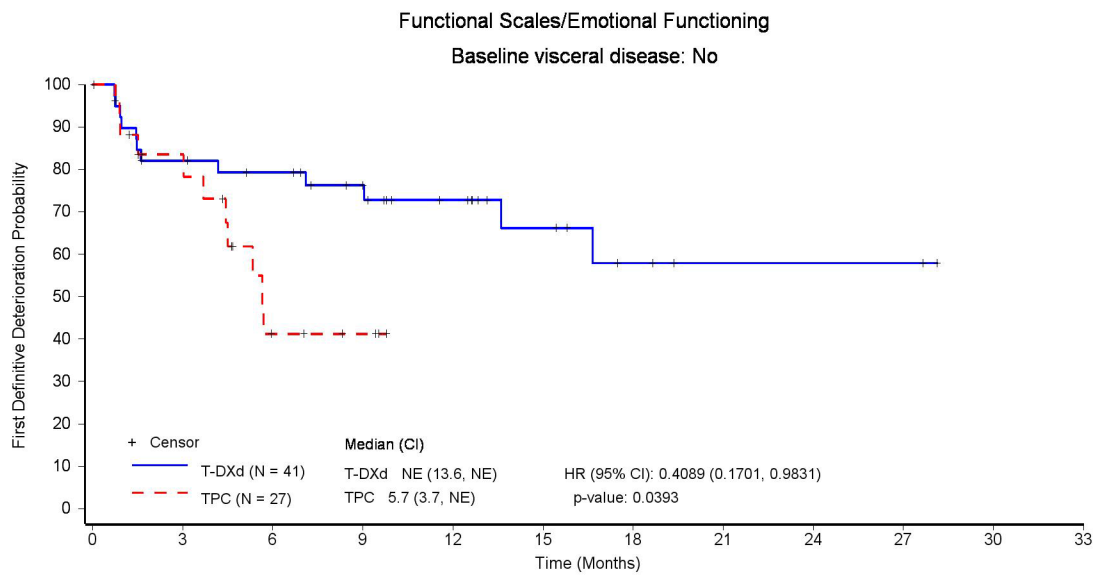


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 332)	332	249	198	145	93	57	33	18	4	2	1	0
TPC (N = 157)	157	99	56	24	9	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

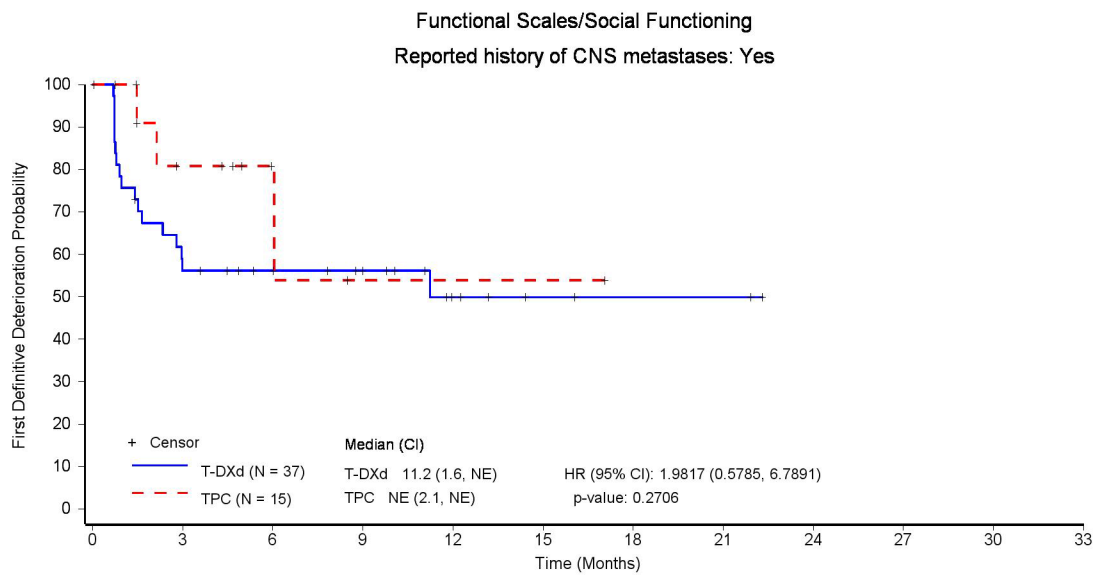


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 41)	41	31	28	23	16	10	5	2	2	2	0	0
TPC (N = 27)	27	16	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (Subgruppe Viszerale Erkrankung zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



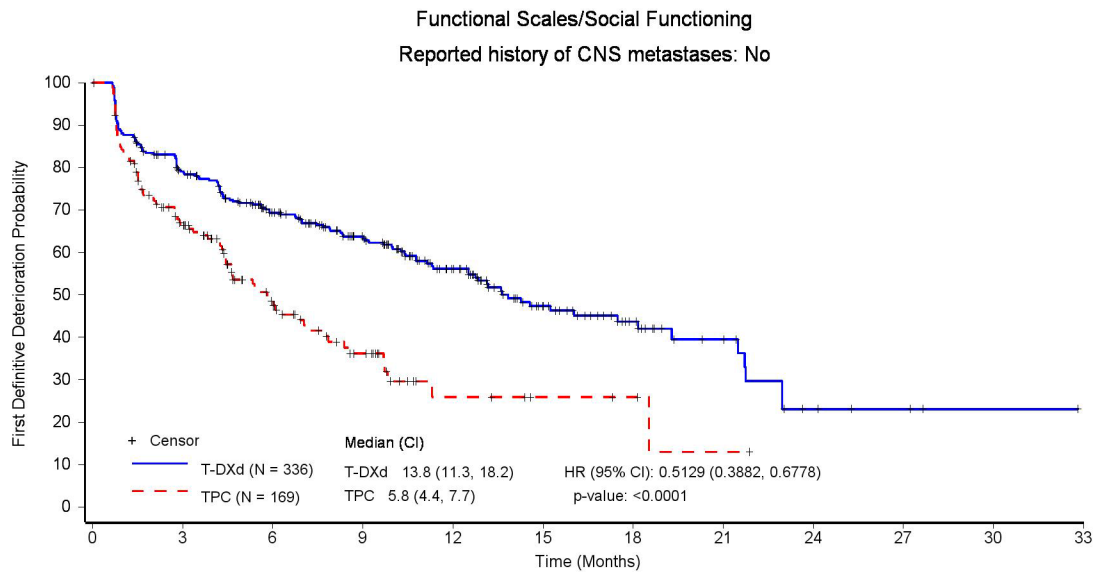
Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 37)	37	20	16	13	6	3	2	2	0	0	0	0
TPC (N = 15)	15	7	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



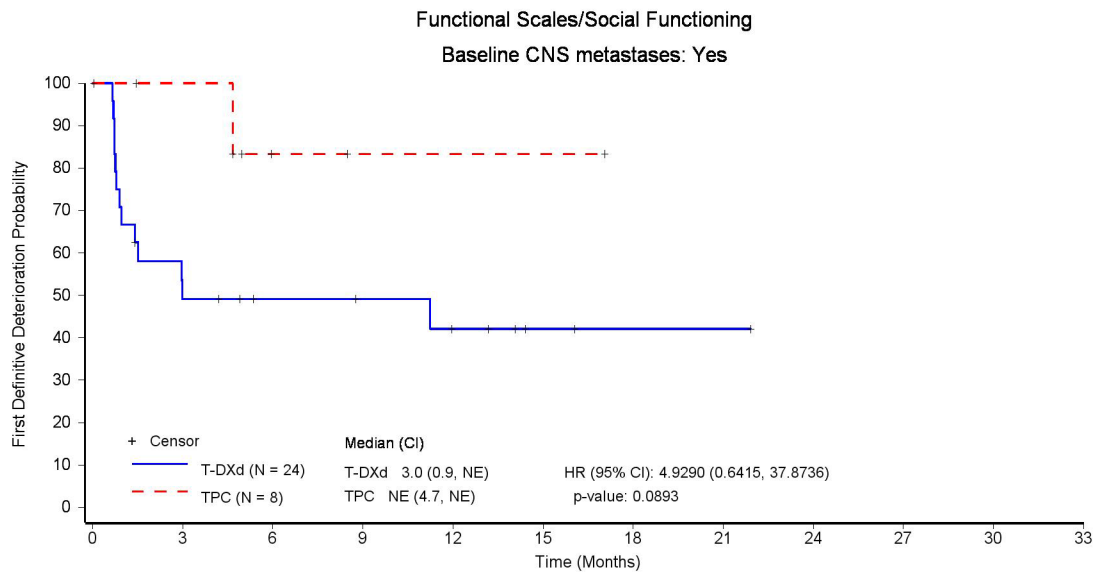


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 336)	336	231	175	133	86	47	27	14	5	3	1	0
TPC (N = 169)	169	90	47	24	7	4	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

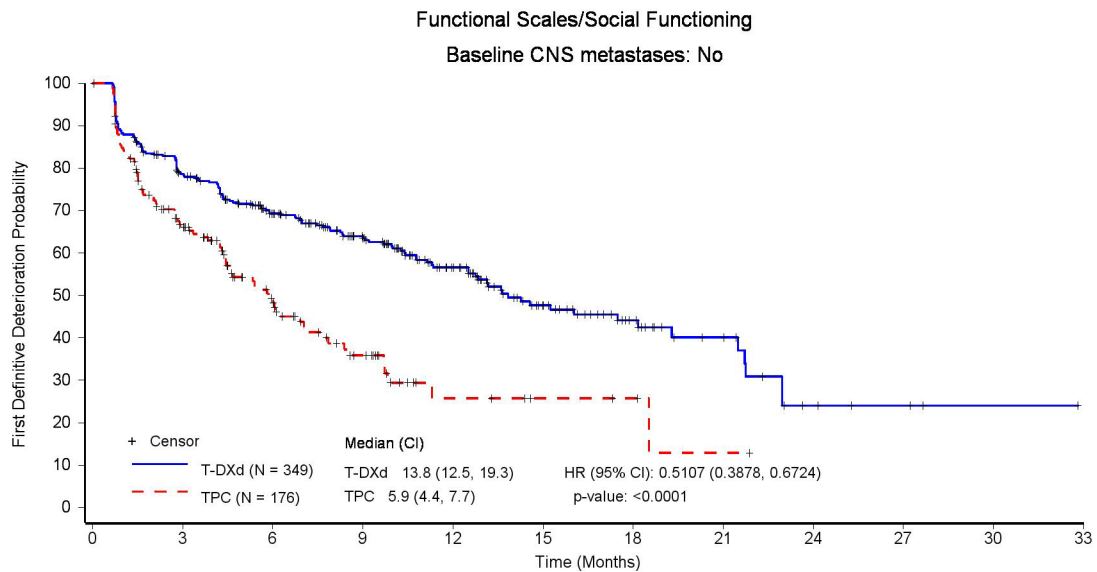


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 24)	24	11	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
TPC (N = 8)	8	6	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

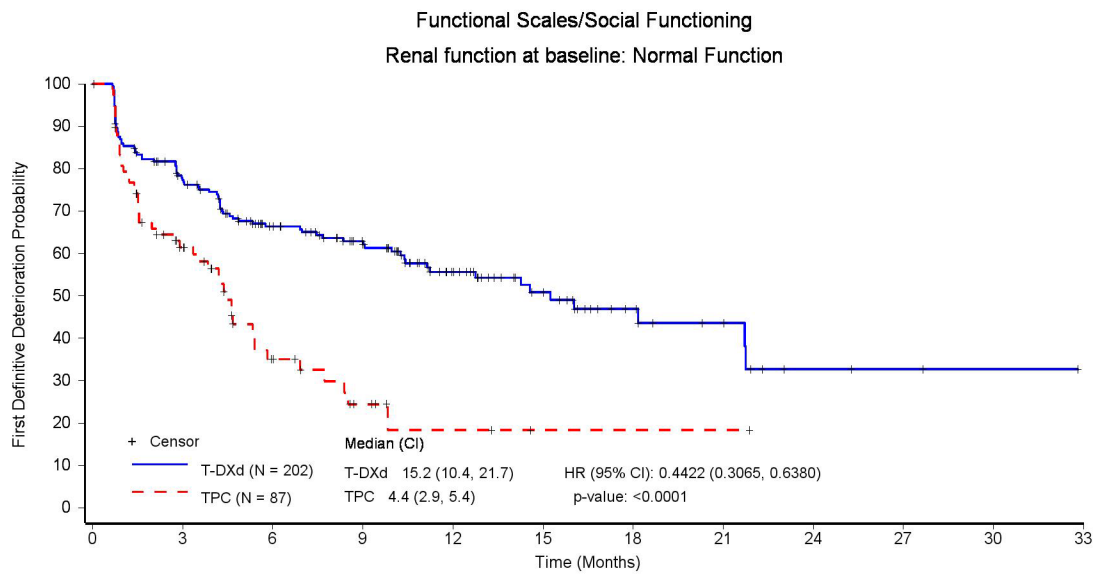


Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 349)	349	240	183	139	87	48	28	15	5	3	1	0
TPC (N = 176)	176	91	48	24	7	4	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe ZNS-Metastasen zu Baseline: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

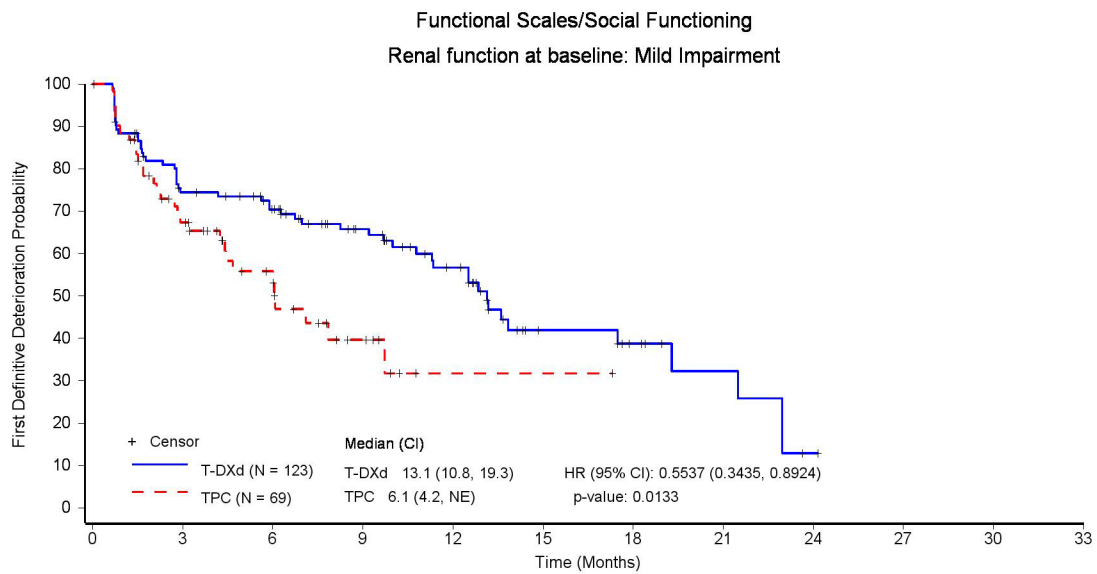


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 202)	202	140	102	80	46	29	15	9	3	2	1	0
TPC (N = 87)	87	39	16	7	3	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Normale Nierenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

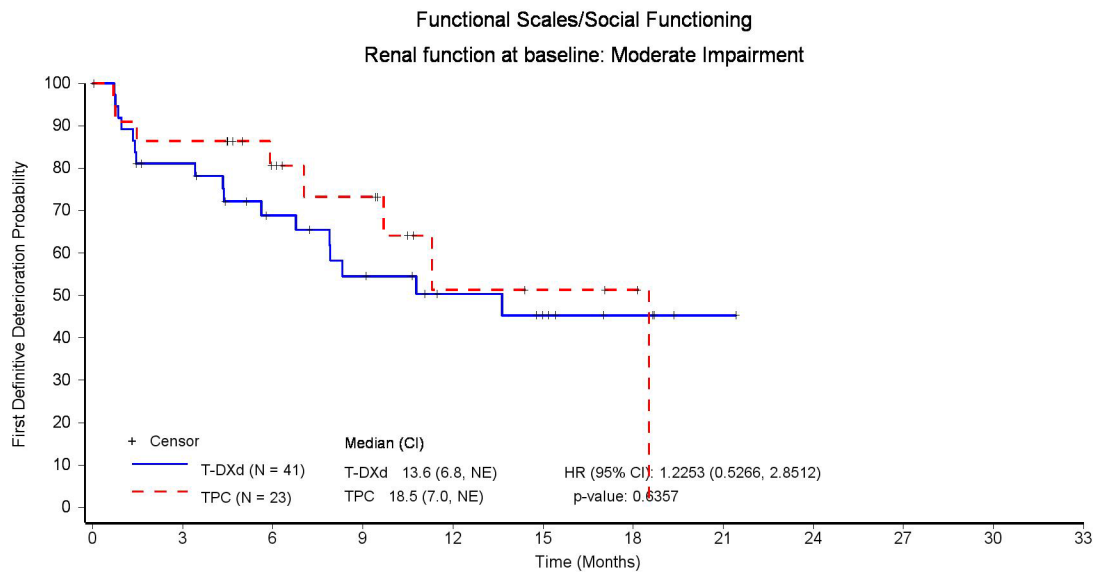


Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 123)	123	79	67	49	34	13	9	5	1	0	0	0
TPC (N = 69)	69	36	20	8	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Milde Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 41)	41	28	20	15	10	7	4	1	0	0	0	0
TPC (N = 23)	23	19	13	10	4	3	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Moderate Nierenfunktionseinschränkung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	14/24 (58,3)	8,8 [1,4; NB]	1/8 (12,5)	NE [1,7; NB]	4,12 [0,54; 31,54] 0,1401	0,0352
Nein	196/349 (56,2)	4,8 [3,9; 6,9]	98/176 (55,7)	3,9 [2,7; 5,4]	0,78 [0,61; 1,00] 0,0441	
<b>Körperliche Funktion</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	61/202 (30,2)	NE [16,9; NB]	36/87 (41,4)	6,3 [4,7; 10,1]	0,44 [0,29; 0,67] < 0,0001	0,0068
Milde Funktionseinschränkung	49/123 (39,8)	13,9 [8,3; NB]	26/69 (37,7)	7,9 [5,7; 16,9]	0,65 [0,40; 1,07] 0,0872	
Moderate Funktionseinschränkung	19/41 (46,3)	9,1 [4,2; NB]	6/23 (26,1)	NE [11,3; NB]	1,92 [0,76; 4,85] 0,1594	
<b>Rollenfunktion</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	24/37 (64,9)	2,3 [1,4; 5,9]	4/15 (26,7)	NE [1,0; NB]	2,15 [0,74; 6,20] 0,1140	0,0222
Nein	193/336 (57,4)	4,3 [2,9; 6,2]	102/169 (60,4)	2,8 [1,5; 4,2]	0,68 [0,53; 0,86] 0,0015	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	16/24 (66,7)	1,6 [0,9; 5,9]	1/8 (12,5)	NE [0,7; NB]	6,11 [0,81; 46,16] 0,0430	0,0030
Nein	201/349 (57,6)	4,3 [2,9; 5,9]	105/176 (59,7)	2,8 [1,5; 3,8]	0,68 [0,54; 0,86] 0,0014	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Soziale Funktion</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	111/200 (55,5)	8,2 [4,3; 11,1]	64/105 (61,0)	2,7 [1,5; 4,2]	0,56 [0,41; 0,76] 0,0002	0,0236
1	100/173 (57,8)	4,2 [2,8; 9,7]	43/79 (54,4)	5,4 [3,4; 6,9]	0,94 [0,66; 1,36] 0,7359	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	16/24 (66,7)	3,0 [0,8; 18,1]	2/8 (25,0)	NE [0,8; NB]	2,68 [0,61; 11,78] 0,1746	0,0208
Nein	195/349 (55,9)	5,9 [4,2; 9,7]	105/176 (59,7)	3,4 [2,1; 4,4]	0,67 [0,52; 0,85] 0,0008	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Bezüglich der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen zu Baseline bei der erstmaligen Verschlechterung. Für Patient\*innen ohne ZNS-Metastasen zu Baseline konnte zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Körperliche Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline. Für Patient\*innen mit einer normalen Nierenfunktion konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung und einer moderaten Funktionseinschränkung hingegen statistisch nicht signifikant.



In der Funktionsskala Rollenfunktion ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und ZNS-Metastasen zu Baseline. Sowohl für Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen als auch für Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd, gleich dem Haupteffekt, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Bei Patient\*innen ohne Vorgeschichte von ZNS-Metastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen wurde ein, gegen den Haupteffekt gerichteter, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd beobachtet.

Für die Funktionsskala Soziale Funktion ergab sich zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline. Für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Der Unterschied ist für Patient\*innen mit einem ECOG-PS von 1 hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den signifikanten Subgruppenergebnissen der erstmaligen Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC BR45-Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion  p-Wert <sup>d</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Körperbild</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	87/290 (30,0)	20,1 [20,1; NB]	56/136 (41,2)	6,1 [4,3; 9,8]	0,49 [0,32; 0,63] < 0,0001	0,0080
≥ 65 Jahre	29/83 (34,9)	21,9 [10,8; NB]	11/48 (22,9)	16,9 [16,9; NB]	1,25 [0,62; 2,52] 0,5395	
<b>Sexuelle Aktivität</b>						
<b>Abstammung</b>						
Kaukasisch	38/176 (21,6)	NE [20,0; NB]	22/91 (24,2)	NE [8,1; NB]	0,60 [0,35; 1,02] 0,0571	0,0454
Nicht kaukasisch	32/197 (16,2)	NE [NB; NB]	8/92 (8,7)	NE [NB; NB]	1,59 [0,73; 3,46] 0,2376	
<b>Freude an Sex</b>						
<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>						
IHC 1+	9/214 (4,2)	NE [10,9; NB]	4/107 (3,7)	NE [0,9; NB]	0,64 [0,19; 2,20] 0,4819	0,0054
IHC 2+/ ISH negativ	12/159 (7,5)	NE [7,1; NB]	0/77 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0240	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan						

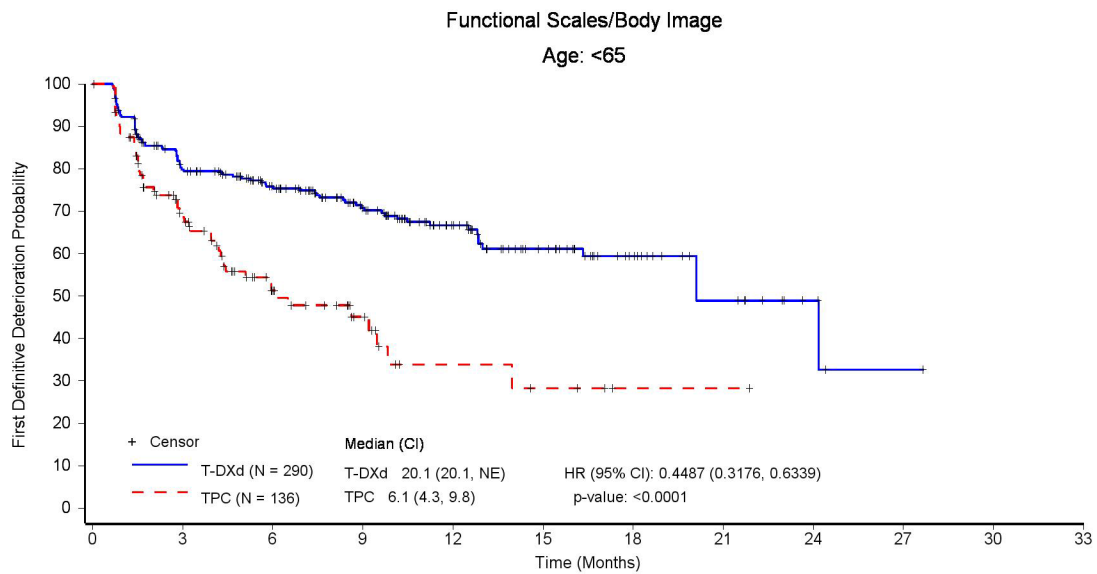
Für die Endpunkte der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Körperbild, Sexuelle Aktivität und Freude an Sex.

Bezüglich der Funktionsskala Körperbild ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patient\*innen, die jünger als 65 Jahre waren, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt war dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient\*innen, die 65 Jahre oder älter waren, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Abstammung. Für Patient\*innen mit einer kaukasischen Abstammung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient\*innen mit einer nicht kaukasischen Abstammung ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bei der Funktionsskala Freude an Sex ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal HER2-Status. Für Patient\*innen mit HER2-Status IHC 2+/ISH negativ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Für Patient\*innen mit einem HER2-Status IHC 1+ ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

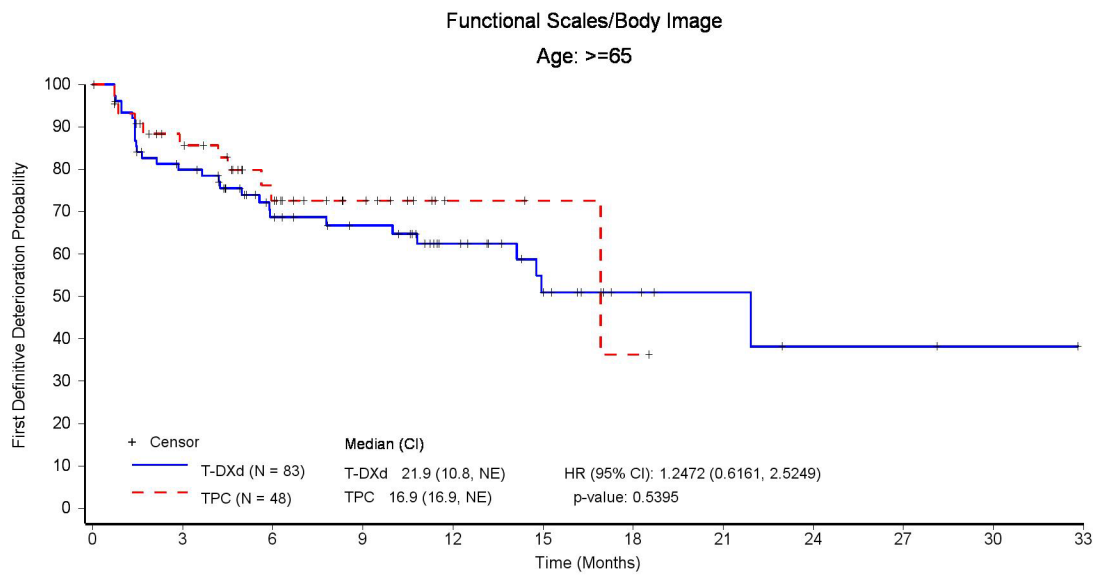


Patients still at risk:

T-DXd (N = 290)	290	200	157	113	71	43	26	14	4	1	0	0
TPC (N = 136)	136	65	31	15	6	4	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

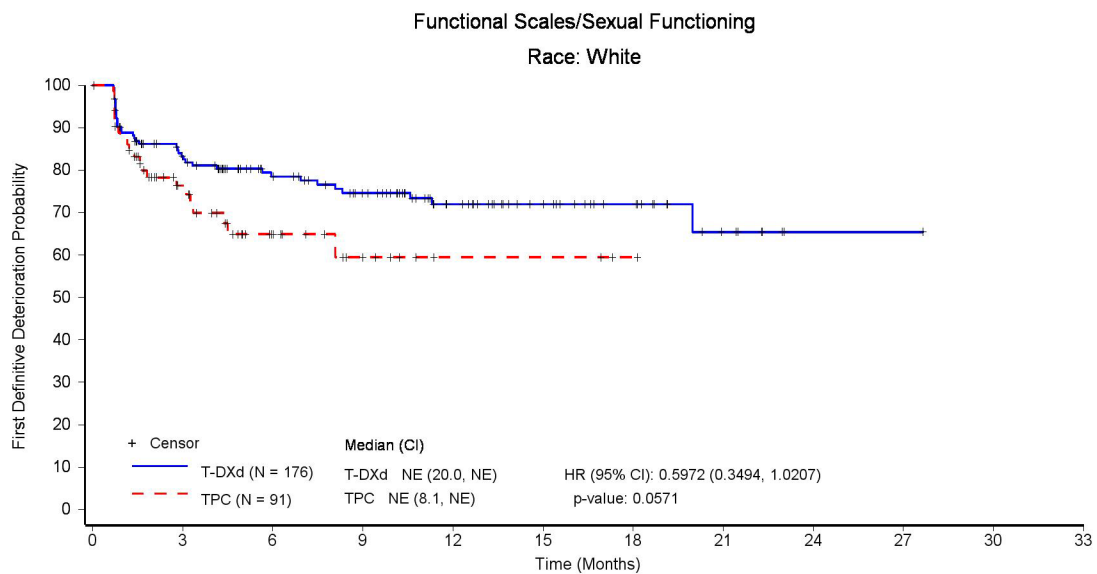


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 83)	83	57	39	33	22	13	6	4	2	2	1	0
TPC (N = 48)	48	32	20	11	3	2	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Armsymptome (Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

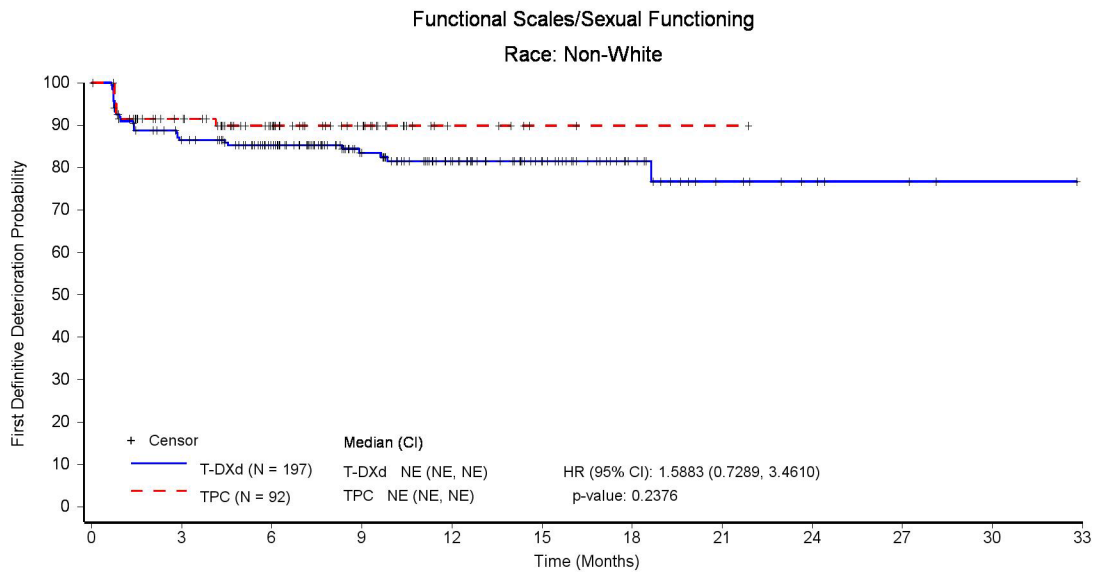


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 176)	176	114	86	72	46	30	20	8	1	1	0	0
TPC (N = 91)	91	37	17	9	3	3	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

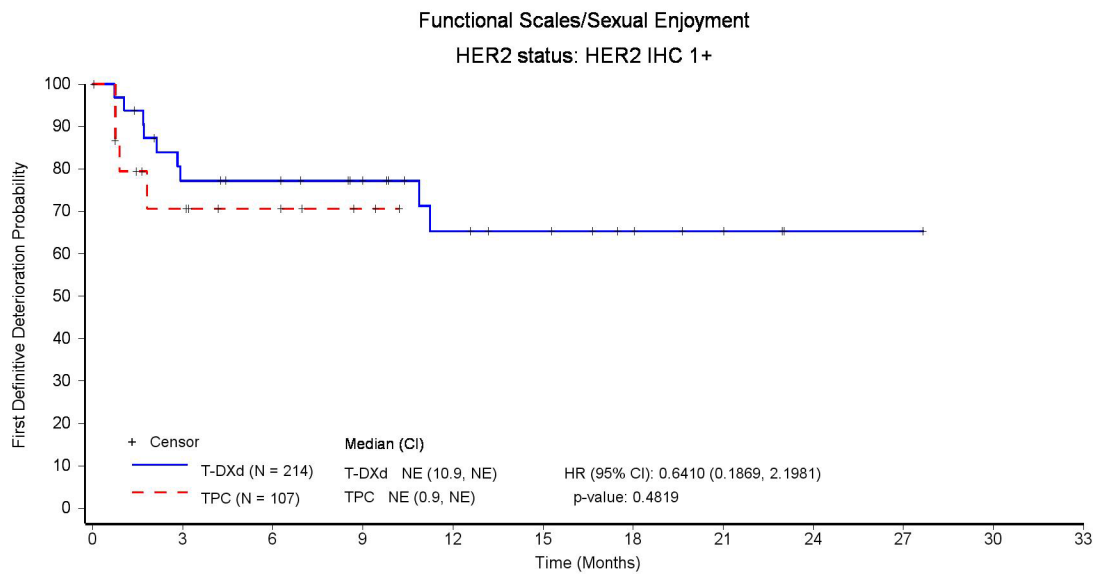


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 197)	197	153	126	87	61	38	20	9	5	3	1	0
TPC (N = 92)	92	63	39	22	6	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Abstammung: Nicht kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



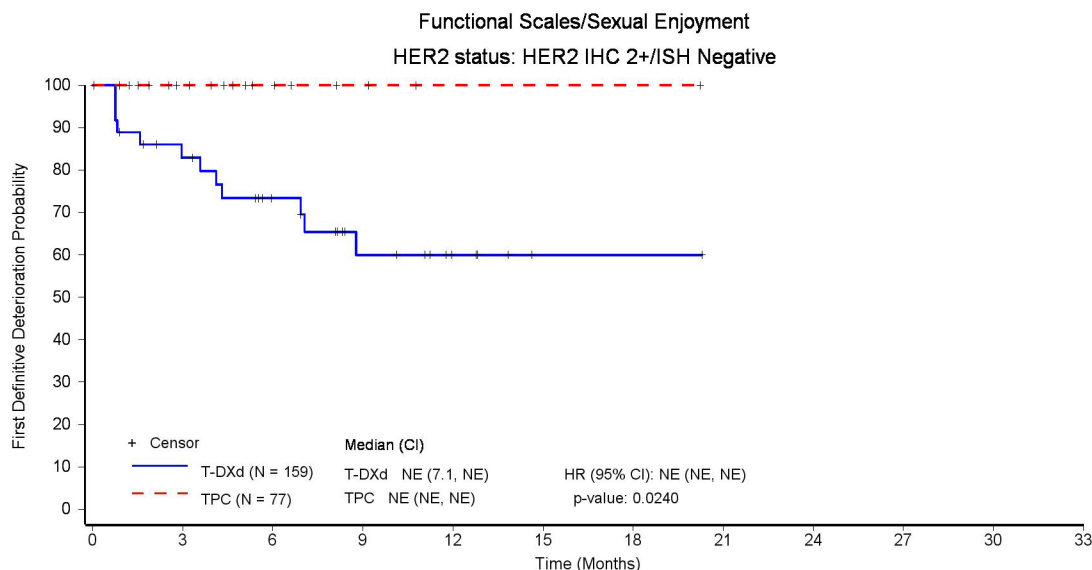
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 214)	214	23	21	17	11	9	6	4	1	1	0	0
TPC (N = 107)	107	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex (Subgruppe HER2-Status IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes





Patients still at risk:

T-DXd (N = 159)	159	27	19	11	5	1	1	0	0	0	0	0
TPC (N = 77)	77	13	6	3	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex (Subgruppe HER2-Status IHC 2+/ISH negativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Körperbild</b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	115/290 (39,7)	13,9 [9,7; NB]	68/136 (50,0)	4,2 [2,0; 6,1]	0,51 [0,38; 0,69] < 0,0001	0,0127

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
≥ 65 Jahre	37/83 (44,6)	10,8 [4,2; NB]	16/48 (33,3)	16,9 [4,2; NB]	1,17 [0,65; 2,12] 0,5887	
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	18/37 (48,6)	8,8 [2,8; NB]	3/15 (20,0)	NE [2,9; NB]	1,84 [0,54; 6,27] 0,3262	0,0328
Nein	134/336 (39,9)	13,9 [10,4; NB]	81/169 (47,9)	4,4 [2,8; 8,6]	0,58 [0,44; 0,77] 0,0001	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	135/332 (40,7)	13,8 [9,6; NB]	66/157 (42,0)	6,1 [3,9; NB]	0,71 [0,53; 0,95] 0,0213	0,0481
Nein	17/41 (41,5)	12,8 [3,0; NB]	18/27 (66,7)	1,7 [0,9; 4,5]	0,34 [0,17; 0,69] 0,0017	
<b>Freude an Sex</b>						
<b>Leberfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	12/170 (7,1)	NE [4,1; NB]	6/98 (6,1)	12,0 [1,8; 12,0]	0,84 [0,31; 2,23] 0,7255	0,0490
Milde Funktionseinschränkung	21/195 (10,8)	6,9 [3,5; NB]	2/84 (2,4)	NE [NB; NB]	4,15 [0,97; 17,78] 0,0366	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Für die Endpunkte der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 15 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Körperbild und Freude an Sex.

Bezüglich der Funktionsskala Körperbild ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter, Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen und Viszerale Erkrankung zu Baseline. Für Patient\*innen, die jünger als 65 Jahre waren, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Bei Patient\*innen, die 65 Jahre oder älter waren, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Für Patient\*innen ohne berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt war dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Sowohl für Patient\*innen mit einer viszeralen Erkrankung zu Baseline als auch für Patient\*innen ohne eine viszerale Erkrankung zu Baseline konnte zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd beobachtet werden.

Für die Funktionsskala Freude an Sex ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Leberfunktion zu Baseline. Für Patient\*innen mit einer milden Funktionseinschränkung der Leberfunktion zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient\*innen mit einer normalen Funktion der Leber ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den signifikanten Subgruppenergebnissen der erstmaligen Verschlechterung werden in Anhang 4-G dargestellt.

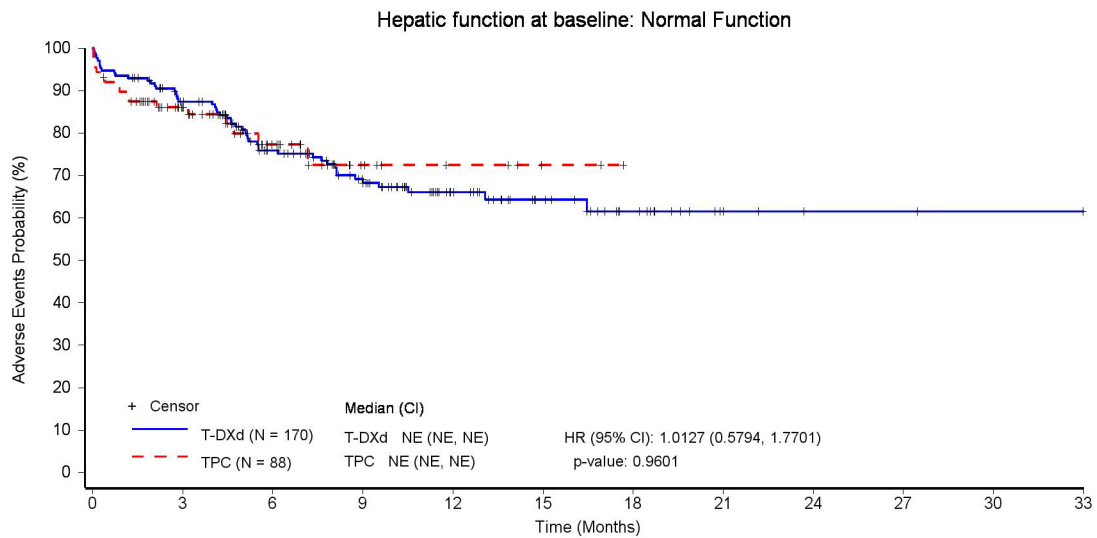
#### 4.3.1.3.2.10 Sicherheit anhand unerwünschte Ereignisse (Subgruppenanalysen)

##### 4.3.1.3.2.10.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Leberfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	51/170 (30,0)	NE [NB; NB]	17/88 (19,3)	6,0 [3,3; 15,3]	1,01 [0,58; 1,77] 0,9601	0,0381
Milde Funktionseinschränkung	49/194 (25,3)	24,4 [18,1; NB]	26/82 (31,7)	6,9 [5,1; NB]	0,48 [0,29; 0,79] 0,0032	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt SUE ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Leberfunktion zu Baseline. Bei Patient\*innen mit milder Funktionseinschränkung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit normaler Funktion der Leber war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

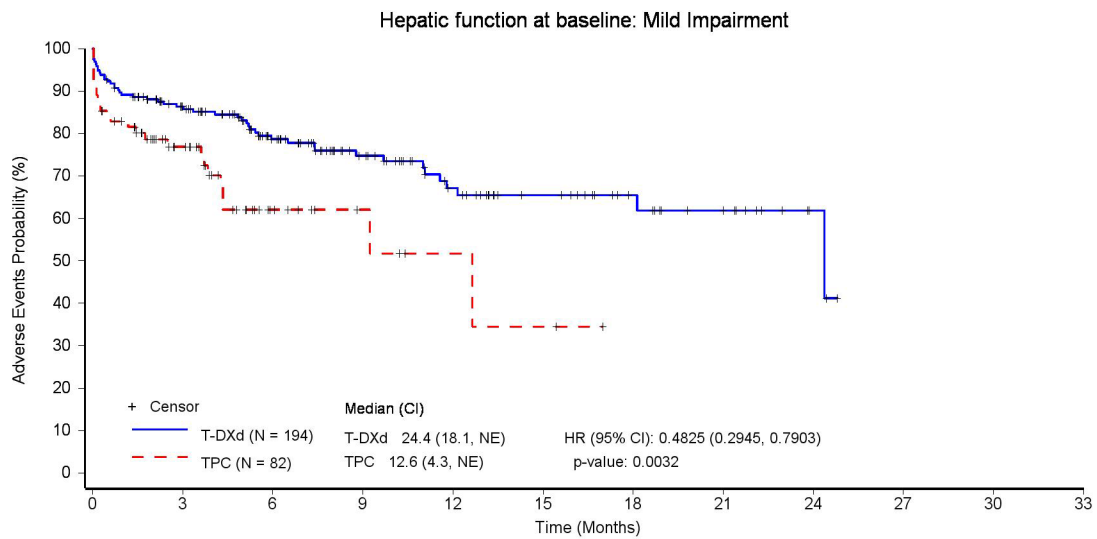


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 170)	170	139	102	76	43	27	15	4	2	2	1	0
TPC (N = 88)	88	54	22	9	5	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Normale Leberfunktion zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 194)	194	144	96	63	40	27	18	11	3	0	0	0
TPC (N = 82)	82	40	13	6	3	2	0	0	0	0	0	0

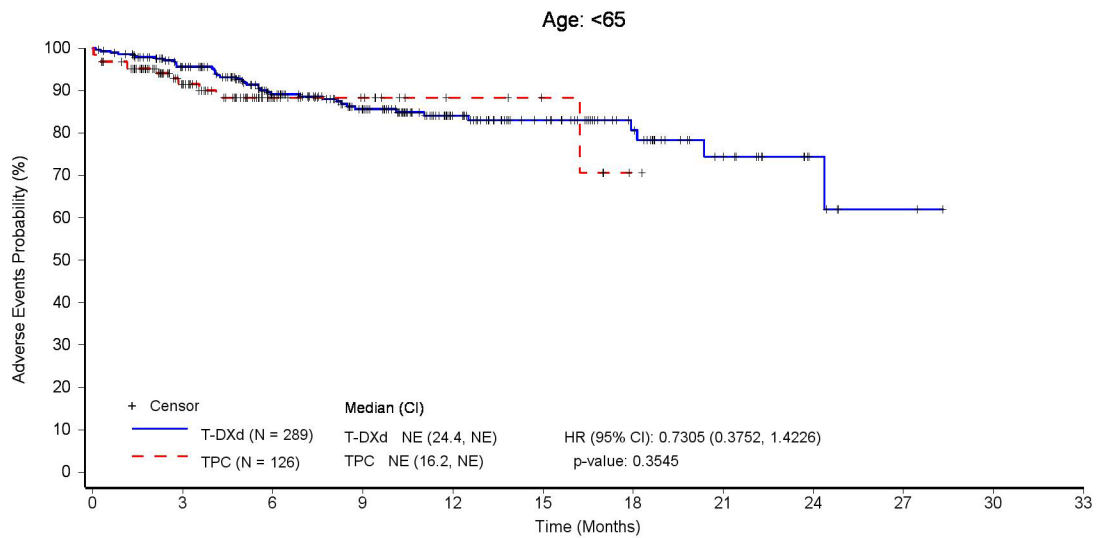
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Milde Funktionseinschränkung der Leber zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion p-Wert <sup>d</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	40/289 (13,8)	NE [24,4; NB]	12/126 (9,5)	NE [16,2; NB]	0,73 [0,38; 1,42] 0,3545	0,0245
≥ 65 Jahre	20/82 (24,4)	NE [15,2; NB]	2/46 (4,3)	NE [NB; NB]	4,02 [0,93; 17,34] 0,0441	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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						

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für Patient\*innen, die 65 Jahre oder älter waren, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient\*innen, die jünger als 65 Jahre waren, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.



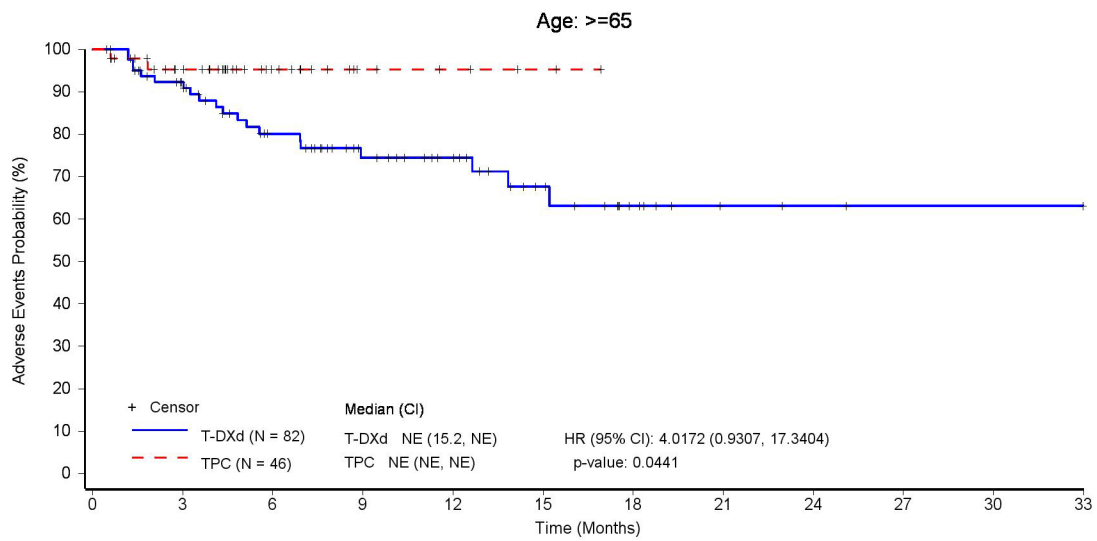
Patients still at risk:

T-DXd (N = 289)	289	244	183	136	83	57	35	16	6	2	0	0
TPC (N = 126)	126	67	27	14	7	5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes





Patients still at risk:

T-DXd (N = 82)	82	65	47	33	26	16	8	3	2	1	1	0
TPC (N = 46)	46	33	15	6	4	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes

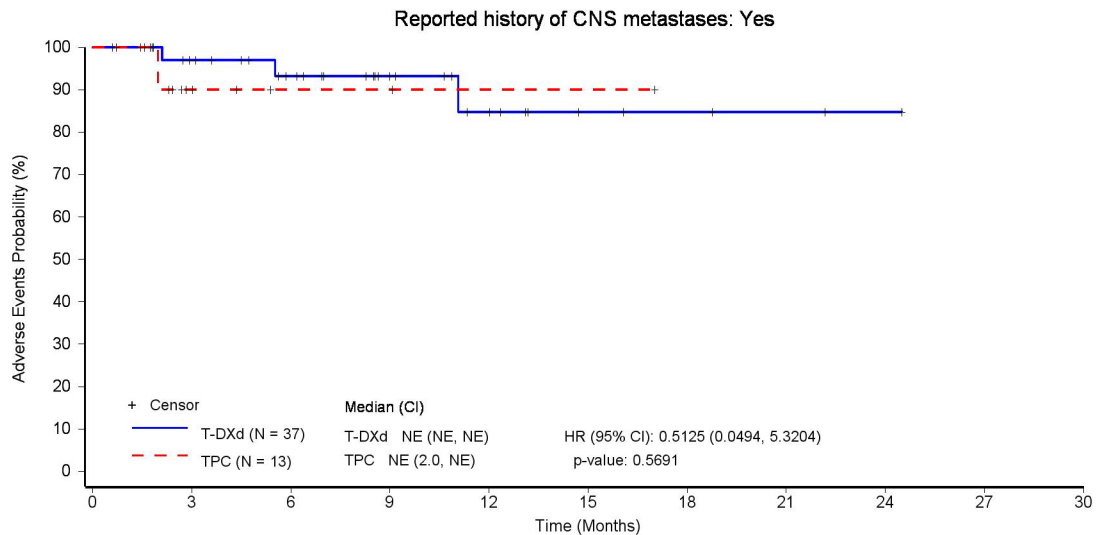
#### 4.3.1.3.2.10.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>ILD (Bewertungskomitee)</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	3/37 (8,1)	NE [NB; NB]	1/13 (7,7)	NE [2,0; NB]	0,51 [0,05; 5,32] 0,5691	0,0139
Nein	43/334 (12,9)	NE [23,3; NB]	0/159 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0005	
<b>ILD (bewertet als medikamentenbedingt)</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	3/37 (8,1)	NE [NB; NB]	1/13 (7,7)	NE [2,0; NB]	0,51 [0,05; 5,32] 0,5691	0,0144
Nein	42/334 (12,6)	NE [23,3; NB]	0/159 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0007	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergab sich sowohl für die Analyse der ILD (Bewertungskomitee) als auch für die Analyse der ILD (bewertet als medikamentenbedingt) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen. Für Patient\*innen ohne berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd festgestellt werden. Dieser Effekt ist dem Haupteffekt gleichgerichtet. Für Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

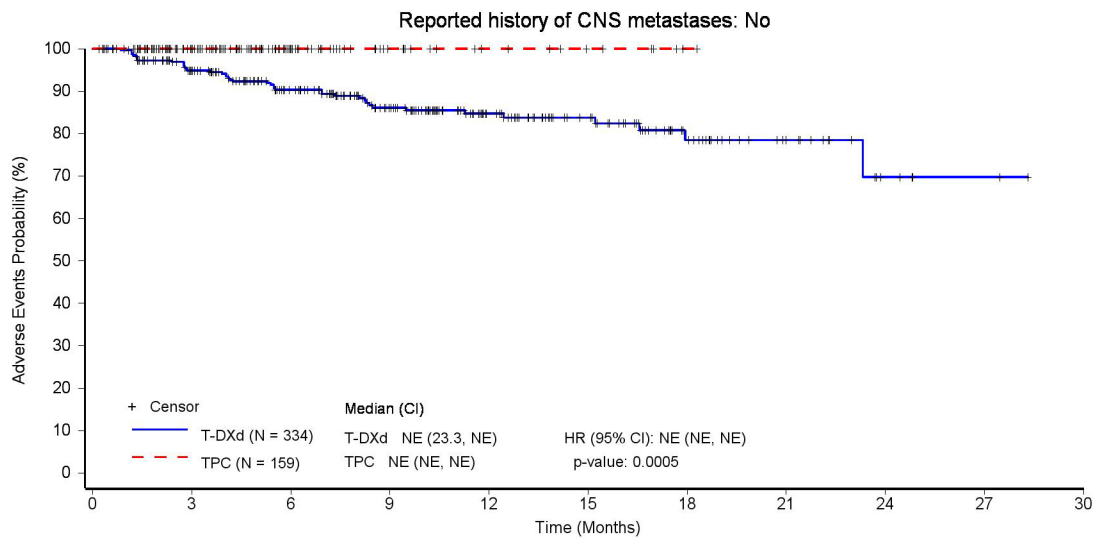


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 37)	37	30	23	15	9	4	3	2	1	0	0
TPC (N = 13)	13	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

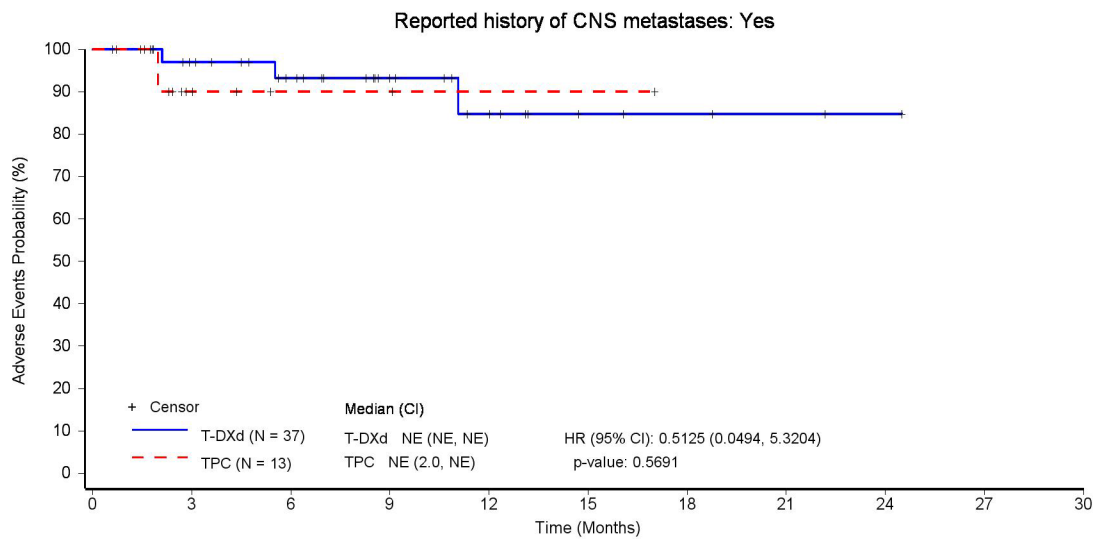


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 334)	334	274	206	148	93	64	34	16	5	2	0
TPC (N = 159)	159	101	42	18	10	6	1	0	0	0	0

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

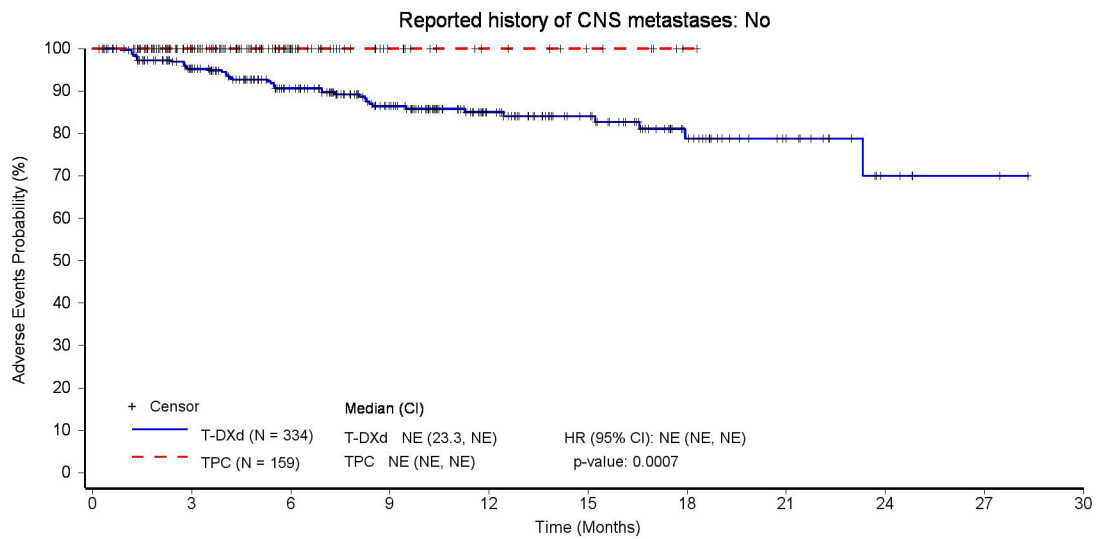


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 37)	37	30	23	15	9	4	3	2	1	0	0
TPC (N = 13)	13	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



Patients still at risk:

T-DXd (N = 334)	334	275	206	148	93	64	34	16	5	2	0
TPC (N = 159)	159	101	42	18	10	6	1	0	0	0	0

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

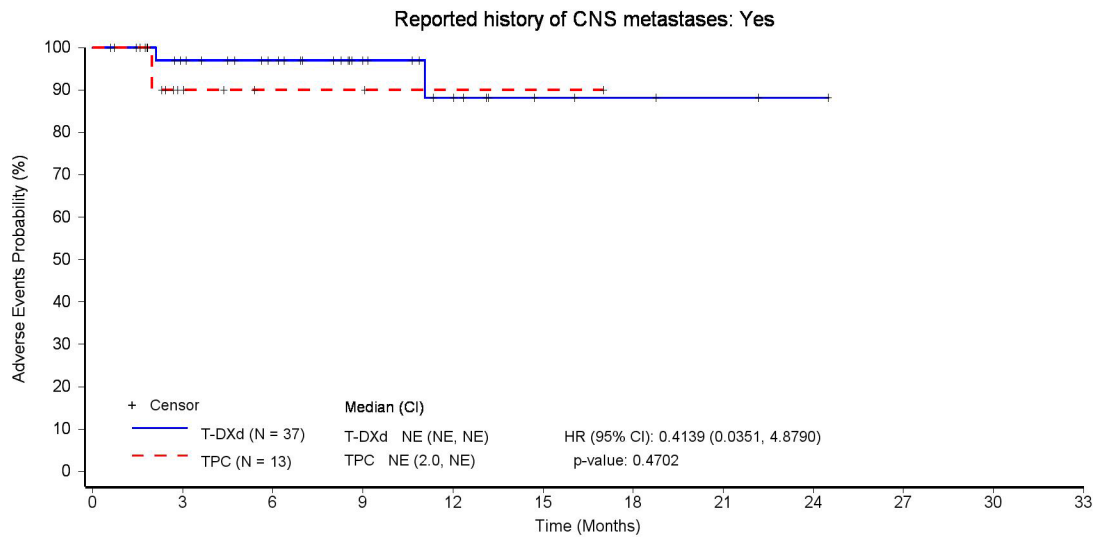
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>ILD (Bewertungskomitee)</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	2/37 (5,4)	NE [NB; NB]	1/13 (7,7)	NE [2,0; NB]	0,41 [0,04; 4,88] 0,4702	0,0316
Nein	14/334 (4,2)	NE [NB; NB]	0/159 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0426	
<b>ILD (bewertet als medikamentenbedingt)</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	2/37 (5,4)	NE [NB; NB]	1/13 (7,7)	NE [2,0; NB]	0,41 [0,04; 4,88] 0,4702	0,0316
Nein	14/334 (4,2)	NE [NB; NB]	0/159 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0426	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 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; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse ergab sich sowohl für die Analyse der ILD (Bewertungskomitee) als auch für die Analyse der ILD (bewertet als medikamentenbedingt) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen. Für Patient\*innen ohne berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von T-DXd festgestellt werden. Für Patient\*innen mit einer berichteten Vorgeschichte von ZNS-Metastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.



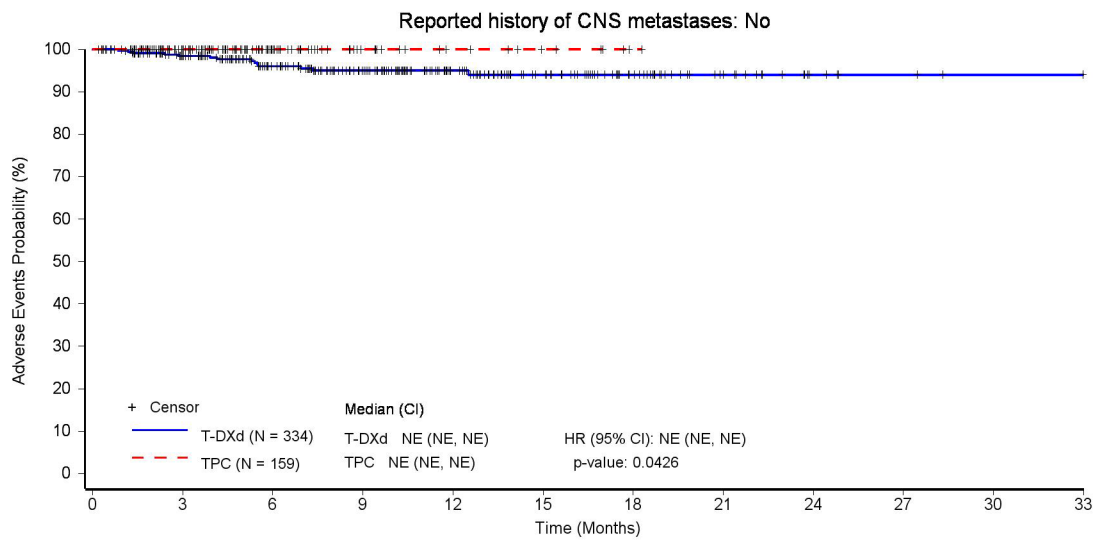
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 37)	37	30	24	15	9	4	3	2	1	0	0	0
TPC (N = 13)	13	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



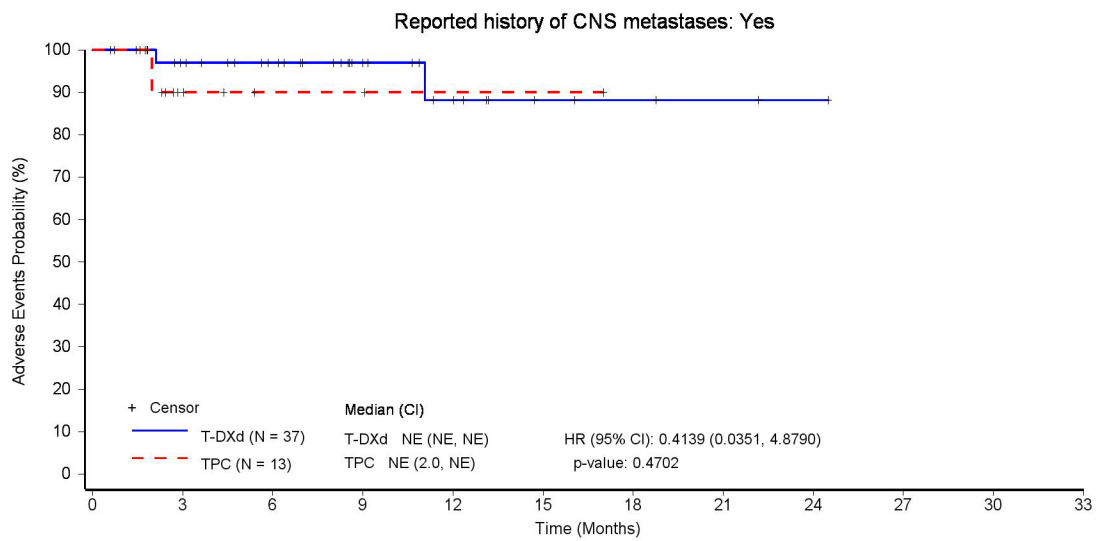


Patients still at risk:

T-DXd (N = 334)	334	282	211	157	100	66	38	17	6	3	1	0
TPC (N = 159)	159	101	42	18	10	6	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (Bewertungskomitee) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

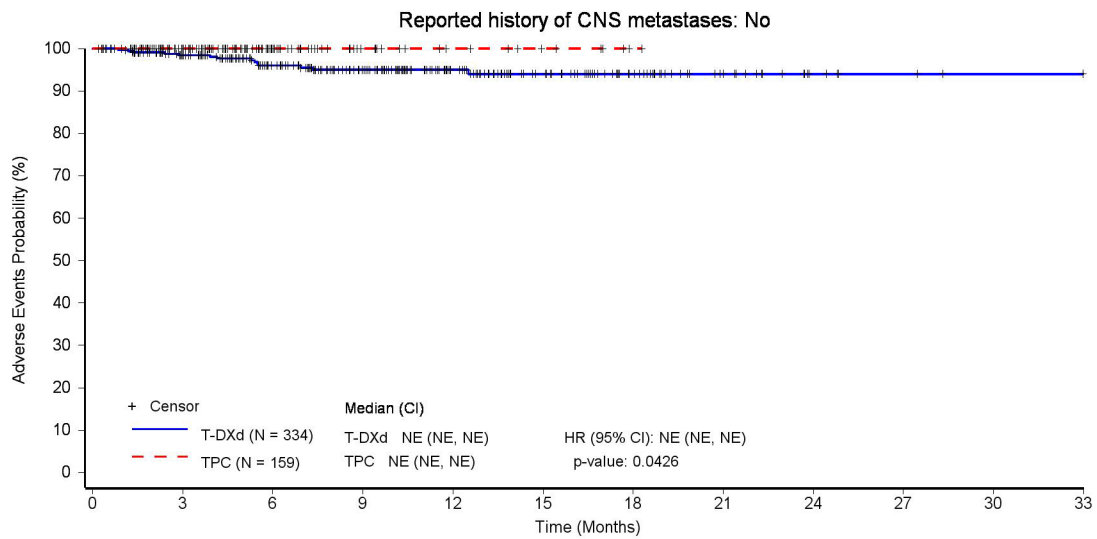


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 37)	37	30	24	15	9	4	3	2	1	0	0	0
TPC (N = 13)	13	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem



Patients still at risk:

T-DXd (N = 334)	334	282	211	157	100	66	38	17	6	3	1	0
TPC (N = 159)	159	101	42	18	10	6	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (medikamentenbedingt) (Subgruppe Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CNS: Zentrales Nervensystem; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; ZNS: Zentrales Nervensystem

#### 4.3.1.3.2.10.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Übelkeit</b>						
<b>Abstammung</b>						
Kaukasisch	127/175 (72,6)	0,2 [0,1; 0,4]	30/85 (35,3)	NE [NB; NB]	3,03 [2,03; 4,52] < 0,0001	0,0427
Nicht kaukasisch	155/196 (37,9)	0,1 [0,1; 0,1]	22/86 (25,6)	NE [8,2; NB]	3,12 [3,35; 8,23] < 0,0001	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Erbrechen</b>						
<b>HR-Status – berechnet</b>						
Positiv	138/331 (41,7)	NE [10,4; NB]	18/155 (11,6)	NE [NB; NB]	3,84 [2,35; 6,29] < 0,0001	0,0255
Negativ	12/40 (30,0)	NE [5,1; NB]	5/17 (29,4)	NE [0,7; NB]	0,90 [0,32; 2,58] 0,8496	
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
<b>Region</b>						
Asien	114/147 (77,6)	1,3 [0,5; 2,2]	56/63 (88,9)	0,3 [0,3; 0,5]	0,46 [0,33; 0,64] < 0,0001	0,0048
Nordamerika	38/58 (65,5)	4,0 [2,1; 5,5]	19/28 (67,9)	0,7 [0,3; 3,9]	0,64 [0,37; 1,12] 0,1311	
Europa und Israel	99/166 (59,6)	4,2 [3,3; 6,4]	39/81 (48,1)	5,5 [2,1; 7,2]	0,98 [0,67; 1,42] 0,9000	

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

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Neutrophilenzahl vermindert</b>						
<b>Region</b>						
Asien	59/147 (40,1)	24,8 [9,7; NB]	45/63 (71,4)	0,5 [0,3; 0,5]	0,26 [0,17; 0,38] < 0,0001	0,0499
Nordamerika	10/58 (17,2)	NE [NB; NB]	12/28 (42,9)	NE [0,5; NB]	0,24 [0,10; 0,58] 0,0006	
Europa und Israel	12/166 (7,2)	NE [NB; NB]	5/81 (6,2)	NE [NB; NB]	0,96 [0,34; 2,77] 0,9453	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>						
<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>						
IHC 1+	42/214 (19,6)	NE [NB; NB]	31/100 (31,0)	NE [NB; NB]	0,48 [0,30; 0,77] 0,0020	0,0481
IHC 2+/ISH negativ	33/157 (21,0)	NE [NB; NB]	12/72 (16,7)	NE [13,6; NB]	1,05 [0,54; 2,05] 0,8872	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Thrombozytenzahl vermindert</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	39/201 (19,4)	NE [NB; NB]	2/80 (2,5)	NE [NB; NB]	5,73 [1,37; 23,88] 0,0067	0,0012
Milde Funktionseinschränkung	27/123 (22,0)	NE [NB; NB]	3/65 (4,6)	NE [NB; NB]	4,47 [1,35; 14,78] 0,0071	
Moderate Funktionseinschränkung	6/41 (14,6)	NE [NB; NB]	7/23 (30,4)	NE [3,7; NB]	0,38 [0,13; 1,15] 0,0765	
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Pyrexie</b>						
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	6/24 (25,0)	18,1 [10,3; NB]	0/7 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,2642	0,0384
Nein	40/347 (11,5)	NE [NB; NB]	22/165 (13,3)	NE [NB; NB]	0,52 [0,30; 0,90] 0,0167	

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

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; PT: Hand-Fuß-Syndrom<sup>e</sup></b>						
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5/289 (1,7)	NE [NB; NB]	13/126 (10,3)	NE [NB; NB]	0,12 [0,04; 0,34] < 0,0001	0,0357
≥ 65 Jahre	0/82 (0,0)	NE [NB; NB]	11/46 (23,9)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] < 0,0001	
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	2/60 (3,3)	NE [NB; NB]	1/31 (3,2)	NE [NB; NB]	1,03 [0,09; 11,34] 0,9821	0,0390
1	2/107 (1,9)	NE [NB; NB]	7/48 (14,6)	NE [NB; NB]	0,11 [0,02; 0,52] 0,0008	
2	1/114 (0,9)	NE [NB; NB]	7/50 (14,0)	NE [NB; NB]	0,04 [0,00; 0,33] < 0,0001	
≥ 3	0/90 (0,0)	NE [NB; NB]	9/43 (20,9)	NE [NB; NB]	1,36 [0,00; NB] < 0,0001	
<b>Leberfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	0/170 (0,0)	NE [NB; NB]	11/88 (12,5)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] < 0,0001	0,0356
Milde Funktions-einschränkung	5/194 (2,6)	NE [NB; NB]	13/82 (15,9)	NE [NB; NB]	0,12 [0,05; 0,34] < 0,0001	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; PT: Appetit vermindert</b>						
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	19/60 (31,7)	NE [NB; NB]	12/31 (38,7)	NE [NB; NB]	0,80 [0,38; 1,65] 0,5180	0,0116
1	33/107 (30,8)	NE [NB; NB]	10/48 (20,8)	NE [NB; NB]	1,49 [0,72; 3,03] 0,2663	
2	34/114 (29,8)	NE [NB; NB]	2/50 (4,0)	NE [6,5; NB]	6,83 [1,64; 28,54] 0,0023	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
≥ 3	32/90 (35,6)	NE [14,5; NB]	9/43 (20,9)	NE [NB; NB]	1,51 [0,72; 3,19] 0,2750	
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; PT: Neutropenie</b>						
<b>HR-Status – berechnet</b>						
Positiv	47/331 (14,2)	NE [NB; NB]	26/155 (16,8)	NE [NB; NB]	0,66 [0,41; 1,07] 0,0913	0,0427
Negativ	2/40 (5,0)	NE [NB; NB]	5/17 (29,4)	NE [0,9; NB]	0,16 [0,03; 0,80] 0,0107	
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>						
<b>HER2-Status (Zentrallabor)</b>						
IHC 1+	71/214 (33,2)	NE [12,0; NB]	46/100 (46,0)	4,1 [2,8; NB]	0,46 [0,31; 0,67] < 0,0001	0,0169
IHC 2+/ISH negativ	75/157 (47,8)	7,2 [4,9; NB]	29/72 (40,3)	6,7 [2,3; NB]	0,95 [0,62; 1,47] 0,8195	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; PT: Myalgie</b>						
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	11/201 (5,5)	NE [NB; NB]	8/80 (10,0)	NE [NB; NB]	0,35 [0,13; 0,91] 0,0252	0,0202
Milde Funktionseinschränkung	4/123 (3,3)	NE [NB; NB]	6/65 (9,2)	11,0 [11,0; NB]	0,15 [0,04; 0,60] 0,0030	
Moderate Funktionseinschränkung	7/41 (17,1)	NE [NB; NB]	1/23 (4,3)	NE [NB; NB]	3,56 [0,44; 28,98] 0,2052	
<b>Viszerale Erkrankung zu Baseline</b>						
Ja	19/331 (5,7)	NE [NB; NB]	16/146 (11,0)	NE [NB; NB]	0,34 [0,17; 0,68] 0,0014	0,0410
Nein	3/40 (7,5)	NE [NB; NB]	0/26 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,2360	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
<b>Abstammung</b>						
Kaukasisch	20/175 (11,4)	NE [NB; NB]	5/85 (5,9)	NE [NB; NB]	1,07 [0,39; 2,90] 0,8983	0,0019
Nicht kaukasisch	24/196 (12,2)	NE [19,7; NB]	24/86 (27,9)	NE [NB; NB]	0,23 [0,13; 0,42] < 0,0001	
<b>Region</b>						
Asien	18/147 (12,2)	23,9 [19,7; NB]	20/63 (31,7)	NE [NB; NB]	0,19 [0,09; 0,37] < 0,0001	0,0050
Nordamerika	12/58 (20,7)	NE [11,2; NB]	4/28 (14,3)	NE [NB; NB]	0,71 [0,22; 2,34] 0,5740	
Europa und Israel	14/166 (8,4)	NE [NB; NB]	5/81 (6,2)	NE [NB; NB]	0,80 [0,28; 2,26] 0,6691	
<b>Nierenfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	19/201 (9,5)	NE [NB; NB]	15/80 (18,8)	NE [NB; NB]	0,25 [0,12; 0,52] < 0,0001	0,0417
Milde Funktionseinschränkung	14/123 (11,4)	23,9 [23,9; NB]	9/65 (13,8)	NE [NB; NB]	0,46 [0,19; 1,09] 0,0757	
Moderate Funktionseinschränkung	11/41 (26,8)	16,2 [9,2; NB]	4/23 (17,4)	NE [NB; NB]	1,29 [0,41; 4,05] 0,6636	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  e: Auch Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom genannt  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; 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; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						



Für UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrads wurden für mehrere SOC und PT Effektmodifikationen beobachtet. Lag eine statistische Signifikanz innerhalb einer Subgruppe vor, war dieser Effekt jedoch stets gleichgerichtet zum Haupteffekt. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Gesamt</b>						
<b>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</b>						
Ja	1/37 (2,7)	NE [NB; NB]	1/13 (7,7)	NE [NB; NB]	0,23 [0,01; 3,81] 0,2626	0,0462
Nein	28/334 (8,4)	NE [NB; NB]	1/159 (0,6)	NE [NB; NB]	8,00 [1,08; 59,32] 0,0159	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	0/24 (0,0)	NE [NB; NB]	1/7 (14,3)	NE [0,8; NB]	0,00 [0,00; NB] 0,0699	0,0101
Nein	29/347 (8,4)	NE [NB; NB]	1/165 (0,6)	NE [NB; NB]	8,12 [1,10; 60,18] 0,0403	
<b>HR-Status – IXRS</b>						
Positiv	23/329 (7,0)	NE [NB; NB]	0/152 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0159	0,0138
Negativ	6/42 (14,3)	NE [NB; NB]	2/20 (10,0)	NE [4,7; NB]	1,07 [0,20; 5,60] 0,9387	
<b>HR-Status – berechnet</b>						
Positiv	24/331 (7,3)	NE [NB; NB]	0/155 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0116	0,0065
Negativ	5/40 (12,5)	NE [NB; NB]	2/17 (11,8)	NE [4,7; NB]	0,68 [0,12; 3,87] 0,6660	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
<b>Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation</b>						
1	0/220 (0,0)	NE [NB; NB]	7/94 (7,4)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] < 0,0001	0,0013
≥ 2	7/150 (4,7)	NE [NB; NB]	4/78 (5,1)	NE [NB; NB]	0,38 [0,11; 1,38] 0,1310	
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	1/199 (0,5)	NE [NB; NB]	8/95 (8,4)	NE [NB; NB]	0,05 [0,01; 0,37] < 0,0001	0,0118
1	6/172 (3,5)	NE [NB; NB]	3/77 (3,9)	NE [NB; NB]	0,39 [0,09; 1,73] 0,2035	
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	3/60 (5,0)	NE [NB; NB]	3/31 (9,7)	NE [NB; NB]	0,26 [0,05; 1,45] 0,1082	0,0150
1	1/107 (0,9)	NE [NB; NB]	5/48 (10,4)	NE [NB; NB]	0,07 [0,01; 0,64] 0,0023	
2	0/114 (0,0)	NE [NB; NB]	3/50 (6,0)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] 0,0021	
≥ 3	3/90 (3,3)	NE [NB; NB]	0/43 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,5040	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten  Datenschnitt: 11.01.2022  Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio;  HR: Hormonrezeptor; IXRS: Interactive web/voice response system; 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; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Auch bei den SUE nach SOC und PT ergaben sich mehrere Effektmodifikationen, wobei statistisch signifikante Ergebnisse innerhalb einer Subgruppe jeweils dem Haupteffekt folgten. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
<b>Leberfunktion zu Baseline</b>						
Normale Funktion	31/170 (18,2)	24,8 [23,5; NB]	39/88 (44,3)	9,9 [3,3; NB]	0,24 [0,14; 0,39] < 0,0001	0,0119
Milde Funktionseinschränkung	57/194 (29,4)	NE [12,9; NB]	30/82 (36,6)	7,2 [6,0; NB]	0,52 [0,33; 0,82] 0,0046	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Neutrophilenzahl vermindert</b>						
<b>Region</b>						
Asien	23/147 (15,6)	NE [24,8; NB]	36/63 (57,1)	0,9 [0,5; NB]	0,16 [0,09; 0,27] < 0,0001	0,0130
Nordamerika	1/58 (1,7)	NE [NB; NB]	9/28 (32,1)	NE [2,4; NB]	0,04 [0,01; 0,33] < 0,0001	
Europa und Israel	7/166 (4,2)	NE [NB; NB]	4/81 (4,9)	NE [NB; NB]	0,62 [0,18; 2,16] 0,4454	

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

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Leukozytenzahl vermindert</b>						
<b>Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien in der metastasierten Situation</b>						
0	2/60 (3,3)	NE [NB; NB]	9/31 (29,0)	NE [NB; NB]	0,10 [0,02; 0,46] 0,0003	0,0075
1	6/107 (5,6)	NE [NB; NB]	9/48 (18,8)	NE [10,4; NB]	0,22 [0,08; 0,62] 0,0019	
2	12/114 (10,5)	NE [19,4; NB]	3/50 (6,0)	NE [NB; NB]	1,19 [0,33; 4,37] 0,7846	
≥ 3	5/90 (5,9)	NE [24,8; NB]	9/43 (20,9)	NE [NB; NB]	0,18 [0,05; 0,58] 0,0013	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	6/24 (25,0)	NE [NB; NB]	0/7 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,1556	0,0017
Nein	19/347 (5,5)	NE [24,8; NB]	30/165 (18,2)	NE [NB; NB]	0,19 [0,10; 0,34] < 0,0001	
<b>SOC: Untersuchungen; PT: Thrombozytenzahl vermindert</b>						
<b>HR-Status – IXRS</b>						
Positiv	18/329 (5,5)	NE [NB; NB]	0/152 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0111	0,0404
Negativ	2/42 (4,8)	NE [NB; NB]	1/20 (5,0)	NE [NB; NB]	0,48 [0,03; 7,60] 0,5991	
<b>HR-Status – berechnet</b>						
Positiv	18/331 (5,4)	NE [NB; NB]	0/155 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,0105	0,0344
Negativ	2/40 (5,0)	NE [NB; NB]	1/17 (5,9)	NE [NB; NB]	0,42 [0,03; 6,76] 0,5430	

DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach Maßgabe des Arztes		T-DXd vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
<b>Bestes Ansprechen auf letzte systemische Krebsbehandlung</b>						
PD	4/173 (2,3)	NE [NB; NB]	5/77 (6,5)	NE [NB; NB]	0,22 [0,06; 0,89] 0,0215	0,0269
PR	2/48 (4,2)	NE [NB; NB]	0/21 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,4997	
Stabile Erkrankung	0/82 (0,0)	NE [NB; NB]	5/54 (9,3)	NE [NB; NB]	0,00 [0,00; NB] 0,0025	
<b>ZNS-Metastasen zu Baseline</b>						
Ja	2/24 (8,3)	NE [11,6; NB]	0/7 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB] 0,5045	0,0492
Nein	5/347 (1,4)	NE [NB; NB]	11/165 (6,7)	NE [NB; NB]	0,13 [0,04; 0,38] < 0,0001	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; IXRS: Interactive web/voice response system; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Bei den schweren UE nach SOC und PT wurden für mehrere SOC und PT Effektmodifikationen beobachtet. Lag eine statistische Signifikanz innerhalb einer Subgruppe vor, war dieser Effekt stets gleichgerichtet zum Haupteffekt. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen statistisch signifikanten Subgruppenanalysen der UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.11 Fazit Subgruppenanalysen

Zusammenfassend lässt sich über alle Endpunkte und Subgruppen hinweg kein systematisches Muster erkennen, sodass ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Therapieeffekt ausgeschlossen werden kann. Die beobachteten Effektmodifikationen sind demnach nicht fazitrelevant und haben keinerlei Auswirkungen auf die Zusatznutzenableitung. In einigen Endpunkten konnte ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für das Merkmal Nierenfunktion zu Baseline beobachtet werden, wobei der Effekt innerhalb der Subgruppe tendenziell bei Patient\*innen mit normaler Nierenfunktion oder einer milden Funktionseinschränkung konsistent zum beobachteten Effekt auf dem FAS bzw. dem SAS ausfällt, bei der moderaten Funktionseinschränkung hingegen gegenläufig, aber meistens statistisch nicht signifikant ist. Ein Zusammenhang zwischen diesem Effekt und dem Ausmaß der Exposition zu T-DXd kann ausgeschlossen werden, da sie bei Patient\*innen mit milder oder moderater Nierenfunktionseinschränkung ähnlich zu der bei Patient\*innen mit normaler Nierenfunktion war (73).

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen, insbesondere wenn diese post hoc durchgeführt werden, 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. Da keine a priori geplante alpha-Adjustierung vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktionsterme gering und kann lediglich explorativ, nicht aber konfirmatorisch bzw. zur Ableitung oder Relativierung eines medizinischen Zusatznutzens gewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Alle vorliegenden Hinweise zu möglichen Effektmodifikationen werden somit als nicht fazitrelevant bewertet.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-108: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Quellen
DESTINY-Breast04	Publikationen (64) Klinischer Studienbericht (69) Studienregistereinträge (65-68)
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

## 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 4-109: 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-110: 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 4-111: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<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 4.3.1.3.1.1.**

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.

##### 4.3.2.2.2 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 4-114: 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 4-115: 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 4-116: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-117: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.1.1.**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.



#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von T-DXd wird auf Grundlage der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 vorgenommen. Die Studie DESTINY-Breast04 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase III-Studie. Sie entspricht daher der Evidenzstufe Ib. RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (9). Es handelt sich bei der Studie DESTINY-Breast04 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 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 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Breast04 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.*

Erwachsene Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Das vorrangige Therapieziel ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie der gute Allgemeinzustand und die gute Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.

Das mediane OS bei Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bisher mit den Standardtherapien sehr gering (vgl. Modul 3; Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Dossiers). Auch zeigen nur wenige Studien Effekte im OS bei Brustkrebspatient\*innen (1). Patient\*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs in unterschiedlichen Studien überlebten 7,6 bis 16,1 Monate (2-4). Patient\*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Brustkrebs überlebten sogar nur etwa 3,4 bis 11,9 Monate (5-7). Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen

Therapieoptionen für diese Patient\*innen, insbesondere solchen, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Auch die Vermeidung einer Tumorprogression hat für Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs einen sehr hohen Stellenwert. Da eine Progression des metastasierten Mammakarzinoms in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, einer Verminderung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht und eine große emotionale Belastung für Patient\*innen darstellt, ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die Patient\*innen unmittelbar relevant. Des Weiteren ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums sowie begleitender, belastender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und hat einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient\*innen. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da ein Rückgang der Krankheitssymptome bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Beschwerden für die Patient\*innen direkt spürbar ist. Die Lebensqualität wird beim metastasierten Brustkrebs entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Eine Verbesserung der Lebensqualität gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (8). Das Auftreten von UE kann die Patient\*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Gemäß VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel wird eine Verringerung von UE als patientenrelevant erachtet (9). Neben der Schwere der UE und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung bzw. –abbruch) sind die Art und die Dauer der UE, die Handhabbarkeit der UE in der klinischen Praxis sowie der Einfluss von UE auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patient\*innen zu berücksichtigen.

Die bisher zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-low Brustkrebses verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient\*innen in der palliativen Situation aufgrund ihrer limitierten Wirksamkeit und zu berücksichtigenden Toxizitäten nur begrenzt decken (vgl. auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers). Existiert in den ersten Therapielinien noch eine Reihe an Optionen, besteht spätestens nach der ersten Chemotherapie ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren wirksamen und verträglichen Therapien.

T-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis

der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 (Datenschnitt: 11. Januar 2022). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-120 dargestellt.

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

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. In der Studie DESTINY-Breast04 betrug das mediane OS der Patient\*innen unter T-DXd 23,4 Monate und war damit 6,6 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 16,8 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84],  $p = 0,0010$ ). Diese signifikante Verlängerung des OS der Patient\*innen entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur zVT um 36 %.

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 6,6 Monate stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient\*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Die dokumentierte Progression des metastasierten Mammakarzinoms kann eine Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik bedeuten. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, da sich diese in einem Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann folglich positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen haben. In der Studie DESTINY-Breast04 führte die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zVT zu einer 50 %-igen Verringerung des Risikos einer Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,40; 0,63],  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS lag im T-DXd-Arm bei 9,9 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 5,1 Monaten. Diese Ergebnisse konnten durch die Ergebnisse des PFS nach Prüfer\*in bestätigt werden.

Das PFS2 ermöglicht es, Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Die Behandlung mit T-DXd führte in der Studie DESTINY-Breast04 im Vergleich zur Behandlung mit der zVT

zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos um 45 % einer Progression oder unter der Folgetherapie zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,43; 0,70],  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS2 lag im T-DXd-Arm bei 15,4 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 10,5 Monaten.

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des PFS und des PFS2 lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### ***Tumoransprechen***

Bei Patient\*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums. Die bestehende krankheitsbedingte Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Das Tumoransprechen stellt folglich einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar.

Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient\*innen auf die Therapie an: die bestätigte ORR lag bei 52,3 %, während im Kontrollarm nur 16,3 % der Patient\*innen auf die Behandlung ansprachen (RR [95 %-KI]: 3,21 [2,28; 4,51],  $p < 0,0001$ ). Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgöße, gemessen anhand der SLD, wider (Hedges'  $g$  [95 %-KI]: -0,82 [-1,02, -0,63]). Die Tumorgöße verringerte sich unter T-DXd im Mittel um 40,73 % und unter der Vergleichstherapie nur um 13,77 %. Auch die bestätigte CBR und DCR zeigen einen Vorteil von T-DXd gegenüber der zVT (CBR: RR [95 %-KI]: 2,08 [1,68; 2,58],  $p < 0,0001$ ; DCR (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,19; 1,48],  $p < 0,0001$ ). Die bestätigte CBR lag im T-DXd-Arm bei 70,2 % der Patient\*innen, d. h. es wurde ein bestätigtes CR, ein PR oder eine stabile Erkrankung von mindestens 6 Monaten als bestes Gesamtansprechen erreicht. Dieser Anteil lag im Vergleichsarm bei nur 33,7 %. Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 87,1 % der Patient\*innen ein bestätigtes CR, PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 65,8 %. 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 5,0 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median bis zum Datenschnitt nicht erreicht. (HR [95 %-KI]: 2,94 [1,99; 4,33],  $p < 0,0001$ ). Auch im Endpunkt DOR zeigte sich ein deutlicher Vorteil von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm, der jedoch statistisch knapp nicht signifikant war.

Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in zahlreichen Endpunkten des Tumoransprechens. Für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen zeigt

sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumorausprechen somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### ***Zeit bis zur Hospitalisierung***

Eine Hospitalisierung ist für Patient\*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst, als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient\*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient\*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar; eine dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zur Hospitalisierung kann somit erheblich zur Verbesserung der Lebensumstände der Betroffenen beitragen. In der Studie DESTINY-Breast04 wurde der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht; es lässt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von T-DXd beobachten, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung ist deshalb ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Krankheitssymptome belasten die Patient\*innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität (10). Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem individuellem Wert für die Patient\*innen.

Die mediane Ereigniszeit bis zu einer klinisch relevanten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS belief sich im T-DXd-Arm der Studie DESTINY-Breast04 auf 21,7 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Ereigniszeit 17,3 Monate. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,87],  $p = 0,0058$ ). Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bestätigt dieses Ergebnis.

Der mittels EQ-5D-5L VAS erhobene Endpunkt Gesundheitszustand wird als Morbiditätsendpunkt gleichwertig mit „nicht schwerwiegender“ Symptomatik eingestuft. Unter Therapie mit T-DXd ergibt sich im Vergleich mit der zVT somit eine signifikante Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

***Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)***

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient\*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast04 die validierten Fragebögen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), wobei für den QLQ BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd bei den Symptomskalen Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,47; 0,89],  $p = 0,0075$ ) und Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,32; 0,57],  $p < 0,0001$ ) sowie den Items Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,41; 0,78],  $p = 0,0005$ ) und Finanzielle Schwierigkeiten (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,40; 0,87],  $p = 0,0074$ ). Lediglich bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,12],  $p = 0,0030$ ). Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse. Mit der Gabe von T-DXd assoziierte Übelkeit und Erbrechen stellen allerdings eine bekannte Nebenwirkung von T-DXd dar, welche mittlerweile durch das medizinische Fachpersonal sehr gut kontrolliert werden kann und reversibel ist (11). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war hingegen noch keine spezifische Prophylaxe etabliert. Trotzdem gab es bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur einen Studienabbruch im T-DXd-Arm aufgrund dieser Nebenwirkung. Für die weiteren Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. In der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,52; 0,99],  $p = 0,0430$ ) und in der Skala Armsymptome (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87],  $p = 0,0085$ ) liegen bei der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber der zVT vor. Für die beiden weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT. Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45, dass eine Behandlung mit T-DXd Vorteile im Bereich der patientenindividuellen Symptomatik gegenüber der zVT hat, da überwiegend signifikante Effekte zugunsten von T-DXd oder keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet wurden. Der einzige statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallene Effekt in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 stellt den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik jedoch nicht infrage, da diese Symptome im klinischen Alltag, durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von

T-DXd, gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient\*innen zu erwarten (11).

Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient\*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Aus den berichteten Resultaten ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung schwerwiegender und nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 somit ein **Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### **Patientenberichtete Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)**

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin (10). In der Studie DESTINY-Breast04 konnten unter T-DXd zahlreiche signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ergaben sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile für T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm bei den Skalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,34; 0,68],  $p < 0,0001$ ), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,44; 0,75],  $p < 0,0001$ ), Kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79],  $p = 0,0003$ ) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78],  $p = 0,0001$ ). Zudem lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von T-DXd im globalen Gesundheitsstatus vor (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91],  $p = 0,0078$ ). Auch in der Skala Emotionale Funktion war ein numerischer Vorteil für T-DXd zu beobachten, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Folglich zeigen alle Skalen des EORTC QLQ-C30, dass bei Patient\*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, die Lebensqualität deutlich länger aufrechterhalten werden kann. Die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus bestätigen im Wesentlichen diese Ergebnisse.

In der Auswertung des EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) zeigte sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm in der Skala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,79],  $p = 0,0004$ ). Für die weiteren Skalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT. Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse.



Nicht zuletzt auf Grund der geringen Lebenserwartung der Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit einer relevanten Verbesserung gleichzusetzen. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 dokumentieren eine signifikante und für die Patient\*innen spürbare Linderung der Erkrankung unter T-DXd gegenüber der zVT. Dies wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### Sicherheit

Das Auftreten von UE kann die betroffenen Patient\*innen zusätzlich zu den durch ihre eigentliche Erkrankung verursachten Symptomen physisch und psychisch belasten. Dies kann in der Folge auch zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Folglich ist die Reduktion bzw. Vermeidung therapierelevanter UE ein wichtiges Ziel jeder Behandlung und von besonderer Relevanz für die Patient\*innen.

Unter T-DXd traten, wie auch im Vergleichsarm, bei fast allen Patient\*innen UE auf, diese waren jedoch größtenteils nicht schwer. Hervorzuheben ist, dass sich in der Studie DESTINY-Breast04 bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von T-DXd gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,59],  $p < 0,0001$ ) zeigte. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 67,4 % der Patient\*innen im Vergleichsarm und nur bei 52,6 % der Patient\*innen im T-DXd Arm auf. Auch war die mediane Zeit bis zum Eintreten der schweren UE im T-DXd Arm (7,6 Monate) deutlich länger als im Vergleichsarm (0,9 Monate). Diese erhebliche Verlängerung der Zeit ohne ein schweres UE bedeutet insbesondere in Anbetracht der palliativen Behandlungssituation eine beträchtliche Verbesserung für die Patient\*innen. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten positiven Effekten im Bereich der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zu den schweren UE, welche im T-DXd-Arm auftraten, gehören unter anderem ILD sowie eine Verringerung der LVEF, die beide zum bekannten Sicherheitsprofil von T-DXd zählen. Die Analyse jeglicher UE von besonderem Interesse zeigte entsprechend Nachteile für T-DXd hinsichtlich ILD und LVEF-Verringerung gegenüber der zVT. In der klinischen Praxis kann diesen potenziell gefährlichen UE allerdings durch geeignete Maßnahmen wie eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD und strenge Überwachung der Patient\*innen begegnet werden. Entsprechende Protokolle und Empfehlungen für die Behandlung und Überwachung von T-DXd-bedingter ILD existieren bereits (11-14). Die im Jahr 2022 hierzu veröffentlichte klinische Leitlinie betont die Bedeutung einer proaktiven Überwachung der Patient\*innen, um ILD so effektiv wie möglich zu erkennen und entsprechend frühzeitig zu behandeln (14). Zudem sollten die Patient\*innen über die Anzeichen von ILD aufgeklärt und dazu angehalten werden, Veränderungen oder das Auftreten von Symptomen wie Husten, Kurzatmigkeit oder Fieber unverzüglich zu melden (11, 14). Ein kompletter Abbruch der T-DXd-Therapie ist nicht in jedem Fall notwendig. Eine Wiederaufnahme der Therapie ist nach Rückbildung einer Grad-1-ILD möglich (14). In dem hier abgebildeten Zeitraum der Datenerhebung waren diese

Maßnahmen jedoch noch nicht etabliert, wodurch das relativ häufige Auftreten dieser Ereignisse im T-DXd-Arm der Studie zu erklären ist.

In den weiteren Analysen zu jeglichen UE, SUE, und UE, die zum Therapieabbruch führten, konnten hingegen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile von T-DXd gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-74). Das erklärt sich unter anderem durch das unterschiedliche Sicherheitsprofil der in den beiden Studienarmen eingesetzten Behandlungen. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“. Statistisch signifikante Nachteile von T-DXd bestehen vor allem bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (getrieben vor allem durch die innerhalb des Sicherheitsprofils von T-DXd bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Diese UE sind jedoch durch antiemetische Prophylaxe, Risikoanamnese und strenge Überwachung der Patient\*innen gut kontrollierbar und reversibel (12-16). Statistisch signifikante Vorteile für T-DXd zeigten sich insbesondere bei den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (getrieben vor allem durch einen erheblichen Vorteil hinsichtlich des PT Hand-Fuß-Syndrom), Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere hinsichtlich der Neuropathie-bezogenen PT), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (getrieben durch einen Vorteil im PT Neutropenie), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbesondere hinsichtlich Myalgien). Insbesondere das verminderte Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms ist ein wichtiger Vorteil von T-DXd. Diese Erkrankung ist eine häufige Nebenwirkung einer systemischen Therapie und kann zu relevanten Funktionseinschränkungen und einer Reduktion der Lebensqualität führen (17).

Das oben beschriebene Nebenwirkungsprofil von T-DXd stellt den erheblichen Überlebensvorteil für die Patient\*innen im Anwendungsgebiet nicht infrage, es fügt diesem vielmehr noch weitere signifikante Vorteile hinzu und untermauert somit die gezeigte Überlegenheit gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Hinsichtlich einiger UE nach SOC und PT liegen erhebliche statistisch signifikante Vorteile vor. Auch die EMA bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als akzeptabel und gut handhabbar (18).

Zusammengefasst führt eine Therapie mit T-DXd zu einer relevanten, wenn nicht sogar weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Somit lässt sich aus den berichteten Resultaten zu UE eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT ableiten. Den Vorteilen stehen lediglich Nachteile bezüglich bekannter und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbarer Nebenwirkungen gegenüber.

Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit **ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 4-120: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<b>Mortalität</b>				
OS	149/373 (39,9) 23,4 [20,0; 24,8]	90/184 (48,9) 16,8 [14,5; 20,0]	<b>HR:</b> <b>0,64 [0,49; 0,84]</b> <b>0,0010<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>				
PFS (BICR)	243/373 (65,1) 9,9 [9,0; 11,3]	127/184 (69,0) 5,1 [4,2; 6,8]	<b>HR:</b> <b>0,50 [0,40; 0,63]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	199/373 (53,4) 15,4 [13,6; 17,3]	112/184 (60,9) 10,5 [8,3; 11,4]	<b>HR:</b> <b>0,55 [0,43; 0,70]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte ORR (BICR)	195/373 (52,3)	30/184 (16,3)	<b>RR:</b> <b>3,21 [2,28; 4,51]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>c</sup></b>	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-40,73 [-44,16; -37,30]	-13,77 [-18,90; -8,65]	<b>Hedges' g:</b> <b>-0,82 [-1,02; -0,63]</b>	
Tumoransprechen: Bestätigte CBR (BICR)	262/373 (70,2)	62/184 (33,7)	<b>RR:</b> <b>2,08 [1,68; 2,58]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DCR (BICR)	325/373 (87,1)	121/184 (65,8)	<b>RR:</b> <b>1,32 [1,19; 1,48]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>c</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte TTR (BICR)	196/373 (52,5) 5,0 [4,2; 5,6]	30/184 (16,3) NE [7,2; NB]	<b>HR:</b> <b>2,94 [1,99; 4,33]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR (BICR)	113/196 (57,7) 10,7 [8,5; 13,2]	20/30 (66,7) 6,8 [6,0; 9,9]	<b>HR:</b> 0,64 [0,39; 1,06] 0,0805 <sup>b</sup>	
Zeit bis zur Hospitalisierung	90/373 (24,1) NE [24,4; NB]	33/184 (17,9) NE [9,3; NB]	<b>HR:</b> 0,77 [0,21; 1,17] 0,2168 <sup>b</sup>	
<b>Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>				
<i>EQ-5D-5L VAS</i>				
EQ-5D-5L VAS	104/373 (27,9) 21,7 [18,1; NB]	47/184 (25,5) 17,3 [8,4; NB]	<b>HR:</b> <b>0,61 [0,43; 0,87]</b> <b>0,0058<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items</i>				
Fatigue	119/373 (31,9) 20,7 [17,8; NB]	59/184 (32,1) 11,4 [7,7; NB]	<b>HR:</b> <b>0,65 [0,47; 0,89]</b> <b>0,0075<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>mindestens geringen</b> Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	187/373 (50,1) 7,5 [4,4; 10,4]	58/184 (31,5) 11,3 [8,6; 21,9]	<b>HR:</b> <b>1,57 [1,17; 2,12]</b> <b>0,0030<sup>b</sup></b>	
Schmerz	128/373 (34,3) 18,2 [15,7; 23,0]	80/184 (43,5) 7,2 [4,7; 8,7]	<b>HR:</b> <b>0,43 [0,32; 0,57]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
Dyspnoe	122/373 (32,7) 21,7 [15,9; NB]	47/184 (25,5) NE [9,4; NB]	HR: 0,87 [0,62; 1,23] 0,4410 <sup>b</sup>	
Schlaflosigkeit	108/373 (29,0) NE [18,3; NB]	60/184 (32,6) 10,0 [6,9; NB]	<b>HR:</b> <b>0,56 [0,41; 0,78]</b> <b>0,0005<sup>b</sup></b>	
Appetitlosigkeit	160/373 (42,9) 13,6 [10,4; 22,3]	62/184 (33,7) 11,3 [8,5; NB]	HR: 1,00 [0,74; 1,34] 0,9563 <sup>b</sup>	
Verstopfung	155/373 (41,6) 13,6 [10,1; NB]	55/184 (29,9) 11,3 [8,3; NB]	HR: 1,17 [0,85; 1,60] 0,3382 <sup>b</sup>	
Diarrhö	101/373 (27,1) NE [21,7; NB]	36/184 (19,6) NE [11,4; NB]	HR: 1,06 [0,72; 1,56] 0,7750 <sup>b</sup>	
Finanzielle Schwierigkeiten	79/373 (21,2) 28,1 [28,1; NB]	42/184 (22,8) 17,5 [11,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,59 [0,40; 0,87]</b> <b>0,0074<sup>b</sup></b>	
<i>EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen</i>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	109/373 (29,2) 22,8 [22,3; NB]	57/184 (31,0) NE [7,0; NB]	<b>HR:</b> <b>0,72 [0,52; 0,99]</b> <b>0,0430<sup>b</sup></b>	
Verärgert durch Haarausfall	32/373 (8,6) NE [7,4; NB]	11/184 (6,0) NE [6,0; NB]	HR: 0,83 [0,40; 1,72] 0,6255 <sup>b</sup>	
Armsymptome	67/373 (18,0) NE [NB; NB]	35/184 (19,0) 17,3 [12,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,57 [0,37; 0,87]</b> <b>0,0085<sup>b</sup></b>	
Brustsymptome	62/373 (16,6) NE [NB; NB]	22/184 (12,0) NE [NB; NB]	HR: 0,88 [0,53; 1,45] 0,6177 <sup>b</sup>	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	T-DXd	zVT			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>					
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>					
Globaler Gesundheitsstatus	160/373 (42,9) 14,4 [9,8; 18,4]	77/184 (41,8) 8,4 [5,9; 10,8]	<b>HR: 0,69 [0,52; 0,91] 0,0078<sup>b</sup></b>	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	
Körperliche Funktion	90/373 (24,1) NE [NB; NB]	57/184 (31,0) 10,2 [7,9; NB]	<b>HR: 0,48 [0,34; 0,68] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>		
Rollenfunktion	159/373 (42,6) 16,0 [9,8; 21,5]	86/184 (46,7) 5,8 [4,3; 7,7]	<b>HR: 0,57 [0,44; 0,75] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>		
Emotionale Funktion	120/373 (32,2) 21,7 [16,7; NB]	48/184 (26,1) 11,7 [8,4; NB]	HR: 0,77 [0,54; 1,09] 0,1369 <sup>b</sup>		
Kognitive Funktion	157/373 (42,1) 13,6 [10,8; 17,5]	82/184 (44,6) 6,9 [5,4; 9,0]	<b>HR: 0,60 [0,46; 0,79] 0,0003<sup>b</sup></b>		
Soziale Funktion	156/373 (41,8) 13,6 [11,3; 18,2]	88/184 (47,8) 6,0 [4,6; 7,9]	<b>HR: 0,59 [0,45; 0,78] 0,0001<sup>b</sup></b>		
<i>EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen</i>					
Körperbild	116/373 (31,1) 20,1 [16,3; NB]	67/184 (36,4) 9,5 [5,9; NB]	<b>HR: 0,58 [0,42; 0,79] 0,0004<sup>b</sup></b>		
Sexuelle Aktivität	70/373 (18,8) NE [NB; NB]	31/184 (16,8) NE [NB; NB]	HR: 0,83 [0,54; 1,28] 0,3988 <sup>b</sup>		
Freude an Sex	21/373 (5,6) NE [11,2; NB]	4/184 (2,2) NE [NB; NB]	HR: 1,78 [0,58; 5,40] 0,3064 <sup>b</sup>		
Zukunftsperspektive	95/373 (25,5) NE [20,1; NB]	44/184 (23,9) NE [11,1; NB]	HR: 0,77 [0,53; 1,11] 0,1531 <sup>b</sup>		

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<b>Sicherheit</b>				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	369/371 (99,5) 0,1 [NB; NB]	169/172 (98,3) 0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,21 [1,00; 1,46] 0,0504 <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen <b>mindestens beträchtlichen</b> Zusatznutzen
SUE	103/371 (27,8) NE [24,4; NB]	169/172 (98,3) NE [9,2; NB]	HR: 0,70 [0,48; 1,00] 0,0537 <sup>b</sup>	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	195/371 (52,6) 7,6 [5,2; 10,6]	116/172 (67,4) 0,9 [0,5; 1,7]	<b>HR: 0,47 [0,37; 0,59] &lt; 0,0001<sup>b</sup></b>	
UE, die zum Therapieabbruch führten	60/371 (16,2) NE [24,4; NB]	14/172 (8,1) NE [16,2; NB]	HR: 1,12 [0,61; 2,04] 0,7180 <sup>b</sup>	
UE nach SOC und PT	Zusatznutzen nicht belegt			
a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; 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; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

### Zusatznutzen in der Gesamtschau

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp. Für die Patient\*innen im Anwendungsgebiet mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen sie in erster Linie vom HR-Status ab. Für diese Patient\*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt. Aufgrund der Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem PFS und, mit Ausnahme von Sacituzumab Govitecan, keiner relevanten Verlängerung des OS, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

Mit der Studie DESTINY-Breast04 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 6,6 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 36 % gegenüber dem bisherigen Therapiestandard
- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um 4,8 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert. Hinzu kommen beträchtliche Vorteile hinsichtlich des Tumoransprechens
- Bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und längeren Aufrechterhaltung der Lebensqualität.
- Ein therapeutisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil, bei dem die erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  hervorzuheben ist und welches insgesamt die in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigte Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT untermauert.

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für erwachsene Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

#### 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 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Abkürzung: 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.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.



#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*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. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2–metastatic breast cancer? *Cancer Management and Research*. 2018;10:1015-25.
2. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2016;27(2):256-62.
3. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, Li T, Trippa L, Vaz-Luis I, et al. Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1598-605.
4. Twelves C, Bartsch R, Ben-Baruch NE, Borstnar S, Dirix L, Tesarova P, et al. The Place of Chemotherapy in The Evolving Treatment Landscape for Patients With HR-positive/HER2-negative MBC. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(3):223-34.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Sacituzumab%20Govitecan\\_D-750\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
6. Verma S, Wong NS, Trudeau M, Joy A, Mackey J, Dranitsaris G, et al. Survival differences observed in metastatic breast cancer patients treated with capecitabine when compared with vinorelbine after pretreatment with anthracycline and taxane. *American journal of clinical oncology*. 2007;30(3):297-302.
7. Krasniqi E, Pizzuti L, Valerio MR, Capomolla E, Botti C, Sanguineti G, et al. Second-line Eribulin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer patients. Multicentre Retrospective Study: The TETRIS Trial. *Int J Med Sci*. 2021;18(10):2245-50.
8. 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.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO\\_2021-11-04\\_iK-2021-12-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 2.3. 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OLk\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLk_S3_Palliativmedizin_2021-03.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
11. Rugo H, Bianchini G, Cortes J, Henning J-W, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
12. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu<sup>®</sup>. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar. 2023.
13. Bardia A, Harnden K, Mauro L, Pennisi A, Armitage M, Soliman H. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan. *Oncologist*. 2022;27(8):637-45.
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. 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.
16. 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).
17. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev*. 2020;14(1):442.
18. 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. [Zugriff am: 15.12.2022]
19. 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.
20. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*. 2014;4(1):2.
21. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):603-9.
22. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.

23. Kállay É, Medrea F, Dégi CL. On top of that all, now Covid-19, too. A scoping review of specificities and correlates of fear of cancer recurrence in breast cancer patients during COVID-19. *Breast*. 2022;62:123-34.
24. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
25. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(46):1-9.
26. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
28. 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.
29. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 5.3. 3.1, 2013. [www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung) pdf. 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
31. Chowdhury S, Mainwaring P, Zhang L, Mundle S, Pollozi E, Gray A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Correlation of Progression-Free Survival-2 and Overall Survival in Solid Tumors. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
32. 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.
33. Daiichi Sankyo Inc. Clinical Study Protocol. 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). Version 5.0. 2020.
34. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53-73.
35. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]

36. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus. 2014;3(1):1-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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 – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-340\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
40. 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 – Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Vericiguat\\_D-724\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
41. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
42. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-517\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Tucatinib\\_D-654\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8578/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ripretinib\\_D-782\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8578/2022-06-16_AM-RL-XII_Ripretinib_D-782_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie

2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a10-05\\_rapid\\_report\\_version\\_1-1\\_surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
47. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 15.12.2022]
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 15.12.2022]
49. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
50. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2020;125:69-82.
51. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 1998;34(4):510-7.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6287/2020-01-16\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-459-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6287/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-459-TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20\\_AM-RL-XII\\_Talazoparib\\_D-545\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
55. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
56. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):89-96.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>. [Zugriff am: 15.12.2022]
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG im Dialog 2021: Methodische Aspekte bei der Analyse von Daten zur Lebensqualität in Nutzenbewertungen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021\\_iqwig\\_im\\_dialog\\_christoph\\_schuermann.pdf](https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021_iqwig_im_dialog_christoph_schuermann.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
59. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2756-68.
60. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol*. 2020;31(2):283-8.
61. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Eff Res*. 2015;4(2):157-66.
62. Marta GN, Moraes FY, Leite ETT, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S223-s32.
63. Kuliš D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M. Eortc Quality of Life Group Translation Procedure. Fourth Edition. 2017.
64. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022:9-20.
65. ClinicalTrials.gov. NCT03734029 - Titel: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734029>. [Zugriff am: 15.12.2022]
66. E. U. Clinical Trials Register. 2018-003069-33 - Titel: 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 HER [...]. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003069-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33). [Zugriff am: 15.12.2022]
67. Ictrp. JPRN-JapicCTI-184223 - Titel: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184223>. [Zugriff am: 15.12.2022]
68. Ictrp. NCT03734029 - Titel: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734029>. [Zugriff am: 15.12.2022]
69. Daiichi Sankyo Inc. Clinical Study Report DS8201-A-U303: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Activecontrolled 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. 2022.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau. Vom 20. Mai 2010. 2010. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin_ZD.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
  71. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*. 2017;34:122-30.
  72. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 2021;23(1):1-9.
  73. 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*. 2020:1314-25.
  74. Daiichi Sankyo Inc. Pharmacometric Analysis Supporting DS-8201a Bridging to a Western HER2-positive Gastric Cancer Population. 2020.
  75. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 29.12.2022]
  76. Huober J, Fasching PA, Taran FA, Volz B, Overkamp F, Kolberg HC, et al. Factors associated with first line chemotherapy use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer - data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9. 2017. Verfügbar unter: [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_Chemo\\_prediction\\_in\\_metastatic\\_breast\\_cancer.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Chemo_prediction_in_metastatic_breast_cancer.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
  77. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]



**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):*

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-122: EMBASE-Datenbanken

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 December 30 [emczd]	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 December 30	
<b>Suchfilter</b>	Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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	1080
9	random*.tw.	1886723
10	placebo*.mp.	518803
11	double-blind*.tw.	242455
12	9 or 10 or 11	2172083
13	8 and 12	171
14	remove duplicates from 13	165

Tabelle 4-123: MEDLINE-Datenbanken

<b>Datenbankname</b>	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 [ppezv]	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to December 30, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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.	582703
9	randomi#ed.mp.	1036619
10	placebo*.mp.	256772
11	8 or 9 or 10	1111520
12	7 and 11	36
13	remove duplicates from 12	29

Tabelle 4-124: Cochrane-Datenbank

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2022 [cctz]	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	November 2022	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](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:

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-125: ClinicalTrials: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	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
<b>Treffer</b>	<b>66</b>	

Tabelle 4-126: EUCTR: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	28

Tabelle 4-127: ICTRP: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialssearch.who.int/">https://trialssearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(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
<b>Treffer</b>	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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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 4-128: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Ergebnisübersicht

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	66	65 (Nr. 1 – 65)	1
EU-CTR	28	27 (Nr. 66 – 92)	1
ICTRP	117	115 (Nr. 93 – 207)	2
Summe	211	207	4

Tabelle 4-129: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329690">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329690</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334617">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334617</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428</a>	A5 anderer Studientyp
6.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383692">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383692</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384940</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505710">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505710</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644237">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644237</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572</a>	A2 andere Intervention
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]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523585">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523585</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742102</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014075">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014075</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294628">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294628</a>	A1 andere Population
20.	NCT04298918	A Phase 1b/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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298918">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298918</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379596">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379596</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04420598">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04420598</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482309">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482309</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04494425">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04494425</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538742">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538742</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539938">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539938</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585958">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585958</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04616560">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04616560</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04622319">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04622319</a>	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 of Tumor Histology. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644068">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644068</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04686305">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04686305</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699630">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699630</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704661">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704661</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704934">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04704934</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04739761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04739761</a>	A1 andere 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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744831">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744831</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04784715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04784715</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802759">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802759</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989816">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989816</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048797">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048797</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097599">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097599</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05113251">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05113251</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05246514">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05246514</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05274048">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05274048</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349383">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349383</a>	A5 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05372614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05372614</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458674</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480384">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480384</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05573893">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05573893</a>	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 Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05592483">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05592483</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593094">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593094</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633979">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633979</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05650879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05650879</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004986-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004986-18</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002208-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002208-28</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003466-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003466-28</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004781-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004781-94</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003427-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003427-42</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000221-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000221-31</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000222-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000222-61</a>	A1 andere Population
73.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000764-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000764-29</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001512-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001512-34</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002991-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002991-15</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004200-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004200-35</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001739-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001739-29</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003982-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003982-20</a>	A1 andere Population
80.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002688-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002688-77</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004559-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004559-34</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005048-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005048-46</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004782-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004782-39</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001246-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001246-36</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004493-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004493-26</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004531-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004531-22</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000981-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000981-41</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001574-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001574-29</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002368-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002368-30</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004074-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004074-21</a>	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000603-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000603-21</a>	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, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564900</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248492</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366428</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368196</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-IT</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-NL</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523572</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529110</a>	A1 andere Population
104.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29-GB</a>	A2 andere Intervention
105.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014075">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014075</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132960</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257162</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002991-15-ES</a>	A5 anderer Studientyp
110.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294628</a>	A1 andere Population
111.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04420598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04420598</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001739-29-ES</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482309</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538742</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539938</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553770</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556773</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585958</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616560</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2020-003982-20-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCR2020-003982-20-FR</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639219</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704661">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704661</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704934">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704934</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739761">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739761</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744831">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744831</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752059">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752059</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784715">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784715</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829604</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989816</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034887</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797</a>	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 Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091528</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097599</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113251</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149014</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246514</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274048">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274048</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372614">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372614</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376878">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376878</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458401">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458401</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480384">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480384</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05573893">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05573893</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05592483">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05592483</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05593094">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05593094</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
148.	NCT05594082	Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients- a Multicenter Retrospective Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05594082">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05594082</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633979">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633979</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-HU</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004493-26-SE</a>	A2 andere Intervention
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-IT</a>	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-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004531-22-PL</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000981-41-AT</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-BE</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001574-29-PL</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-BE</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-DK</a>	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]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002368-30-IT</a>	A1 andere Population
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-HU</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004074-21-SE</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000603-21-IT</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-ES</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT</a>	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]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041</a>	A7 anderer Publikationstyp
167.	CTRI/2021/03/031928	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031928</a>	A1 andere Population
168.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031930</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033819</a>	A1 andere Population
170.	CTRI/2022/01/039210	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039210">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039210</a>	A1 andere Population
171.	CTRI/2022/02/040116	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116</a>	A1 andere Population
172.	ChiCTR2000037085	Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancancerous solid tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037085</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00423">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00423</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152978</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173727</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173790</a>	A5 anderer Studientyp
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173791</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173808</a>	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916</a>	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), VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (TDM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017</a>	A1 andere Population
182.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194707">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194707</a>	A5 anderer Studientyp
183.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194758</a>	A5 anderer Studientyp
184.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205234</a>	A1 andere Population
185.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205293">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205293</a>	A5 anderer Studientyp
186.	JPRN-UMIN000029506	A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2&gt;=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2&gt;=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATIC trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.01.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029506</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041004">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041004</a>	A2 andere Intervention
188.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044995</a>	A1 andere Population
189.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047612">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047612</a>	A5 anderer Studientyp
190.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210361</a>	A1 andere Population
191.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2001200001</a>	A1 andere Population
192.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210017</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058</a>	A1 andere Population
194.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200369">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200369</a>	A1 andere Population
195.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210130</a>	A1 andere Population
196.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210132</a>	A5 anderer Studientyp
197.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210313</a>	A1 andere Population
198.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210097</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
199.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200124</a>	A1 andere Population
200.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200028</a>	A7 anderer Publikationstyp
201.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038</a>	A1 andere Population
202.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200336">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200336</a>	A1 andere Population
203.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200387">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200387</a>	A1 andere Population
204.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210410</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379</a>	A2 andere Intervention
206.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-21">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-21</a>	A1 andere Population
207.	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: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-21">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-21</a>	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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast04

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Behandlung nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine oder maximal zwei Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.  Patient*innen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs mussten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht infrage kommen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte multizentrische, offene Phase III-Studie mit zwei parallelen Armen (Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes, Zuteilungsverhältnis 2:1)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokollamendment 1 (Protokollversion 2.0, 23. November 2018)</b></p> <p>Trat vor Studienbeginn in kraft.</p> <p><b>Protokollamendment 2 (Protokollversion 3.0, 24. April 2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Anforderungen an frische und archivierte Gewebeproben</li> <li>• Erhöhung der Anzahl der Studienzentren auf ungefähr 255</li> <li>• Klarstellung der Anzahl an Patient*innen in der HR-positiven und –negativen Kohorte mit bzw. ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie</li> <li>• Prüfärzt*innen sollen dem lokalen Label der gewählten Therapie nach Maßgabe des Arztes im Vergleichsarm folgen.</li> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien der HR-positiven Kohorte</li> <li>• Änderung der Kriterien für eine Dosisanpassung bei Körpergewichtsveränderung</li> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien für Patient*innen im reproduktiven/gebärfähigen Alter</li> <li>• Erweiterung der Anweisungen bezüglich Monitoring von Patient*innen mit ILD</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 3 (Protokollversion 4.0, 23. April 2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorevaluierungen werden alle 6 Wochen ab Randomisierung durchgeführt.</li> <li>• Klarstellung bezüglich der Dosierung bei Therapie nach Maßgabe des Arztes</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 4 (Protokollversion 5.0, 12. Oktober 2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen neuer Zeitpunkte für die Analyse des OS um adäquates Follow-up und größere statistische Power zu gewährleisten. Ursprünglich geplant war diese früher zum</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse. OS wird als wichtigster sekundärer Endpunkt gewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von PFS2 als explorativer Endpunkt</li> <li>• Hinzufügen von Analysen, um die Auswirkung der COVID-19-Pandemie zu untersuchen</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient*innen waren aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.</li> <li>2. Mindestalter 18 Jahre (Befolgung lokaler Regularien bezüglich des legalen Eintrittsalters von studienspezifischen Tests oder Prozeduren)</li> <li>3. Pathologisch dokumentierter Brustkrebs mit folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Metastasierter oder nicht resezierbarer Brustkrebs</li> <li>b. Vorgeschichte einer geringen HER2-Expression (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH negativ)</li> <li>c. Durch ein Zentrallabor als HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH negativ) eingestuft</li> <li>d. HR-positiv oder HR-negativ (60 Patient*innen in dieser Kohorte geplant)</li> <li>e. Patient*innen mit HR-positivem Brustkrebs mussten eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht infrage kommen.</li> <li>f. Falls HR-positiv: maximal 240 Patient*innen ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie und mindestens 240 Patient*innen mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie</li> <li>g. Mindestens eine, maximal zwei vorherige Chemotherapielinien in der metastasierten Situation. Kam es nach einer (neo-)adjuvanten Therapie innerhalb von 6 Monaten zum Rezidiv, wurde diese als Therapielinie gezählt.</li> <li>h. Keine Vorgeschichte einer hohen HER2-Expression (HER2-positiv: IHC 3+ oder IHC 2+/ISH negativ) oder ausschließlich HER2 IHC 0</li> <li>i. Keine vorheriger Erhalt einer anti-HER2-basierten Therapie</li> </ol> </li> <li>4. Patient*innen hatten eine radiologisch dokumentierte Progression der Erkrankung während oder nach Erhalt der letzten Therapie.</li> <li>5. Vorliegen einer adäquat archivierten Tumorgewebeprobe zur Bestimmung des HER2-Status durch ein Zentrallabor. Wenn eine solche Probe nicht verfügbar war, wurde eine frische Tumorgewebebiopsie benötigt.</li> <li>6. Vorliegen einer aktuellen Tumorgewebeprobe nach Ende der letzten Therapie oder Einwilligung zu einer Gewebeprobeentnahme vor Randomisierung</li> <li>7. Patient*innen wiesen mindestens eine messbare Läsion nach Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers gemäß mRECIST Version 1.1 auf (Läsionen des Gehirns zählten als Nicht-Zielläsionen).</li> <li>8. ECOG-PS 0 oder 1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. LVEF <math>\geq 50</math> % festgestellt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>10. Hatten eine adäquate Knochenmarkfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> (keine Thrombozytentransfusion innerhalb einer Woche vor Screening)</li> <li>• Hämoglobinlevel <math>\geq 9,0</math> g/dl (keine Erythrozytentransfusion innerhalb einer Woche vor Screening)</li> <li>• Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> (keine Gabe von G-CSF innerhalb einer Woche vor Screening)</li> </ul> <p>11. Hatten eine adäquate Nierenfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als Kreatin clearance <math>\geq 30</math> ml/min, berechnet mit der Cockcroft-Gault Gleichung.</p> <p>12. Hatten eine adäquate Leberfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST/ALT <math>\leq 5 \cdot \text{ULN}</math></li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \cdot \text{ULN}</math> bei keinen Lebermetastasen oder <math>&lt; 3 \cdot \text{ULN}</math> bei Gilbert-Syndrom oder Lebermetastasen zu Baseline.</li> </ul> <p>13. Hatten eine adäquate Blutgerinnungsfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als INR <math>\leq 1,5 \cdot \text{ULN}</math> und entweder partielle oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit.</p> <p>14. Patient*innen im reproduktiven bzw. gebärfähigen Alter hatten zugestimmt, während und nach der Studie bis mindestens 7 Monate für Frauen und 4,5 Monate für Männer nach der letzten Dosis von T-DXd (und gemäß Label bei Therapie nach Maßgabe des Arztes) eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr zu vermeiden.</p> <p>15. Männliche Patienten durften keine Spermien einfrieren oder spenden ab Screening bis 4,5 Monate nach der letzten Dosis T-DXd (und gemäß Label bei Therapie nach Maßgabe des Arztes).</p> <p>16. Weibliche Patientinnen durften keine Eizellen einfrieren oder implantieren ab Screening bis 7 Monate nach der letzten Dosis von T-DXd bzw. gemäß Label.</p> <p>17. Eine genügend lange Auswaschphase vor Randomisierung</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bereits behandelt mit der ausgewählten Therapie nach Maßgabe des Arztes in der metastasierten Situation oder Kontraindikation. Eine Behandlung mit einer anderen Therapie nach Maßgabe des Arztes war möglich.</li> <li>2. Vorherige Behandlung mit einem DXd-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, insbesondere auch vorherige Teilnahme an einer Studie des Studiensponsors, bei der ein solches gegeben wurde.</li> <li>3. Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder ein Troponinspiegel, der auf</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Myokardinfarkt hindeutet, 28 Tage vor Randomisierung.</p> <p>b. Vorgeschichte einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis IV)</p> <p>c. QT-Zeit-Verlängerung &gt; 470 ms bei Frauen, &gt; 450 ms bei Männern</p> <p>4. Vorgeschichte einer ILD mit Steroidgabe, bestehende ILD oder ILD bei Screening nicht ausschließbar</p> <p>5. Kompression des Rückenmarks oder klinisch aktive ZNS-Metastasen (unbehandelt oder symptomatisch oder Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva benötigt)</p> <p>6. Mehrere primäre Malignome innerhalb von 3 Jahren, mit Ausnahme von adäquat reseziertem nicht-melanozytärem Hautkrebs, kurativ behandelte In-Situ-Erkrankung oder kontralateralem Brustkrebs</p> <p>7. Bekannte schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber den Wirkstoffen oder Inhaltsstoffen des Arzneimittels</p> <p>8. Bekannte schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern</p> <p>9. Unkontrollierte Infektion, die eine intravenöse Injektion von Antikörpern, Virustatika oder Antimykotika erfordert.</p> <p>10. Drogenmissbrauch oder medizinische Zustände wie klinisch signifikante Herz- oder Lungenerkrankungen, welche nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers die Teilnahme des oder der Patient*in an der Studie und deren Auswertung beeinträchtigen könnten.</p> <p>11. Soziale, familiäre oder geografische Faktoren, die die Studienbeteiligung und das Follow-up beeinträchtigen könnten.</p> <p>12. Patient*innen mit bekannter HIV-Infektion oder aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion (Test auf HIV vor Randomisierung, falls nach lokalen Richtlinien gefordert)</p> <p>13. Bestehende Toxizitäten aus vorherigen Krebstherapien, definiert als Toxizitäten (außer Alopezie), die noch nicht zu Grad ≤ 1 oder zu Baseline zurückgegangen sind. Patient*innen mit chronischen Toxizitäten vom Grad 2 konnten nach Ermessen der Prüferin/des Prüfers nach Rücksprache mit dem Sponsor teilnehmen.</p> <p>14. Therapeutische Strahlentherapie oder ein größerer Eingriff innerhalb von 4 Wochen oder palliative stereotaktische Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>15. Systemische Behandlung mit Antikrebstherapie (Immuntherapie [nicht antikörperbasierte Therapie], Retinotherapie) oder Hormontherapie innerhalb von 3 Wochen vor Behandlungsbeginn; antikörperbasierte Antikrebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung; oder Behandlung mit Nitrosoharnstoffen oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Behandlungsbeginn; oder Behandlung mit niedermolekularen Wirkstoffen innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten</p> <p>16. Teilnahme an einer therapeutischen klinischen Studie innerhalb von 3 Wochen vor Behandlungsbeginn, aktuelle</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an dieser Studie</p> <p>17. Schwangere, Stillende oder Frauen, die planen schwanger zu werden</p> <p>18. Angestellt beim Studiensponsor oder an einem Studienzentrum</p> <p>19. Durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt aus anderen Gründen als ungeeignet befunden</p> <p>20. Klinisch schwerwiegende Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund von interkurrierenden Erkrankungen der Lunge, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, einer zugrundeliegenden Lungenerkrankung (z. B. Lungenembolie innerhalb 3 Monaten vor Randomisierung, schweres Asthma) und jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankung mit pulmonaler Beteiligung oder eine frühere Pneumonektomie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 161 Zentren in den folgenden Ländern: Belgien, China, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Trastuzumab-Deruxtecan oder Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert.</p> <p>Trastuzumab-Deruxtecan wurde einmal alle drei Wochen (Q3W) intravenös infundiert. Die initiale Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan betrug 5,4 mg/kg.</p> <p>Bezüglich der Therapie nach Maßgabe des Arztes standen folgende zur Auswahl (Wahl der Therapie wurde vor Randomisierung festgelegt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabin</li> <li>• Eribulin</li> <li>• Gemcitabin</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Nab-Paclitaxel</li> </ul> <p><b>Capecitabin:</b> 1.000 – 1.250 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21-Tagezyklus</p> <p><b>Eribulin:</b> 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus</p> <p><b>Gemcitabin:</b> 800-1.200 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus oder 800-1.200 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus</p> <p><b>Paclitaxel:</b> 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle drei Wochen oder 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. einmal pro Woche</p> <p><b>Nab-Paclitaxel:</b> 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle drei Wochen oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		100 mg/m <sup>2</sup> oder 125 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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>Wenn nicht explizit angegeben, werden die Analysen sowohl auf der HR-positiven Kohorte des FAS, als auch auf dem gesamten FAS durchgeführt.</p> <p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>PFS nach BICR in der HR-positiven Kohorte des FAS. Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der Progression der Erkrankung beurteilt durch ein BICR nach mRECIST Version 1.1 oder dem Versterben (unabhängig der zugrunde liegenden Ursache).</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach BICR im FAS</li> <li>• OS in der HR-positiven Kohorte des FAS</li> <li>• OS im FAS</li> <li>• PFS nach Prüfarzt</li> <li>• Bestätigte ORR nach BICR und Prüfarzt (Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR)</li> <li>• Bestätigte DOR nach BICR</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte CBR nach BICR (Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR oder mindestens 6 Monaten stabiler Erkrankung)</li> <li>• Bestätigte DCR nach BICR (Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR oder stabiler Erkrankung)</li> <li>• Bestätigte TTR nach BICR</li> <li>• PFS2 nach Prüfarzt</li> <li>• Beste prozentuale Veränderung der SLD der messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline in der HR-positiven Kohorte des FAS</li> <li>• PFS, OS, bestätigte ORR und DOR in der HR-negativen Kohorte des FAS</li> <li>• Pharmakokinetische Untersuchungen</li> <li>• Hospitalisierungen</li> </ul> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptom-, Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>• Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45</li> <li>• Skalen und VAS des EQ-5D-5L</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE im SAS</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse des OS war ursprünglich zur selben Zeit wie die des PFS geplant. Das OS wurde als wichtigster sekundärer Endpunkt eingestuft und die Follow-up-Zeit verlängert, um eine adäquate Power zu gewährleisten.</li> <li>• PFS2 wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalysen zu möglichen Auswirkungen der COVID-19-Pandemie wurden hinzugefügt.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplant war eine Fallzahl von insgesamt N = 480 Patient*innen in der HR-positiven Kohorte und zu explorativen Zwecken, 60 Patient*innen in der HR-negativen Kohorte. Die Fallzahlen der HR-positiven Kohorte wurden folgendermaßen hergeleitet:</p> <p>Für den primären Endpunkt PFS nach BICR wurde von einer medianen Ereigniszeit von 4,2 Monaten im Vergleichsarm und einer HR von 0,68 ausgegangen. Eine Power von 90 % des zweiseitigen Log-Rank-Tests würde mit 318 PFS-Ereignissen erreicht. Für das OS wurde eine mediane Ereigniszeit von 15 Monaten im Vergleichsarm und eine HR von 0,72 angenommen. Mit einer Gesamtzahl von 333 OS-Ereignissen hätte die Studie eine Power von 80 % eines zweiseitigen Log-Rank-Tests (bedingt auf der Signifikanz des PFS in der HR-positiven Kohorte und des PFS in der gesamten Studienpopulation).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für das OS war zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (bedingt auf ein statistisch signifikantes Ergebnis der PFS-Analysen) eine erste Interimanalyse geplant. War diese nicht statistisch signifikant, wurde eine zweite Interimanalyse durchgeführt, sobald 233 OS-Ereignisse in der HR-positiven Kohorte aufgetreten sind.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patient*innen wurden zufällig im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme T-DXd und Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IXRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2-Status beurteilt durch ein Zentrallabor: (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH negativ)</li> <li>Anzahl vorheriger Chemotherapien: (1 oder 2)</li> <li>HR/CDK-Status: (HR-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie oder HR-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie oder HR-negativ)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Die Randomisierung erfolgte über das IXRS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	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.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein*  *Die Studie war offen, d. h. weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren verblindet. Die Beurteilung des primären Endpunkts und bestimmter sekundärer Endpunkte erfolgte verblindet durch ein BICR.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Analysepopulationen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS: Beinhaltet alle randomisierten Patient*innen. Patient*innen wurden entsprechend dem Arm, zu dem sie randomisiert wurden, ausgewertet. Die HR-positive Kohorte des FAS (nach Stratifizierungsfaktor HR-Status) ist die primäre Population zur Beurteilung der Wirksamkeit.</li> <li>• SAS: Beinhaltet alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patient*innen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst.</li> <li>• PPS: Das PPS beinhaltet alle Patient*innen in der HR-positiven Kohorte ohne größere Protokollverletzungen und wird primär für Sensitivitätsanalysen verwendet.</li> <li>• Pharmacokinetic Analysis Set: Beinhaltet alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bekommen haben und eine messbare Serumkonzentration aufwiesen.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b> Der primäre Endpunkt ist PFS (BICR) in der HR-positiven Kohorte des FAS. Die Behandlungsarme werden mittels eines stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test auf Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> verglichen; die Stratifizierungsfaktoren sind die der Randomisierung. Kaplan-Meier-Schätzer, Kaplan-Meier-Kurven und die mediane Ereigniszeiten mit 95 %-KI (nach Brookmeyer-Crowley-Methode) werden für beide Behandlungsarme dargestellt. HR mit 95 % werden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.</p> <p><b>Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte</b> Die Analyse der Endpunkte PFS (BICR) auf dem FAS, OS in der HR-positiven Kohorte des FAS und OS auf dem FAS wird analog zu der des primären Endpunkts durchgeführt. Die Analysen der wichtigsten sekundären Endpunkte erfolgen hierarchisch in genannter Reihenfolge nur bei statistischer Signifikanz des primären Endpunkts zur Kontrollierung des globalen Fehlers 1. Art. Eine DeMets-Alpha-Spending-Funktion mit der O'Brien-Fleming-Stopp-Grenze wird verwendet, um das Signifikanzniveau der OS-Analysen zu bestimmen.</p> <p><b>Analyse weiterer sekundärer Endpunkte</b> Die DOR und TTR werden deskriptiv ausgewertet und die medianen Ereigniszeiten mit 95 %-KI dargestellt. Die dargestellten Schätzer des PFS2 sind analog zu denen des PFS nach BICR. Für den Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen wird ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Die ORR, CBR und DCR werden in beiden Behandlungsarmen mit 95 %-KI (berechnet nach Clopper-Pearson-Methode) dargestellt. Die Skalen des EQ-5D-5L werden deskriptiv ausgewertet. Die Veränderung über die Zeit der einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 und die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wird betrachtet. Endpunkte der Hospitalisierung werden deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Auswertung der Sicherheit anhand UE-Raten erfolgt deskriptiv auf dem SAS.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (durchgeführt für PFS nach BICR und OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-Status (IHC 1+, HER2 IHC 2+/ISH negativ) – EDC</li> <li>• Anzahl vorheriger Chemotherapien (1, <math>\geq 2</math>) in der metastasierten Situation</li> <li>• Vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie (ja, nein)</li> <li>• Alter (&lt; 65, <math>\geq 65</math> Jahre; &lt; 75 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre)</li> <li>• Abstammung (asiatisch, kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Amerikas oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, andere)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Asien, Nordamerika, Europa + Israel)</li> <li>• Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien (0, 1, 2, <math>\geq 3</math>) in der metastasierten Situation</li> <li>• Bestes Ansprechen auf letzte systemische Krebsbehandlung (PR, stabile Erkrankung, PD)</li> <li>• Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen (Ja, Nein)</li> <li>• ZNS-Metastasen zu Baseline (Ja, Nein)</li> <li>• Nierenfunktion zur Baseline (normale Funktion, milde Funktionseinschränkung, moderate Funktionseinschränkung)</li> <li>• Leberfunktion zur Baseline (normale Funktion, milde Funktionseinschränkung)</li> <li>• Viszerale Erkrankung zur Baseline (Ja, Nein)</li> <li>• ECOG-PS (0, 1)</li> <li>• HR-Status – berechnet (nur für Analysen auf dem FAS, HR-positiv, HR-negativ)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Trastuzumab-Deruxtecan: N = 373 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 184</p> <p>b) Trastuzumab-Deruxtecan: N = 371 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 172</p> <p>c) HR-positive Kohorte des FAS: Trastuzumab-Deruxtecan: N = 331 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 163</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme/ Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Der oder die erste Patient*in wurde am 21. Dezember 2018 in die Studie aufgenommen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b>            Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EDC: Elektronische Datenerfassung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; INR: International Normalized Ratio; ISH: In-situ-Hybridisierung; i.v.: Intravenös; IXRS: Interactive web/voice response system; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PPS: Per-Protocol Set; PR: Teilweises Ansprechen; Q3W: Alle drei Wochen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SAS: Safety Analysis Set; SLD: Summe der längsten Durchmesser; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

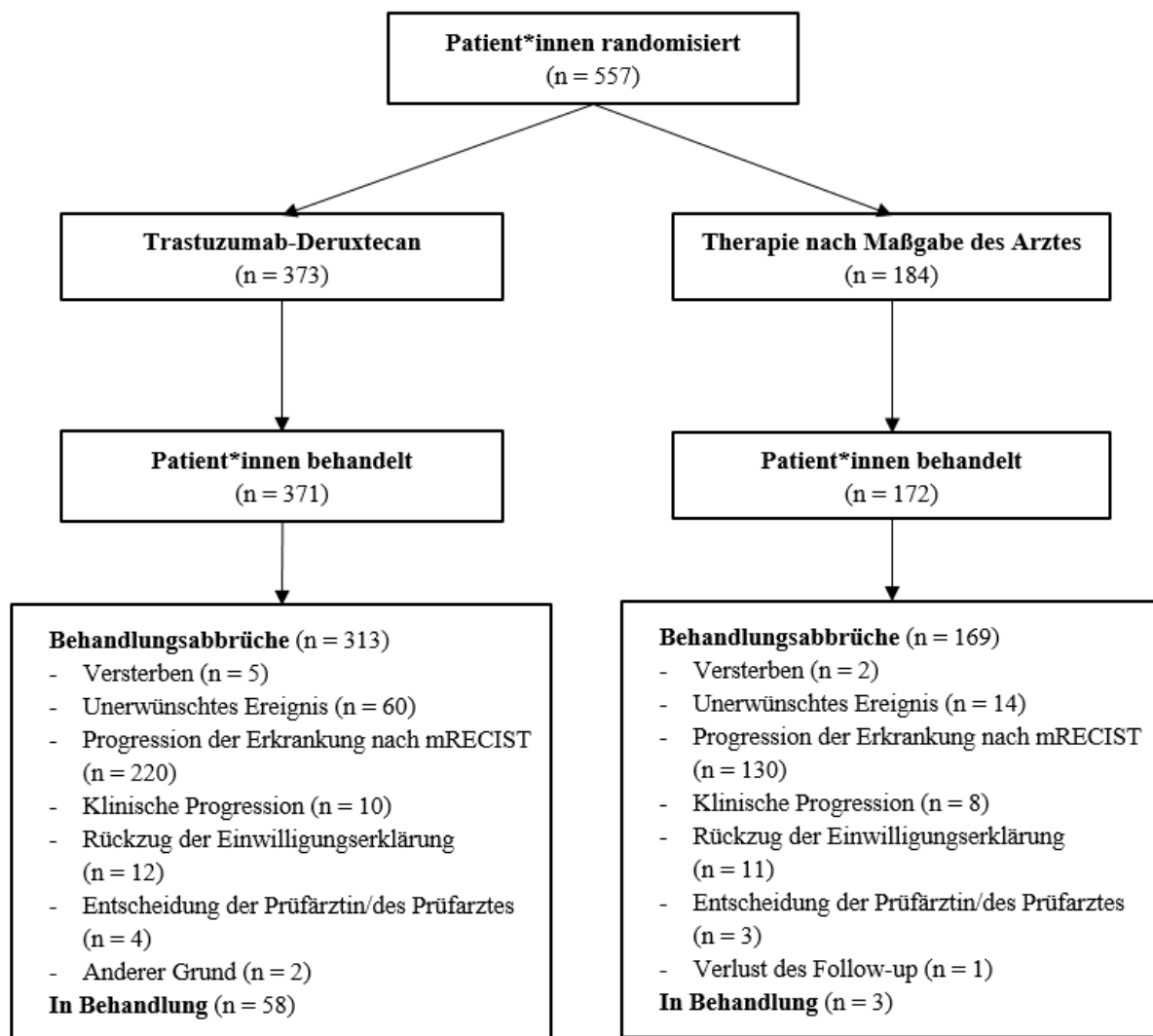


Abbildung 4-184: Flow-Chart der Studie DESTINY-Breast04, Datenschnitt 11.01.2022

Abkürzung: mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast04

Studie: DESTINY-Breast04

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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-Breast04 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von T DXd im Vergleich zu einer

Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patient\*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits mindestens eine und höchstens zwei Chemotherapien in der rezidivierenden oder metastasierten Situation erhalten haben. Im Falle eines Rezidivs innerhalb von sechs Monaten nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie wurde diese als eine Chemotherapielinie gezählt. Patient\*innen mit HR-positivem Brustkrebs mussten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht infrage kommen. Die Patient\*innen wurden durch ein IXRS im Verhältnis 2:1 in den T-DXd-Arm und den Vergleichsarm randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach HR/CDK-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien und HER2-Status erfolgte. Es handelt sich bei der Studie DESTINY-Breast04 um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und Darbietungsgabe 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: 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: Progressionsfreies Überleben (BICR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 durch ein BICR erfolgte verblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. Die Auswertung der Endpunkte des 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 des PFS (BICR) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)****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 Beurteilung der Progression durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung der Endpunkte des 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 PFS (Prüffarzt) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2****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 Beurteilung der Progression durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt bei PFS2 erfolgte unverblindet. Die Auswertung von PFS2 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 von PFS2 als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate (BICR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte ORR (BICR) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate (Prüfarzt)****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 mRECIST-Kriterien durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte ORR (Prüffarzt) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Summe der längsten Durchmesser****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts SLD erfolgte anhand des FAS, womit 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 SLD als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Bestätigte klinische Nutzenrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte CBR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte CBR als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Bestätigte klinische Kontrollrate (BICR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DCR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte DCR (BICR) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Bestätigte klinische Kontrollrate (Prüfarzt)****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 durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DCR erfolgte anhand des FAS, womit 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 bestätigte DCR (Prüffarzt) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum bestätigten Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte TTR erfolgte anhand des FAS, womit 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 TTR als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Dauer des bestätigten Ansprechens****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**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 mRECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DOR erfolgte anhand aller Patient\*innen des FAS mit einem bestätigten objektiven Ansprechen. 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: Zeit bis zur Hospitalisierung****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 Hospitalisierung war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung 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 Zeit bis zur Hospitalisierung als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: 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 patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS 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: Skalen des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben 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 patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-C30 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 EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Skalen des EORTC QLQ-BR45****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 patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 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 EORTC QLQ-BR45 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 Sicherheitsendpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

---

**Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.